



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

CARINE RAQUEL BLATT

**Um olhar sobre a efetividade e custos do tratamento da hepatite C
sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde**

FLORIANÓPOLIS
2011

CARINE RAQUEL BLATT

**Um olhar sobre a efetividade e custos do tratamento da hepatite C
sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia – Área de Concentração Fármaco-Medicamento da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Farmácia.

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

FLORIANÓPOLIS
2011

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária
da
Universidade Federal de Santa Catarina

B644o Blatt, Carine Raquel

Um olhar sobre a efetividade e custos do tratamento da
hepatite C sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde [tese]
/ Carine Raquel Blatt ; orientadora, Marení Rocha Farias. -
Florianópolis, SC, 2011.

190 p.: il., grafs., tabs.

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

Inclui bibliografia

1. Farmácia. 2. Hepatite C - Tratamento. 3.
Efetividade. 4. Medicamentos. 5. Custo direto. 6. Assistência
Farmacêutica. I. Blatt, Carine Raquel. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Farmácia. III. Título.

CDU 615.12

“Um olhar sobre a efetividade e custos do tratamento da hepatite C sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, 2010”.

POR

Carine Raquel Blatt

Tese julgada e aprovada em sua forma final pela Orientadora e membros da Banca Examinadora, composta pelos Professores Doutores:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Celso Spada (UFSC – Membro Titular)

Prof. Dr. Antônio Carlos Estima Marasciulo (UFSC – Membro Titular)

Prof. Dr. Giácomo Balbinoto Neto (UFRGS – Membro Titular)

Prof. Dr. Cassiano Correr (UFPR – Membro Titular)

Prof. Dr. Leonardo de Luca Schiavon (UFSC – Membro Titular)

Prof. Dra. Marení Rocha Farias (UFSC – Orientadora)

Prof. Dr. Eloir Paulo Shenkel
Coordenador do Programa de Pós Graduação em Farmácia da
UFSC

Florianópolis, 26 de agosto de 2011.

*À minha pequena grande família, que mesmo distante esteve
sempre muito presente.*

AGRADECIMENTOS

Em um trabalho que foi construído por centenas de mãos, tenho medo de não agradecer a todos ou de expressar de maneira muito singela os meus agradecimentos. Foram muitas as pessoas que contribuíram para o meu crescimento como pesquisadora, para o meu amadurecimento pessoal e para que este trabalho pudesse ser realizado. Agradeço desde já, sem mencionar nomes, a todos os amigos, mestres, colegas, alunos, pacientes, profissionais que fizeram parte desta história.

Agradeço em especial à Mareni, que depois de mais de 10 anos de convívio e trabalhos em conjunto foi muito mais que mestre. Foi amiga, conselheira, mãe, colega. Chegou até mesmo a me emprestar a sua família. Muito obrigada.

Ao Júnior, que abraçou a causa da hepatite C como se fosse a dele e muito contribuiu para o crescimento do grupo.

À Liege, por sua disposição em ajudar e participar das discussões, sempre com palavras carinhosas e motivadoras.

Ao Luciano, por sua capacidade de organizar e pensar quando já não conseguimos enxergar a luz no fim do túnel.

À Rosana, por seus contantes questionamentos e palavras de incentivo e carinho.

À Fabíola, por sua colaboração, apoio e gentil contribuição para a formatação do trabalho.

Ao Miguel e ao Rodrigo, por fazerem a diferença para a organização da assistência farmacêutica nos serviços públicos e por compartilharem com todos os farmacêuticos essas conquistas.

Ao Orlando e Kárin, que ainda no mestrado me fizeram acreditar que existem pessoas competentes nos serviços públicos de saúde.

À Rochele e à Magali, pelo exemplo de cuidado com os pacientes portadores de hepatite C.

À Elaine, por sua incansável luta para organizar e estruturar os serviços em prol dos pacientes portadores de hepatite C.

Ao Prof. Siebert, que gentilmente me acolheu no seu grupo e compartilhou um pouco do seu disputado tempo e do seu vasto conhecimento.

À Imke, cuja amizade foi muito importante e me ajudou muito no momento em que eu estava distante da família e dos amigos.

Aos amigos da UMIT, Katharina, Beate, Marjan, Ursula, Jhoannes, Elizabeth, Raphaella, Nick e Ruth.

À Kaite, que passou horas digitando e conferindo os dados, e que foi sempre muito prestativa.

À Letícia, que foi inicialmente bolsista do projeto e depois farmacêutica do Polo de Aplicação dos Medicamentos Injetáveis no Hospital Nereu Ramos.

À Xanda, que também foi bolsista do projeto e dedicou-se por horas a coletar dados e a acompanhar os pacientes.

Ao Bernd, agradeço por sua calma e por sua disponibilidade em sempre ajudar.

Ao Gustavo e à Camila, que sempre serão meus sobrinhos emprestados. Obrigada por compartilhar esses lindos sorrisos comigo.

Aos amigos da Unisul, Fabi, Grazi, Day, Ana, Cleidson, Sil e Irene.

A Roniele, por seu constante carinho e apoio.

Ao Centro de Estudos de Aids do Rio Grande do Sul (CEARGS), que me ajudou a desvendar um pouco mais a epidemiologia.

Aos professores da banca Antonio Carlos Estima Marasciulo, Cassyano Januário Correr, Celso Spada, Giacomo Balbinotto Neto, Leonardo de Luca Schiavon e Silvana Nair Leite, pelas contribuições.

À Capes, pela bolsa de programa do estágio no exterior.

RESUMO

BLATT, Carine Raquel. **Um olhar sobre a efetividade e custos do tratamento da hepatite C sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.**

Introdução: A prevalência da hepatite C no Brasil é estimada em torno de 1%. Para o tratamento são fornecidos pelo sistema público de saúde os medicamentos peguinterferon alfa (PEG), interferon alfa (IFN) e ribavirina (RBV), de acordo com um protocolo específico. **Objetivo:** Identificar as taxas de cura do tratamento da hepatite C em Santa Catarina (SC) e no Brasil, investigar a associação entre as taxas de conclusão de tratamento e as taxas de cura, bem como quantificar os custos diretos do tratamento, de acordo com a perspectiva do SUS, e fazer uma comparação de custo-efetividade do tratamento da hepatite C para os pacientes portadores dos genótipos 2 e 3. **Metodologia:** As taxas de cura em SC foram verificadas por meio de uma série de casos de pacientes que realizaram o tratamento durante os anos de 2003 a 2007. Mediante revisão sistemática e meta-análise, verificou-se qual a taxa de cura nos estudos brasileiros publicados. De acordo com o protocolo nacional, os resultados foram divididos em cinco grupos: tratamento com PEG e RBV por 48 semanas: genótipo 1 (A), coinfeção com HIV (B), recidivante (C) e não respondedor (D); e tratamento com IFN e RBV por 24 semanas: genótipos 2 e 3 (E). A associação entre as taxas de término de tratamento e cura foi verificada por meio de uma análise de metarregressão. Os custos diretos do tratamento foram verificados mediante um *micro-costing study*. A análise de custo-efetividade do tratamento de pacientes portadores dos genótipos 2 ou 3 foi realizada comparando-se o uso de PEG+RBV (PEG-FIRST) por 24 semanas com IFN+RBV (PEG-SEC) por 24 semanas como primeira escolha. PEG+RBV (48 semanas) foi administrado para todos os pacientes recidivantes e não respondedores. **Resultados:** Em SC, analisaram-se 716 tratamentos, 472 (PEG) e 244 (IFN). As taxas de conclusão foram 69,1% (PEG) e 88,5% (IFN). Para 289 dos 542 tratamentos concluídos, os dados de resposta foram considerados ignorados. O número de tratamentos com resposta viral sustentada (RVS) foi 84 (45 com PEG e 39 com IFN). Na revisão sistemática, 20 estudos foram incluídos, e as taxas de RVS encontradas foram A

(n=1.775; RVS= 40,2%, 95%IC 34,5-45,8); B (n=59, RVS= 23,7%); C, gen 1 (n=68; RVS=60,0%, 95%IC 44,0-75,9); C, gen 2 ou 3 (n=17; RVS 59,0%, 95%IC 32,9-85,1); D, gen 1 (n=230; RVS=18,3%, 95%IC 13,3-23,3); D, gen 2 ou 3 (n=79; RVS=50,2%, 95%IC 33,4-67,0); e E (n=486; RVS=54,3%, 95%IC 39,3-69,3). As taxas de não conclusão de tratamento variaram entre 4,5% e 44,4%. De acordo com a metarregressão, há correlação linear entre as taxas de não conclusão e RVS, e o aumento de 10% de descontinuidade implica uma redução de 4,1% de RVS. O custo total para o tratamento da hepatite C por paciente com IFN foi de US\$ 982,25; com PEG 2a 180 mcg, foi de US\$ 10.658,08; e com PEG 2b 120 mcg, foi de US\$ 12.597,63. Os medicamentos antivirais representam 88% dos custos para PEG e 40% dos custos para IFN. Para o tratamento da hepatite C (genótipos 2 ou 3), PEG-SEC apresentou uma efetividade de 79,2% e um custo de US\$ 5.852,99. O uso de PEG-FIRST resultou em uma RVS de 87,8% e custos de US\$ 8.338,27.

Conclusões: Os serviços que dispensam os medicamentos para o tratamento da hepatite C em SC não estão organizados para o registro de informações relativas ao acompanhamento do paciente e às taxas de cura. Alguns dados de efetividade dos estudos publicados no Brasil são inferiores aos ensaios clínicos. As baixas taxas de conclusão de tratamento explicam em parte esse achado. Para o tratamento com PEG, os custos com o acompanhamento dos pacientes, testes diagnósticos e consultas com profissionais representam apenas 12% dos custos totais, o que indica que melhor cuidado deve ser fornecido a esse grupo de pacientes para que se possa evitar desperdícios de recursos financeiros. No contexto brasileiro, PEG-FIRST é mais caro e mais efetivo que PEG-SEC.

PALAVRAS-CHAVE: hepatite C, tratamento da hepatite C, efetividade, peguinterferon, resposta viral sustentada, custos diretos, assistência farmacêutica.

ABSTRACT

BLATT, Carine Raquel. **Effectiveness and cost of hepatitis C treatment from a public system perspective.**

Introduction: In Brazil, hepatitis C prevalence is estimated to be around 1%. The public health system (SUS) provides coverage of chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha (PEG), interferon alpha (IFN) and ribavirin (RBV), according to specific guidelines. **Objective:** Identify the rates of cure from hepatitis C treatment in Santa Catarina (SC) and Brazil, investigate the association between conclusion and cure rates and quantify the direct cost of treatment from a SUS perspective, comparing this with a cost effectiveness analysis of hepatitis C treatment of patients with genotype 2 or 3. **Methods:** Santa Catarina rates of cure were estimated from a sample of cases of patients who underwent the treatment between 2003 and 2007. Systematic review and meta-analysis were used to investigate the rates of cure from published Brazilian studies. In accordance with Brazilian guidelines we evaluated the data in five groups. Treatment with PEG plus RBV for 48 weeks: genotype 1 (A), HIV-HCV co-infection (B), relapses (C), non-responders (D) and treatment with IFN plus RBV for 24 weeks: genotype 2 or 3 (E). To investigate the association between non-conclusion and no SVR a metaregression was carried out. The direct costs were estimated with a micro-costing study. A cost-effectiveness analysis with patients carrying genotype 2 or 3 was conducted to compare PEG plus RBV (PEG-FIRST) for 24 weeks as the first choice of treatment with IFN plus RBV (PEG-SEC) for 24 weeks as the first choice of treatment. PEG plus RBV (48 weeks) was administered to relapse and nonresponder patients. **Results:** The SC sample included 716 treatments, 472 (PEG) and 244 (IFN), the rates of conclusion were 69.1% (PEG) and 88.5% (IFN). Of 542 concluded treatments, in 289 the rates of SVR were not identified. The number of treatments resulting in SVR were 45 (PEG) and 39 (IFN). In the literature researched the rates of cure in 20 studies were as follows: A (n=1775; SVR= 40.2%, 95%CI 34.5-45.8); B (n=59, SVR= 23.7%); C, gen 1 (n=68; SVR=60.0%, 95%CI 44.0-75.9); C, gen non1 (n=17; SVR=59.0%, 95%CI 32.9-85.1); D, gen 1 (n=230; SVR=18.3%, 95%CI 13.3-23.3); D, gen non1 (n=79; SVR=50.2%, 95%CI 33.4-67.0); and E (n=486;

SVR=54.3%, 95%CI 39.3-69.3). The conclusion rates ranged between 4.5% and 44.4%. The meta-regression analysis found a linear correlation between rates of non conclusion and rates of SVR, an increase of 10% in non-conclusion means a reduction of 4.1% in SVR. The direct cost of Hepatitis C treatment per patient was US\$ 982.25 (IFN), US\$ 10,656.08 (PEG 2a 180 mcg) and US\$ 12,597.63 (PEG2b 120 mcg). The antiviral drugs account for 88% of the direct cost of PEG treatment and 40% of IFN treatment. In Hepatitis C treatment for patients with genotype 2 or 3, PEG-SEC has an effectiveness of 79.2% and costs USD \$ 5,852.99. Using PEG-FIRST results in SVR of 87.8% and costs USD \$ 8,338.27. **Conclusion:** Drug dispensing services for hepatitis C treatment in SC are not set up to record information about patient follow-up and rates of cure. Some data taken from Brazilian published studies reveals less effectiveness in the treatment of hepatitis C than data taken from clinical trials; the low rates of conclusion partly explain these results. With regard to PEG treatment the costs of patient follow-up, diagnostics tests and outpatient visits account for only 12% of total costs which suggests that better care is necessary for this group of patients to prevent wasted resources. In the Brazilian context, PEG-FIRST is more effective and more expensive than PEG-SEC.

KEY WORDS: Hepatitis C, Hepatitis C Treatment, Effectiveness, Peginterferon, Sustained Viral Response, Direct Cost, Pharmaceutical Services.

A autora do estudo declara ausência de conflitos de interesse.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2-1. Esquemas de tratamento para hepatite C crônica de acordo com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas ²⁶	35
Figura 5-1. População em percentual (2010), casos notificados em percentual (2000-2010) e tratamentos realizados em percentual (2003-2006) para os municípios investigados.....	56
Figura 5-2. Casos confirmados de hepatite C em Santa Catarina e nas cidades estudadas durante o período de 2000 a 2010.....	57
Figura 5-3. Perfil dos pacientes em tratamento para a hepatite C em Santa Catarina (2003-2007).....	57
Figura 5-4. Fluxograma com o número de pacientes em tratamento com hepatite C com PEG e IFN, o número de pacientes que concluíram o tratamento e o número de pacientes que obtiveram RVS.....	58
Figure 6-1. Flow chart with the description of the number of included studies.....	86
Figure 6-2. Studies included according subgroups analysis.....	87
Figure 6-3. Study and patient characteristics of all studies included.	89
Figure 6-4. Forest plot for SVR according to subgroup treatment ..	90
Figure 6-5. Percent of SVR and confidence interval according to treatment group.....	91
Figure 6-6. Random effect meta-regression evaluating the association between rates of no SVR and rates of non-completion (NoSVR=0.41xNonConclusion + 0.56).	92

Figure 7-1. Total direct cost (USD \$) of treatment for hepatitis C per patient with interferon plus ribavirin (IFN), peginterferon 2a 180 mcg plus ribavirin (PEG 2a) and peginterferon 2b 120 mcg plus ribavirin (PEG 2b).....104

Figure 7-2– Percentage of total direct cost for treatment of hepatitis C with interferon alpha plus ribavirin and peginterferon alpha 2a 180 mcg plus ribavirin.105

Figure 8-1. Costs (USD \$) and effectiveness per course of treatment.122

Figure 8-2. Cost effectiveness analysis comparing PEG-SEC with PEG-FIRST24.124

Figure 8-3. Results of cost effectiveness analysis comparing PEG-SEC with PEG-FIRST24.125

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Português

Ceaf – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
Diaf-SES-SC – Diretoria de Assistência Farmacêutica do Estado de Santa Catarina
Furb - Fundação Universidade Regional de Blumenau
HCC – Hepatite C crônica
HCV – Hepatite do vírus C
IFN – Interferon alfa
Indep – Instituto de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa do Hospital da Bahia
OMS – Organização Mundial de Saúde
PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEG – Peguinterferon alfa
RVS – Resposta viral sustentada
SC – Santa Catarina
Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS – Sistema Único de Saúde
UFBA – Universidade Federal da Bahia
UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina
Unesc - Universidade do Extremo Sul Catarinense
Unisul - Universidade do Sul do Estado
Univale - Universidade do Alto Vale do Itajaí
Univille - Universidade de Joinville

Inglês

CHC – Chronic hepatitis C
EVR – Early Virological Response
HCV – Hepatitis C virus
HTAi – Health Technology Assessment
ICER – Incremental Cost Effectiveness Ratio
ICOHRTA – Operational and Health Services Research and Training Award
IFN – Interferon alpha
PEG – Peginterferon alpha

RBV – Ribavirin

SUS – Public Health System

SVR – Sustained Viral Response

UMIT – The Health and Life Sciences University Hall/Tyrol

SUMÁRIO

1	<i>Apresentação</i>	23
2	<i>Introdução</i>	27
2.1	Hepatite C	29
2.2	Acesso ao tratamento da Hepatite C no Brasil	31
2.3	Avaliação de tecnologia em saúde.....	36
3	<i>Justificativa</i>	39
4	<i>Objetivos</i>	43
4.1	Objetivo Geral	45
4.2	Objetivos Específicos	45
5	<i>Necessidade de integração da Assistência Farmacêutica aos sistemas de registro dos dados nos serviços de saúde: o caso da hepatite C crônica em Santa Catarina</i>	47
6	<i>Efetividade e adesão ao tratamento da Hepatite C Crônica no Brasil: meta-análise e metarregressão</i>	67
7	<i>Estimativa do custo do tratamento da hepatite C de acordo com a perspectiva do Sistema Único de Saúde</i>	93
8	<i>Tratamento da hepatite C crônica em pacientes com genótipo 2 ou 3 no Brasil: um estudo de custo-efetividade do uso de peguinterferon associado a ribavirina como primeira escolha</i> ...	115
9	<i>Considerações Finais</i>	129
10	<i>Perspectivas</i>	137
11	<i>Referências Bibliográficas</i>	141
12	<i>Apêndice</i>	159

1 APRESENTAÇÃO

Esta tese está organizada na forma de capítulos, os quais abordam diferentes aspectos relacionados à hepatite C no Brasil, a partir de uma perspectiva farmacêutica. Inicialmente, apresenta-se a introdução ao tema a partir de dados da literatura sobre a hepatite C no país, a justificativa e os objetivos do trabalho. Os capítulos subsequentes são apresentados na forma de artigos, os quais foram publicados ou submetidos à publicação, ou estão em fase final para submissão.

O trabalho desenvolvido nesse período fez parte do projeto de pesquisa intitulado “Estudo retrospectivo para análise da resolutividade e do impacto econômico do tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C em municípios de Santa Catarina”, Edital MS/CNPq/Fapesc/SES – 008/2006, para projetos de pesquisa e desenvolvimento tecnológico prioritários ao Sistema Único de Saúde (SUS). Possuiu apoio financeiro para a contratação de bolsistas do Instituto de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa do Hospital da Bahia (Indep), em parceria com a Universidade Federal da Bahia (UFBA), com recursos do International Clinical, Operational and Health Services Research and Training Award (ICOHRTA), da Universidade da Califórnia, em São Francisco, nos Estados Unidos.

O trabalho também contou com o apoio financeiro da Capes para o desenvolvimento de um estágio de doutorado no Departamento de Saúde Pública da The Health and Life Sciences University Hall/Tyrol (Umit), sob orientação do professor Uwe Siebert, em 2010.

O primeiro artigo apresenta os dados de efetividade do tratamento da hepatite C no estado de Santa Catarina e discute a importância da necessidade de maior interação entre os serviços farmacêuticos e a vigilância epidemiológica. Esse artigo deverá ser submetido à Revista de Saúde Pública. Um resumo estendido do trabalho foi publicado no livro “Avaliação de tecnologias em saúde: seleção de estudos apoiados pelo Decit”, em 2011.

O segundo artigo trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise, cujo objetivo é identificar as taxas de resposta viral ao tratamento da hepatite C no Brasil, bem como analisar a associação entre as taxas de conclusão e resposta viral sustentada. Esse trabalho foi submetido à revista *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* em 6 de junho de 2011 e apresentado no 8º Health Technology Assessment Society (HTAi) Annual Conference, no Rio de Janeiro, em 2011, tendo recebido o prêmio de melhor apresentação oral estudantil.

No terceiro artigo apresenta-se o estudo de estimativa dos custos do tratamento da hepatite C, de acordo com a perspectiva do SUS, realizado a partir de estudos da realidade de Santa Catarina. Esse artigo deverá ser submetido à revista *Value in Health*.

O quarto artigo reporta o estudo de comparação de custo-efetividade da utilização de peguinterferon alfa como primeira escolha com o protocolo brasileiro para o tratamento de pacientes portadores dos genótipos 2 ou 3. Esse artigo deverá ser submetido à revista *Health Economics* e foi apresentado na ISPOR 3rd Latin America Conference, na Cidade do México, em 2011.

No anexo apresenta-se artigo que é subproduto da revisão bibliográfica sobre o impacto do tratamento da hepatite C na qualidade de vida do paciente, publicado na *Revista Brasileira de Farmácia*. Esse trabalho foi desenvolvido na etapa inicial desta tese, quando também realizou-se o Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Parte do trabalho constitui a monografia de conclusão do curso.

2 INTRODUÇÃO

2.1 Hepatite C

A hepatite C (HCV) é uma doença infecciosa causada pelo vírus da hepatite C, identificado em 1989. Atualmente um problema global de saúde pública, constitui-se na principal causa de hepatite associada à infecção sanguínea. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que entre 130 e 170 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas com o vírus da hepatite C, e mais de 350 mil pessoas morrem anualmente de doenças hepáticas relacionadas com a infecção. No continente americano, essa taxa foi estimada em 1,7%¹.

No Brasil, a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C é estimada em 2,5% em adultos². O Ministério da Saúde está conduzindo uma pesquisa populacional em todas as capitais brasileiras para fornecer informações sobre a prevalência da infecção viral e seu padrão de risco³. Dados preliminares desse inquérito estimam uma prevalência de 0,9-1,9%⁴.

O vírus da hepatite C é geralmente transmitido por meio de sangue contaminado. Os fatores de risco para a infecção incluem drogas injetáveis, hemodiálise, transfusão de sangue ou derivados, tatuagens, transplante de órgãos contaminados pelo vírus da hepatite C, transmissão vertical e, com menor frequência, comportamento sexual de risco^{5,6}.

A transmissão do vírus da hepatite C está em declínio devido ao resultado das análises de controle do sangue e derivados e à implementação de medidas preventivas na utilização de injetáveis e materiais perfurocortantes. Por outro lado, devido à mesma rota de transmissão, a hepatite C em portadores do vírus HIV e entre usuários de drogas injetáveis é um problema crescente em vários países¹.

Nos últimos anos, o Brasil investiu consideravelmente na prevenção e no controle de doenças infecciosas, o que tem diminuído o número de

mortes⁷. Contudo, as doenças infecciosas ainda constituem um grave problema de saúde pública no país. No caso específico da hepatite C, apesar das medidas preventivas de controle do sangue e derivados e dos procedimentos invasivos, bem como da disponibilidade de tratamento, não se pode afirmar que a doença esteja controlada no país. As características de evolução lenta e silenciosa da doença apontam para um ápice da infecção em 2015⁸.

A infecção aguda é geralmente assintomática. Após a exposição, cerca de 80% das pessoas desenvolvem a infecção crônica. Na doença crônica, cerca de 30% das pessoas desenvolvem complicações hepáticas durante um período de 2 a 30 anos. A evolução da doença está associada ao desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular, o que constitui a principal indicação para transplante de fígado em adultos^{9,10}.

Em 2010 a OMS aprovou a Resolução EB126.R16¹¹ com o objetivo de estimular o fortalecimento da prevenção e tratamento da doença nos Estados-membros. O aumento do número de pacientes diagnosticados e tratados exigirá planejamento organizacional e financeiro nos serviços de saúde¹. Portanto, a discussão da participação dos serviços farmacêuticos nesse momento é fundamental.

Nesse contexto, no Brasil, o Ministério da Saúde apresentou os desafios e as perspectivas para o período de 2011 a 2012¹². Entre eles, cabe citar:

- aprimorar a governança e gestão para o enfrentamento das hepatites virais, por meio de:
 - estímulo à inclusão de ações de enfrentamento às hepatites virais nos planos estaduais de saúde e fomento às pesquisas;
 - implantação da vigilância sentinela das hepatites virais nos laboratórios de saúde pública;
- promover o acesso a serviços qualificados de atenção, incluindo o atendimento integral aos portadores de hepatites virais na rede de serviços, nos diferentes níveis de complexidade.

2.2 Acesso ao tratamento da Hepatite C no Brasil

A Constituição Brasileira de 1988 garantiu a saúde como um direito do cidadão e um dever do Estado. Os artigos 196 a 200 estabelecem os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), o qual tem o objetivo de prover uma atenção abrangente e universal, preventiva e curativa, por meio da gestão e da prestação descentralizadas de serviços de saúde, promovendo a participação da comunidade em todos os níveis de governo¹³.

Apesar de seu caráter universal, o sistema de saúde brasileiro é formado por uma rede complexa de combinação público-privada. O sistema de saúde tem três setores: o setor público, no qual os serviços são financiados e providos pelo Estado nos níveis federal, estadual e municipal, incluindo os serviços de saúde militares; o setor privado (com fins lucrativos ou não), no qual os serviços são financiados de diversas maneiras, com recursos públicos ou privados; e, por último, o setor de saúde suplementar, com diferentes tipos de planos privados de saúde e de apólices de seguro, além de subsídios fiscais¹³.

O acesso a medicamentos também pode ocorrer por diferentes formas: através das farmácias privadas, por desembolso direto; por farmácias do governo, que fazem parte da rede de atenção à saúde; e também mediante convênios entre o governo e as farmácias privadas, na forma de copagamento, em que o financiamento público pode chegar até a 100% para os medicamentos utilizados no controle de hipertensão e diabetes¹⁴.

No setor público de saúde no Brasil, no que se refere aos medicamentos, é preciso fazer uma divisão entre a assistência farmacêutica ambulatorial (com dispensação de medicamentos diretamente aos pacientes para uso em suas residências) e a hospitalar

(com dispensação de medicamentos para administração aos pacientes nos serviços de saúde)¹⁵.

No âmbito ambulatorial, os medicamentos estão divididos em três componentes: Componente Básico da Assistência Farmacêutica; Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica; e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

O Componente Básico é destinado à aquisição de medicamentos e insumos da assistência farmacêutica no âmbito da atenção básica em saúde e daqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos.

O Componente Estratégico é destinado a programas de saúde estratégicos: a) controle de endemias, tais como a tuberculose, a hanseníase, a malária, a leishmaniose, a doença de Chagas e outras doenças endêmicas de abrangência nacional ou regional; b) antirretrovirais do programa DST/Aids; c) sangue e hemoderivados; e d) imunobiológicos, sendo os medicamentos adquiridos e distribuídos pelo Ministério da Saúde.

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica era, até 2009, denominado de Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional e destinado, principalmente, à garantia de acesso ambulatorial aos medicamentos de alto custo. Atualmente, é caracterizado pela busca da garantia de integralidade do tratamento medicamentoso em nível ambulatorial, com linhas de cuidado definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde¹⁶.

Os medicamentos disponibilizados para o tratamento da hepatite C fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e possuem Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para a hepatite C. Esse protocolo foi publicado em 2002,

atualizado em 2007 e 2011, sendo a ribavirina, o interferon alfa e o peguinterferon alfa os medicamentos padronizados¹⁷.

Os interferons são proteínas produzidas naturalmente com efeitos complexos na imunidade e função celular. Existem pelo menos 15 subtipos deles. A ribavirina, por sua vez, é um nucleotídeo sintético com atividade antiviral contra vírus RNA e DNA¹⁰.

Atualmente, além do interferon alfa (IFN), duas formas comerciais de peguinterferon alfa (PEG) estão disponíveis para uso clínico: PEG 2a (Roche®) e PEG 2b (Schering®). A peguilação do interferon envolve o acréscimo de uma molécula inerte de um polímero de polietileno glicol à molécula de interferon, o que produz uma molécula de peso molecular maior e com um tempo de meia-vida prolongado. A peguilação prolonga o efeito biológico, diminuindo o número de aplicações semanais¹⁸.

A terapia de pacientes portadores de hepatite C crônica melhorou substancialmente nos últimos anos. O objetivo do tratamento é eliminar o vírus e deter a progressão da doença, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular. Atualmente, o melhor indicador de um tratamento eficaz é a resposta virológica sustentada (RVS), definida pela ausência de RNA viral detectável no soro, por meio do teste de HCV-RNA qualitativo, com menor limite de detecção de 50 UI/mL, 24 semanas após o término do tratamento^{10,19}.

Nos últimos anos a RVS obtida em ensaios clínicos relatados na literatura aumentou de 15% com 6 meses de tratamento com IFN em monoterapia²⁰ para aproximadamente 40% com a terapia combinada de IFN e ribavirina (RBV)²¹, chegando a 52% com a introdução da terapia combinada de PEG e RBV para pacientes portadores do genótipo 1 e a 82% para pacientes portadores dos genótipos 2 ou 3^{10,22-}

Vários fatores podem influenciar a resposta da terapia da Hepatite C. Esses fatores estão relacionados à terapêutica, como tipo de terapia, dose, duração e adesão, a fatores virais, como genótipo viral 1, carga viral elevada antes do tratamento e cepas resistentes, e a características dos pacientes, como idade avançada, sexo masculino, presença de cirrose, coinfeção HCV-HIV ou coinfeção HCV-HBV²⁵.

No Brasil, o PCDT garante o fornecimento gratuito de medicamentos aos portadores de hepatite viral C (HCV) aguda e aos portadores de HCV crônica com atividade necroinflamatória de moderada a intensa e presença de fibrose de moderada a intensa. A Figura 2-1 apresenta resumidamente os esquemas de tratamento de acordo com o protocolo brasileiro.

Pacientes portadores de infecção por vírus de genótipo 2 ou 3 serão tratados com IFN e RBV durante 24 semanas. Pacientes portadores de infecção por vírus de genótipo 4 ou 5 deverão completar 48 semanas do mesmo tratamento. Pacientes portadores de infecção por vírus de genótipo 1 receberão PEG e RBV durante 48 semanas, desde que seja documentada a presença de resposta virológica precoce na 12ª semana de tratamento, com negatificação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao valor antes do tratamento. Pacientes coinfectados pelo HIV/HCV, independentemente do genótipo e com qualquer grau de fibrose (F1 a F4), deverão realizar o tratamento com PEG associado ou não a RBV por 48 semanas¹⁷.

Em 2007, a atualização do protocolo clínico possibilitou o retratamento com PEG em pacientes previamente tratados com IFN, com ou sem ribavirina. A atualização realizada em 2011 possibilitou o retratamento também para aqueles que realizaram tratamento prévio com PEG. Além disso, permitiu o prolongamento do tratamento para 72 semanas naqueles pacientes que não apresentaram a resposta virológica precoce na 12ª semana, mas obtiveram a resposta na 24ª semana de tratamento. E, por fim, possibilitou o tratamento com PEG daqueles

com genótipo 2 ou 3 que apresentam escores de Metavir de F3 e F4 e/ou presença de cirrose documentada²⁶.

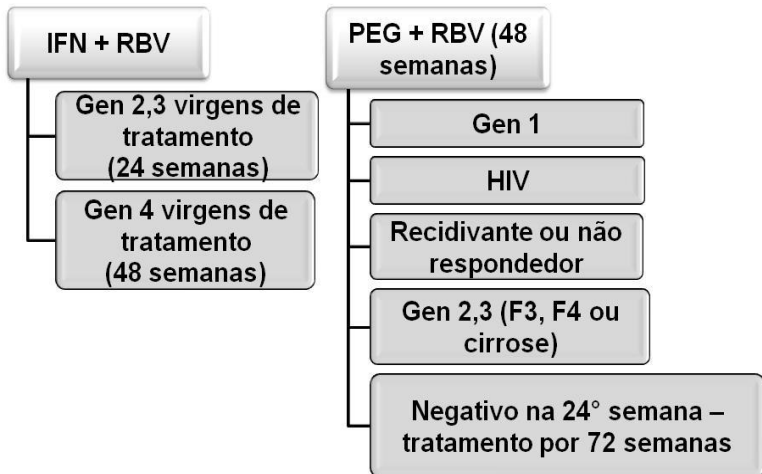


Figura 2-1. Esquemas de tratamento para hepatite C crônica de acordo com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas²⁶.

Um estudo realizado em Santa Catarina (SC) mostrou que, em 2004, o PEG 2a 180 mcg, utilizado no tratamento da HCV crônica, correspondeu a 7,8% do custo total do atualmente denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) e atendeu a menos de 0,6% dos processos²⁷. Além disso, outro estudo realizado sobre a demanda judicial de medicamentos em SC verificou que o tratamento da hepatite C foi o principal gasto do Estado com medicamentos devido a processos judiciais no período de 2003 e 2004, e que as especificações para a definição do medicamento de escolha de acordo com o genótipo viral, bem como os critérios de exclusão foram as principais causas para a demanda judicial para o fornecimento de PEG²⁸.

A resposta virológica sustentada (RVS) é considerada atualmente o melhor desfecho para indicar a resolução permanente de infecção. No

entanto, verifica-se a possibilidade de ocorrência de recaída em cerca de 5% das pessoas 5 anos após o término do tratamento²⁹. Nas literaturas nacional e internacional nenhum ensaio clínico avaliou a eficácia clínica em longo prazo (mortalidade, por exemplo) da terapia antiviral em pacientes com HCV. Os estudos relataram apenas no curto prazo a eficácia clínica em termos de percentagem de doentes com RVS³⁰.

A incidência dos efeitos adversos da terapia medicamentosa reduz a qualidade de vida dos pacientes e pode demandar a interrupção do tratamento. Dessa maneira, os pacientes precisam receber orientação e acompanhamento adequados para a redução dos efeitos adversos e das taxas de abandono do tratamento³¹.

Novos medicamentos estão em desenvolvimento, e alguns deverão entrar no mercado em breve. Estes prometem uma melhora significativa nas taxas de RVS, quando utilizados em combinação com a terapia atual. As novas estratégias terapêuticas implicarão custo adicional, necessitando análises claras quanto aos benefícios dos investimentos. Os riscos de eventos adversos graves, o fato de que nem todos os pacientes se beneficiam do tratamento e o custo do tratamento impõem preocupações quanto ao custo-efetividade da terapia antiviral³⁰.

2.3 Avaliação de tecnologia em saúde

A avaliação econômica em saúde, igualmente às avaliações econômicas conduzidas em outros campos de atividades, compreende a comparação de alternativas com respeito a seus custos e suas consequências. Portanto, a tarefa básica de qualquer avaliação econômica é identificar, medir, valorar e comparar os custos e consequências das alternativas³².

As avaliações econômicas de saúde subdividem-se em três tipos principais de estudos: avaliação de custo-efetividade (ACE); avaliação de custo-utilidade (ACU); e avaliação de custo-benefício (ACB)^{32,33}.

Na análise de custo-efetividade, a efetividade é expressa em unidades não monetárias, como, por exemplo, vidas salvas (anos de vida ganhos), dias de incapacidade evitada, casos curados, mortes evitadas. A ACE é utilizada para auxiliar os gestores na realização de escolhas entre alternativas disponíveis de intervenções/tratamentos/tecnologias ou entre grupos específicos de pacientes. Por exemplo, se duas opções de tratamento possuem custos diferentes, qual opção oferece maior efetividade? Será que pagar mais por uma tecnologia trará melhores resultados? Uma das limitações é que a ACE foca um único desfecho e, portanto, ela não pode ser utilizada para comparar intervenções com diferentes desfechos. Além disso, não pode ser utilizada para comparações entre programas que resultam em diferentes desfechos.

Uma das etapas das avaliações econômicas diz respeito à estimativa dos custos. Segundo Drummond e colaboradores³², tal estimativa implica três fases: a identificação dos custos relevantes à avaliação; a mensuração dos recursos utilizados; e a valoração dos recursos.

Como custos devem ser considerados os valores de todos os insumos (trabalho, materiais, pessoal, entre outros) utilizados na produção e na distribuição de bens e serviços. Nas avaliações econômicas em saúde os custos costumam ser classificados em diretos e indiretos.

Os custos diretos são os recursos consumidos diretamente no tratamento ou na intervenção e podem ser subdivididos em médicos ou não médicos. Os custos médicos ou sanitários englobam produtos e serviços para prevenir, detectar ou tratar uma doença, como, por exemplo, medicamento, exames complementares, honorários profissionais, hospitalizações, cirurgia). Os custos não médicos ou não sanitários são decorrentes da doença, mas não envolvem serviços médicos ou sanitários. Como exemplos deste tipo de custo podem ser

incluídos os custos de alimentação, transporte do paciente, ausência ao trabalho e mudança de residência^{34,35}.

Os custos indiretos estão relacionados à perda resultante do tratamento ou da doença para a sociedade. Incluem-se aqui os dias de trabalho perdidos, a incapacidade de realizar as atividades profissionais, benefícios previdenciários, tempo gasto em viagens e morte prematura decorrente da doença³⁶.

Outra categoria de custos, denominada de custos intangíveis, avalia o custo do sofrimento, da dor, da tristeza e da redução da qualidade de vida. Por sua característica subjetiva, são de difícil mensuração monetária e por isso, na maioria das vezes, não estão inclusos em estudos econômicos.

Além disso, os custos inclusos em uma análise econômica dependem da perspectiva do estudo, que pode ser a do paciente, a do hospital, a do sistema de saúde ou a da sociedade³⁷.

As avaliações econômicas são realizadas a partir de modelagens, e as árvores de decisão constituem um tipo de modelo bastante utilizado pela simplicidade de construção. As ramificações dessa árvore mostram a evolução prevista para os pacientes, de acordo com a adoção das diferentes intervenções em avaliação. Existem três tipos de nodos na árvore de decisão. Os nodos de decisão, representados por quadrados, os nodos de chance, por círculos, e os nodos finais, geralmente representados por triângulos. São acrescentados em cada ramo a probabilidade de um paciente passar pelo estado de saúde e o custo deste estado. Como resultado dessa análise comparativa pode-se identificar o custo total e a efetividade de cada alternativa avaliada^{34,35}

3 JUSTIFICATIVA

A demanda por informações consistentes sobre os benefícios da tecnologia e a repercussão financeira sobre a esfera pública são de extrema importância e visam subsidiar a formulação de políticas e tomadas de decisão.

A avaliação das tecnologias não deve ser realizada para todas, e sim para aquelas tecnologias relevantes pelo impacto potencial em saúde, pela complexidade ou pelo custo unitário ou global.

A hepatite C configura-se atualmente como um importante problema de saúde pública no país, seja por seu impacto potencial, como principal causa de cirrose e transplante hepático, seja pelo custo do tratamento, que é elevado e fornecido pelo Sistema Único de Saúde, ou pelo custo do não tratamento, que pode ser ainda maior, considerando gastos com complicações, internações hospitalares e cuidados paliativos.

Por outro lado, a detecção precoce da doença e o tratamento efetivo podem resultar em desfechos favoráveis, reduzindo custos devido à prevenção de danos futuros.

A incorporação não sistematizada e o uso inadequado de tecnologias implicam riscos para os usuários, assim como comprometem a eficiência e a sustentabilidade do sistema de saúde. Além disso, como as novas tecnologias tendem a ser agregativas, e não substitutivas, os critérios de obsolescência são de definição complexa e as demandas pressionam cada vez mais os sistemas de saúde.

Alguns estudos de efetividade, custo-efetividade e custo-utilidade foram realizados em outros países. Esses estudos possuem limitação de aplicação em outra realidade daquela em que foram conduzidos, em virtude da diferença de valores monetários, prevalências e probabilidades.

Nesse sentido, e considerando que o tratamento da hepatite C é fornecido pelo SUS, é imprescindível a avaliação da efetividade do tratamento no Brasil, bem como a identificação dos recursos consumidos para a realização do tratamento.

Além disso, entre as causas que contribuem para o cenário desfavorável de avaliações de tecnologias em saúde no Brasil está a escassez de estudos científicos desenvolvidos no país, necessários à tomada de decisão, especialmente devido à escassez de pessoal qualificado para desenvolvê-los. Por isso fica clara a importância de análises realizadas no Brasil, com dados que reflitam nossa realidade, bem como a formação de pessoal para a realização de pesquisa na área de avaliação de tecnologias em saúde.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar a efetividade do tratamento da hepatite C em SC e no Brasil e quantificar os custos diretos do tratamento de acordo com a perspectiva do SUS.

4.2 Objetivos Específicos

- Identificar as taxas de cura do tratamento da hepatite C em Santa Catarina, de acordo com os dados dos serviços de dispensação dos medicamentos.
- Realizar a revisão sistemática dos estudos que avaliam a efetividade do tratamento da hepatite C crônica no Brasil.
- Investigar as taxas de resposta viral sustentada (RVS) de acordo com o protocolo brasileiro.
- Investigar a associação entre as taxas de não conclusão de tratamento e as taxas de cura.
- Quantificar os custos diretos do tratamento da hepatite C, de acordo com a perspectiva do SUS.
- Comparar o custo e a efetividade para pacientes portadores dos genótipos 2 e 3 do tratamento de peguinterferon alfa como primeira escolha ou interferon alfa como primeira escolha e peguinterferon alfa para pacientes que não alcançaram a resposta viral sustentada.

**5 NECESSIDADE DE INTEGRAÇÃO DA
ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA AOS SISTEMAS
DE REGISTRO DOS DADOS NOS SERVIÇOS DE
SAÚDE: O CASO DA HEPATITE C CRÔNICA EM
SANTA CATARINA**

Este artigo apresenta os dados de efetividade do tratamento da hepatite C no estado de Santa Catarina e discute a importância da necessidade de uma maior interação entre os serviços farmacêuticos e a vigilância epidemiológica. Este trabalho deverá ser submetido à Revista de Saúde Pública. Um resumo estendido do trabalho foi publicado no livro “Avaliação de tecnologias em saúde: seleção de estudos apoiados pelo DECIT”, em 2011.

Resumo

Objetivo: Discutir a importância da integração da assistência farmacêutica aos sistemas de registro dos dados nos serviços de saúde a partir da análise das taxas de resposta ao tratamento da hepatite C crônica (HCC) em Santa Catarina (SC). **Método:** Foi realizada uma série de casos com os pacientes cadastrados para receber o tratamento da HCC residentes nos municípios de Florianópolis, Joinville, Blumenau, Tubarão, Criciúma e Itajaí, que iniciaram o tratamento com interferon alfa (IFN) ou peguinterferon alfa (PEG) associados a ribavirina (RBV), durante o período de janeiro de 2003 a julho de 2006, por meio do atualmente denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf). A coleta de dados foi realizada em três etapas: a) cadastro informatizado (Diretoria de Assistência Farmacêutica, Secretaria do Estado de Saúde, Santa Catarina); b) processos nos locais de atendimento dos pacientes; e c) por meio de contato com os pacientes. As informações coletadas dizem respeito ao número de pacientes que realizaram tratamento, município de residência, acesso ao tratamento de acordo com o protocolo brasileiro via Ceaf ou por meio de processo judicial, percentual de pacientes que finalizaram o tratamento e percentual de pacientes que obtiveram resposta viral sustentada (RVS). Também se incluíram os dados de notificação de casos de hepatite C em SC e nos municípios estudados. **Resultados e discussão:** A amostra do estudo foi composta de 716 processos, 472 PEG e 244 IFN, correspondendo a 681 pacientes (35 pacientes realizaram retratamento). Entre os processos, 179 foram deferidos por

via judicial e 537 por meio do Ceaf. O percentual geral de tratamentos conclusos foi de 75,7%, sendo menor no grupo que recebeu PEG (69,1%) quando comparado ao IFN (88,5%). O número de tratamentos com RVS foi de 84 (45 PEG e 39 IFN), e o sem resposta (não respondedores e recidivantes) foi de 169 (78 PEG e 91 IFN). Para 289 dos 542 tratamentos conclusos, os dados de resposta foram considerados ignorados, sendo 64,4% judiciais e 49,6% via Ceaf. Os dados indicam que a infraestrutura e a organização local podem interferir na efetividade do tratamento. Além disso, os dados apontam para a necessidade de integração da assistência farmacêutica aos sistemas de registro de dados nos serviços de saúde.

Palavras-Chave: hepatite C crônica, tratamento da hepatite C, resposta viral sustentada, assistência farmacêutica.

Abstract

Aim: To identify the rates of conclusion and cure of chronic hepatitis C (CHC) treatment in Santa Catarina (SC) with interferon alpha (IFN) or peginterferon alpha (PEG) combined with ribavirin (RBV). Method: We considered case series of patients registered for HCV treatment in the municipalities of Florianópolis, Joinville, Blumenau, Tubarão, Criciúma and Itajaí who started treatment with PEG or IFN from January 2003 to July 2006, through the “Componente Especializado da Assistência Farmacêutica” (CEAF). Data collection was carried out in three ways: A) the “Diretoria de Assistência Farmacêutica, Secretaria do Estado de Saúde, Santa Catarina” data base was analyzed B) procedures at the patient care centers were looked at; C) patients were contacted. The information collected concerned the number of patients who underwent treatment, patients’ municipality of residence, access to treatment according to CEAF guidelines or through judicial process, percentage of patients who completed treatment and percentage of patients who achieved sustained viral response (SVR). Furthermore, data from the epidemiological surveillance system on hepatitis C in SC

and its municipalities was also included. Results and Discussion: The study sample consisted of 716 requests for treatment, 472 (PEG) and 244 (IFN), corresponding to 681 patients (35 patients underwent re-treatment). Among the requests, 179 were a result of lawsuits and 537 came through CEAF. The overall percentage of completed treatments was 75.7%, these being lower in the group receiving PEG (69.1%) compared to IFN (88.5%). The number of treatments resulting in SVR was 45 (PEG) and 39 (IFN), and no response (non-responders plus relapsed) was 78 (PEG) and 91 (IFN). Among the 542 completed treatments, for 289 the response data was considered as unknown, 87 (64.4%) from lawsuits and 202 (49.6%) from CEAF. Therefore, the data indicate the necessity of integration between pharmaceutical services and the services system.

Key-words: hepatitis C chronic, hepatitis C treatment, sustained viral response, pharmaceutical services.

Introdução

A hepatite C é uma doença infecciosa viral, inclusa na lista de notificação compulsória no Brasil e, por isso, todos os casos suspeitos de hepatites virais devem ser notificados na ficha do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Uma investigação epidemiológica para doenças transmissíveis envolve o exame do doente e de seus contatos, com detalhamento da história clínica e de dados epidemiológicos, além da coleta de amostras para laboratório e identificação de seu modo de transmissão. O encerramento do caso ocorre com a análise do critério que foi empregado para o diagnóstico final (clínico-epidemiológico-laboratorial ou clínico-laboratorial ou clínico-epidemiológico)³⁸.

De acordo com o boletim epidemiológico de hepatites virais no Brasil, entre 1999 e 2009 foram notificados 132.950 casos e confirmados 60.908³⁹. Uma pesquisa de base populacional realizada na população urbana de todas as capitais brasileiras e no Distrito Federal entre 2005

e 2009 investigou 19.280 domicílios e cerca de 31.000 moradores. A prevalência de anti-HCV foi estimada entre 0,9% e 1,9%, e a taxa de infecção na população com idade entre 10 e 19 anos foi de 0,94% (0,69-1,20%) e entre 20 e 69 anos, de 1,87% (1,52-2,22%)³.

Em Santa Catarina, um estudo com 263.975 doadores de sangue, realizado em várias cidades durante 1999 e 2001, encontrou uma prevalência de anti-HCV de 0,34%⁴⁰. Em um estudo realizado na cidade de Blumenau, em Santa Catarina, com crianças de 10 a 15 anos, a soropositividade para o anti-HCV total foi de 1,02%⁴¹. Conforme dados do Sinan, a taxa de detecção no estado variou de 5,4/100.000 habitantes em 2000 a 20,2/100.000 em 2005. Em 2004 houve um incremento nas notificações em mais de 100%, devido, particularmente, à implantação do fluxo diagnóstico assistencial⁴².

Considerando a transmissão sanguínea do vírus da hepatite C, os fatores de risco para a infecção incluem uso de drogas injetáveis, hemodiálise, transfusão de sangue ou derivados, tatuagens, comportamento sexual de risco, transplante de órgãos de portadores de hepatite C e transmissão vertical^{5,6}. Entre os usuários de drogas injetáveis, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a infecção atinge cerca de 60% dos casos¹. Também entre as pessoas portadoras do vírus HIV, a coinfeção com o vírus da hepatite C é elevada, cerca de 30% dos casos, devido ao fato de apresentarem a mesma rota de transmissão^{1,43}.

O tratamento para a hepatite C no Brasil possui financiamento público por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf), segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a hepatite C, inicialmente publicado em 2002, atualizado em 2007 e 2011^{17,26}.

De acordo com o protocolo brasileiro, pacientes portadores de infecção por vírus de genótipo 2 ou 3 serão tratados com IFN e RBV durante 24 semanas. Pacientes portadores de infecção por vírus de genótipo 4 ou

5 deverão completar 48 semanas do mesmo tratamento. Pacientes portadores de infecção por vírus de genótipo 1 receberão PEG e RBV durante 48 semanas, desde que seja documentada a presença de resposta virológica precoce na 12ª semana de tratamento, com negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao valor antes do tratamento. Pacientes coinfectados pelo HIV/HCV, independentemente do genótipo e com qualquer grau de fibrose (F1 a F4), deverão realizar o tratamento com PEG associado ou não a RBV por 48 semanas¹⁷.

Existe ainda a possibilidade de retratamento com PEG em pacientes previamente tratados com IFN, com ou sem ribavirina. A atualização realizada em 2011 no protocolo possibilitou o retratamento também para aqueles que realizaram tratamento prévio com PEG. Além disso, permitiu o prolongamento do tratamento para 72 semanas naqueles pacientes que não apresentaram a resposta virológica precoce na 12ª semana, mas obtiveram a resposta na 24ª semana de tratamento. E, por fim, possibilitou o tratamento daqueles com genótipo 2 ou 3 e que apresentam escores de Metavir de F3 e F4 e/ou presença de cirrose documentada²⁶.

Em Santa Catarina, a aplicação de PEG é realizada uma vez por semana em centros de aplicação, os quais são responsáveis pelo armazenamento do medicamento nas condições adequadas de temperatura. A dispensação de IFN é realizada nos locais de dispensação do Ceaf, e os pacientes responsabilizam-se pelo armazenamento domiciliar e pela aplicação três vezes por semana do medicamento. Considerando que tanto IFN como PEG são substâncias termossensíveis, as condições adequadas de armazenamento são fundamentais para a eficácia dos medicamentos.

Sendo a hepatite C uma doença de notificação compulsória, objetivou-se discutir a integração dos sistemas de registro dos dados nos serviços de saúde, a partir da análise das taxas de conclusão e resposta ao

tratamento da hepatite C crônica em pacientes que realizaram esse tratamento no estado de Santa Catarina.

Métodos

A pesquisa foi feita no estado de Santa Catarina com os pacientes que realizaram o tratamento para a hepatite C por meio de processo administrativo no âmbito do Ceaf ou via processo judicial contra a Secretaria de Estado da Saúde.

O delineamento do estudo é uma série de casos. Os critérios de inclusão foram ser portador do vírus da hepatite C e ter iniciado o tratamento durante o período de janeiro de 2003 a julho de 2006. Esse projeto foi desenvolvido na forma de uma rede estadual, com professores dos cursos de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Universidade do Sul do Estado (Unisul), Universidade do Extremo Sul Catarinense (Unesc), Universidade do Alto Vale do Itajaí (Univale), Universidade de Joinville (Univille) e Fundação Universidade Regional de Blumenau (Furb). Dessa maneira, foram definidos como participantes os pacientes residentes nas cidades de Blumenau, Criciúma, Florianópolis, Joinville, Itajaí e Tubarão. Nesses municípios residem cerca de 60% do total de pacientes em tratamento para hepatite C em SC.

Os procedimentos de coleta de dados foram divididos em três etapas: Etapa 1 – Busca de dados no cadastro informatizado na Diretoria de Assistência Farmacêutica do Estado de Santa Catarina (Diaf-SES-SC); Etapa 2 – Coleta de dados nos processos dos pacientes nos Centros de Custo; e Etapa 3 – Contato com os pacientes para a verificação do resultado do tratamento.

As variáveis coletadas foram número de pacientes que realizaram tratamento, município de residência, acesso ao tratamento de acordo com o protocolo brasileiro via Ceaf ou mediante processo judicial,

percentual de pacientes que finalizaram o tratamento e percentual de pacientes que obtiveram resposta viral sustentada (RVS).

Consideraram-se como “retratamento” os pacientes que tinham cadastro anterior no programa. Consideraram-se “término de tratamento” os pacientes que fizeram no mínimo 44 semanas de tratamento para o PEG e 20 semanas para o IFN. Os pacientes que não concluíram o tratamento e que não possuíam resultados dos testes virológicos foram considerados como “ausência de resposta”. Em relação à resposta ao tratamento, consideraram-se as datas dos exames e das últimas retiradas, definindo-se como RVS exames realizados no mínimo 6 meses após a data da última retirada.

Os dados de notificação da hepatite C no estado foram obtidos mediante consultas à Divisão de Vigilância das Doenças Imunopreveníveis do Estado de Santa Catarina.

As variáveis categóricas foram apresentadas mediante distribuições de frequência absoluta ou relativa.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, Parecer nº 304/2006.

Resultados

Em Santa Catarina, durante o período analisado, foram cadastrados 2.085 processos solicitando tratamento para o HCV. Destes, 1.232 (59,1%) foram aprovados. A amostra do estudo foi composta de 716 processos, 472 (PEG) e 244 (IFN), correspondendo a 681 pacientes (35 pacientes realizaram retratamento).

Os seis municípios inclusos no estudo constituem 27,5% da população de SC e são responsáveis por 58,1% dos tratamentos aprovados no Estado para o tratamento da hepatite C crônica e por 53,9% dos casos confirmados de hepatite C, conforme apresentado na Figura 4-1.

	Percentual da população (2010)	Percentual de casos notificados (2000-2010)	Percentual de tratamentos (2003-2006)
Blumenau	4,9%	5,7%	6,7%
Criciúma	3,1%	10,4%	10,9%
Florianópolis	6,7%	19,1%	23,2%
Itajaí	2,9%	5,7%	5,1%
Joinville	8,2%	9,5%	6,3%
Tubarão	1,6%	3,4%	5,8%
Amostra	27,5%	53,9%	58,1%

Figura 5-1. População em percentual (2010), casos notificados em percentual (2000-2010) e tratamentos realizados em percentual (2003-2006) para os municípios investigados.

A capital do estado, Florianópolis, possui 6,7% da população e tinha 286 processos (58 com IFN e 228 com PEG), os quais correspondem a 23% do total de processos aprovados no estado. Criciúma, com 3,1% da população, possuía 134 processos (64 com IFN e 70 com PEG), os quais correspondem a 11% do total. Joinville, o maior município do estado, com 8,2% da população, apresentou 78 processos (39 IFN e 39 PEG), 6% do total. Os municípios Blumenau, Itajaí e Tubarão apresentaram, respectivamente, 83 (24 com IFN e 59 com PEG), 63 (25 com IFN e 38 com PEG) e 72 (34 IFN e 38 PEG) processos, conforme pode ser visualizado na Figura 4-2.

O perfil dos pacientes que fizeram o tratamento está apresentado na Figura 4-3.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Blumenau	25	38	63	42	53	51	47	41	35	27	26	448
Criciúma	31	34	40	73	69	142	126	92	91	72	55	825
Florianópolis	26	43	30	59	200	217	220	179	204	159	179	1.516
Itajaí	35	30	49	47	47	61	39	37	33	45	28	451
Joinville	39	31	30	21	52	100	94	90	95	120	83	755
Tubarão	8	1	5	9	64	38	42	29	25	21	29	271
Santa Catarina	284	303	357	436	910	1.126	1.050	838	877	858	879	7.918

Fonte: Secretaria de Vigilância Epidemiológica.

Figura 5-2. Casos confirmados de hepatite C em Santa Catarina e nas cidades estudadas durante o período de 2000 a 2010

Variáveis	Total (n=716)
Sexo	
M	488 (68,2%)
F	228 (31,8%)
Idade	
≤ 40 anos	127 (17,7%)
> 40 anos	577 (80,6%)
IGN	12 (1,7%)
Cirrose	
Sim	50 (7,0%)
Não	320 (44,7%)
IGN	346 (48,3%)
Genótipo	
2 ou 3	214 (29,9%)
1	242 (33,8%)
IGN	260 (36,3%)
HIV	
Sim	43 (6,0%)
Não	298 (41,6%)
IGN	375 (52,4%)

Figura 5-3. Perfil dos pacientes em tratamento para a hepatite C em Santa Catarina (2003-2007)

Entre os processos, 179 foram deferidos via judicial e 537 por meio do Ceaf. O percentual geral de tratamentos conclusos foi de 75,7%, sendo menor no grupo que recebeu PEG (69,1%) quando comparado ao IFN (88,5%), conforme descrito na Figura 4-4.

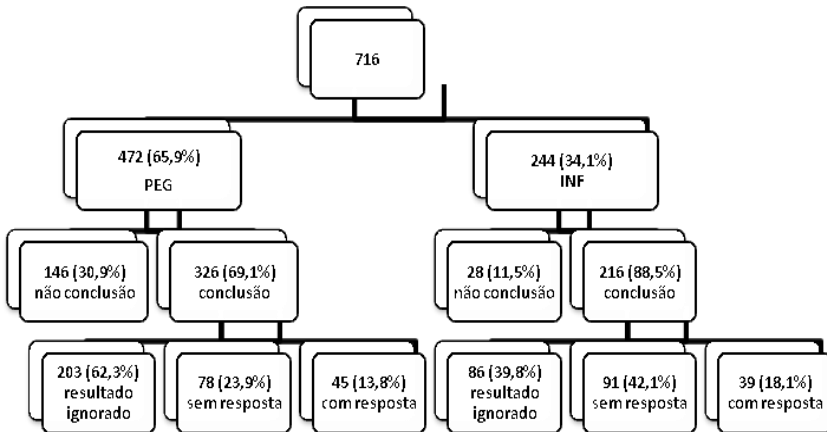


Figura 5-4. Fluxograma com o número de pacientes em tratamento com hepatite C com PEG e IFN, o número de pacientes que concluíram o tratamento e o número de pacientes que obtiveram RVS

Para aqueles que concluíram o tratamento ($n=542$), o número de tratamentos com RVS foi de 45 para PEG e de 39 para IFN; o de não respondedores foi de 61 para PEG e de 73 para IFN; e o de recidivantes foi de 17 para PEG e de 18 para IFN.

Entre os 542 tratamentos conclusos, para 289 os dados de resposta foram considerados ignorados, sendo 87 judiciais e 202 via Ceaf, correspondendo a 64,4% do total de processos via judicial e a 49,6% do total de processos via Ceaf.

Considerando-se a análise por intenção de tratamento, a RVS para PEG e IFN foi de 9,5 e 16% respectivamente. Considerando-se a análise por protocolo (somente aqueles que concluíram o tratamento), a RVS para PEG e IFN foi de respectivamente 13,8% e 18,0%.

As taxas de conclusão de tratamento variaram entre 72% e 81% nos municípios investigados, no entanto essa diferença não foi

estatisticamente significativa. As taxas de cura conhecidas variaram entre zero e 20% nos municípios investigados, sendo a diferença estatisticamente significante ($p < 0,01$).

Discussão

O perfil dos pacientes tratados demonstra o predomínio de homens e pacientes com idade superior a 40 anos, fatores considerados desfavoráveis para o alcance da RVS. Em relação aos demais fatores que influenciam a resposta, como a presença de cirrose, genótipo viral 1 e coinfeção por HIV, o percentual de processos nos quais se ignora esse dado é elevado, o que não possibilita uma análise precisa.

Durante o período analisado verifica-se que um quarto das solicitações dos tratamentos para hepatite C são por via judicial, a qual se mostra uma importante forma de acesso aos medicamentos.

Florianópolis é o município com o maior percentual de processos por ação judicial (37%), enquanto Blumenau, Itajaí, Tubarão, Joinville e Criciúma têm respectivamente 24%, 19%, 15%, 13% e 17%.

Os pacientes que têm acesso ao tratamento por meio de processo judicial não precisam cumprir as exigências dos exames iniciais e das características clínicas exigidas no protocolo. Muitas vezes a solicitação judicial deve-se ao entendimento de que o paciente poderá ser beneficiado com o tratamento, mesmo não cumprindo os critérios estabelecidos no protocolo. O monitoramento do resultado desses tratamentos é relevante para o serviço, pois, confirmando-se o benefício, este pode ser estendido aos demais pacientes com a alteração do protocolo. Caso contrário, se não há benefício, amplia-se a argumentação para o não tratamento, evitando-se danos adicionais aos pacientes e gastos públicos desnecessários.

Comparando-se os números referentes à população de cada município, o número de casos notificados e o número de tratamentos realizados,

verifica-se uma assimetria de distribuição. A amostra pesquisada corresponde a 27,5% da população do estado em 2010, 53,9% dos casos notificados entre 2000 e 2010, e ainda 58,1% da população que realizou tratamento no período de 2003 a 2006. Essa assimetria também é verificada entre os municípios investigados. Florianópolis detém o maior número de casos notificados e tratamentos para a Hepatite C. Tal assimetria pode ser decorrente da inequidade do acesso aos serviços de saúde, principalmente a especialistas, que é mais difícil em municípios pequenos ou no interior do Estado.

Quando se comparam os tratamentos de acordo com a forma de acesso, verificam-se o predomínio do genótipo 3 e a solicitação do IFN somente via Ceaf, enquanto, com o PEG, há predomínio do genótipo 1 e mais de um terço dos processos se dá por ação judicial. Esses dados devem-se às restrições do protocolo anterior a sua atualização, em 2007.

Em relação aos dois tipos de IFN, destaca-se a taxa de conclusão de tratamento menor entre os pacientes que fizeram tratamento com PEG comparativamente com IFN (69,1% e 88,5% respectivamente). Esse dado chama a atenção, pois, apesar de o tratamento com IFN exigir injeção três vezes na semana – enquanto a injeção de PEG é semanal –, a literatura aponta que os efeitos adversos podem ser mais pronunciados no tratamento com PEG, além do fato de que o tempo de tratamento com PEG é maior (12 meses). Por outro lado, a menor taxa de conclusão com PEG pode ser consequência da interrupção do tratamento na 12ª semana por não resposta, conforme recomenda o protocolo brasileiro.

A obtenção dos dados relativos à resposta ao tratamento foi dificultada em função da precariedade dos registros. Para alguns pacientes foram encontrados registros de exames de monitoramento, contudo não foi encontrado o registro de término de tratamento. Já para outros

pacientes, havia o exame ao final do tratamento, no entanto não existia o registro da RVS, e vice-versa.

Entre os concluintes, a ausência de dados sobre a RVS para 39,8% e 62,3% dos pacientes que utilizaram IFN e PEG respectivamente aponta para a necessidade de organização do serviço, de forma a garantir não só a entrega do medicamento, mas também o acompanhamento do paciente, além de constituir um banco de dados para o monitoramento e avaliação da efetividade dos tratamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde.

No presente estudo, considerando apenas os que concluíram o tratamento, a taxa de resposta dos tratamentos foi de 18,0% para o IFN e de 13,8% para o PEG. Tais dados reforçam ainda mais a necessidade de estruturação do serviço para o acompanhamento do tratamento, considerando os custos com a medicação propriamente dita, os riscos ao paciente devido aos efeitos adversos e os baixos resultados encontrados.

Uma parte dos pacientes não conclui o tratamento por falta de suporte para os efeitos adversos. Alguns podem ser evitados com o acompanhamento terapêutico; outros podem ser amenizados sem a necessidade de suspensão do tratamento, como, por exemplo, com o fornecimento de filgrastima e eritropoetina.

A redução da dose de RBV e IFN ou PEG devido aos efeitos adversos graves é associada com a diminuição na taxa de RVS. Dessa maneira, a identificação rápida dos efeitos adversos, associada a estratégias de controle, é importante para a prevenção de complicações moderadas a severas e redução ou interrupção do tratamento. Essas práticas também atenuam os efeitos deletérios na qualidade de vida dos pacientes e maximizam a efetividade do tratamento do HCV⁴⁴.

Alguns centros de acompanhamento de pacientes têm sido criados no país, como em Porto Alegre e em Florianópolis^{45,46}. Silva e

colaboradores⁴⁷ encontraram taxas elevadas de RVS em Botucatu e atribuíram tais taxas à alta aderência dos pacientes ao tratamento, a qual foi atribuída ao acompanhamento multidisciplinar deles.

Nesse sentido, conforme apontado por Wartelle-Bladou e colaboradores⁴⁸, a educação terapêutica, a manutenção dos sintomas psiquiátricos, o manejo dos efeitos adversos, o uso de eritropoetina e o acompanhamento do paciente em tratamento por uma equipe multidisciplinar têm sido apontados como fatores preditivos da adesão ao tratamento e da resposta viral sustentada.

A Portaria SVS nº 34, de 28 de setembro de 2007¹⁷, aborda os aspectos relacionados à logística, especialmente em relação ao tratamento com PEG, cuja administração das doses semanais deve ser realizada em serviços de tratamento assistido, à monitorização do tratamento e ao manejo de complicações resultantes do tratamento. Esse modelo exige uma equipe multiprofissional, com a participação de infectologista, enfermeiro, farmacêutico, psicólogo e assistente social, podendo ainda necessitar a presença de nutricionista e de outras especialidades médicas. Contudo, os serviços trabalham com realidades diferentes do preconizado. Em relação ao profissional farmacêutico, a presença dele nas equipes tem ocorrido muito mais para atender aos aspectos gerenciais relacionados aos medicamentos do que para contribuir no cuidado à saúde dos pacientes.

Uma nova tendência da profissão farmacêutica é discutida nos serviços de saúde como uma necessidade de orientação e acompanhamento farmacêutico às pessoas portadoras de doenças crônicas. Os diferentes modelos de acompanhamento farmacoterapêutico propostos na literatura preconizam a sistematização e registro de dados clínicos, acompanhando a evolução do tratamento.

Pacientes que recebem orientação farmacêutica têm maior adesão ao tratamento, o que está intimamente relacionado ao sucesso do tratamento⁴⁹. Ao implementar a orientação e o acompanhamento

farmacoterapêutico, obtêm-se reflexos positivos tanto nos resultados terapêuticos para o paciente quanto do ponto de vista econômico nos serviços⁵⁰.

A abordagem dos sistemas de informação em saúde, a partir de uma perspectiva complementar, pode contribuir para o aprimoramento da vigilância e o monitoramento das doenças, óbitos e agravos em saúde. A gestão dos serviços de saúde exige não só a permanente produção de informações, mas também sua utilização para a avaliação do impacto e resolução das ações.

No campo da Assistência Farmacêutica, no que diz respeito aos resultados terapêuticos decorrentes do acesso ao medicamento, há uma enorme lacuna. Faz-se necessário organizar o serviço para o acompanhamento adequado do paciente, mas também para o registro de informações que podem ser úteis para o planejamento em saúde. No caso da hepatite C, identificar as taxas de cura, além de ser importante para o sistema de vigilância epidemiológica, pode ser um parâmetro para avaliar se o tratamento está sendo realizado adequadamente.

Em relação às notificações de hepatite C, observa-se que entre 2000 e 2006 haviam sido notificados 2.471 casos nos seis municípios estudados. Como a hepatite C apresenta uma evolução lenta e assintomática, os casos de diagnóstico de hepatite C aguda são proporcionalmente pequenos. Estima-se que a maioria desses casos tenha sido detectada na fase crônica, contudo não há registro exato do percentual desses indivíduos que foram tratados, assim como daqueles que obtiveram resposta viral sustentada e dos que ainda continuam com a doença.

O presente estudo apresenta algumas limitações, como a escolha da amostra por conveniência. As cidades foram escolhidas devido à parceria existente entre as universidades, mas como elas são algumas das principais do estado de Santa Catarina a amostra corresponde a

60% dos pacientes tratados para hepatite C no período. Além de serem cidades populosas, são centros regionais onde pode ser encontrado um bom número de especialistas da área.

Outra limitação foram as perdas decorrentes da falta de informação sobre o resultado do tratamento, demonstrando a falta de registro das informações sobre os pacientes durante o tratamento e, principalmente, do resultado final do tratamento por parte dos serviços de saúde.

Apesar dessas limitações, considerou-se que os resultados refletem o cenário real da efetividade do tratamento da hepatite C no estado, uma vez que são as limitações encontradas pelos pacientes, pelos profissionais de saúde e pelo próprio serviço.

Considerações finais

Apesar do delineamento retrospectivo do estudo, os dados refletem, de certa maneira, a realidade do tratamento da hepatite C no estado de Santa Catarina. O tratamento é fornecido pelo SUS, mas pouco se sabe em relação à efetividade dele.

Não é norma monitorar os resultados terapêuticos de tratamentos disponibilizados à população, contudo deveria ser, ainda mais quando se trata de uma doença infecciosa de relevância em termos de saúde pública, que envolve medicação de custo elevado.

Nos ensaios clínicos os critérios de inclusão são extremamente rígidos, e o cuidado do paciente é redobrado. Nos serviços de saúde, para garantir taxas de resultados semelhantes, dever-se-ia, minimamente, acompanhar de forma adequada os pacientes em tratamento.

A estrutura dos locais de atendimento dos pacientes em tratamento para HCC mostrou fragilidade no acompanhamento e no registro de informações consideradas fundamentais para a avaliação da resolutividade e para as ações de planejamento em saúde. O elevado

percentual de resultados ignorados indica pouca interação entre os serviços clínicos, a assistência farmacêutica e a vigilância epidemiológica. Considerando que o tratamento para a hepatite C no Brasil possui financiamento público por meio do Ceaf, segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite C¹⁷, acompanhar os casos tratados e notificar o resultado dos tratamentos deveria fazer parte do sistema de vigilância epidemiológica.

***6 EFETIVIDADE E ADESÃO AO TRATAMENTO
DA HEPATITE C CRÔNICA NO BRASIL: META-
ANÁLISE E METARREGRESSÃO***

Este artigo é uma revisão sistemática com meta-análise que tem o objetivo de identificar as taxas de resposta viral ao tratamento da hepatite C no Brasil, bem como analisar a associação entre as taxas de conclusão e resposta viral sustentada. Este trabalho foi submetido à revista *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* em 6 de junho de 2011 e apresentado no 8º Health Technology Assessment Society (HTAi) Annual Conference, tendo recebido o prêmio de melhor apresentação oral estudantil.

Clinical effectiveness and compliance to chronic Hepatitis C treatment in Brazil: a meta-analysis and meta-regression

Abstract

Objective: To summarize the effectiveness of treatment for chronic hepatitis C (CHC) in Brazil and investigate the influence of compliance on sustained viral response (SVR).

Methods: Literature search to identify studies on CHC in Brazil. According to the Brazilian guidelines we evaluated the data in five groups. Treatment with peginterferon-alfa plus ribavirin for 48 weeks: genotype 1 (A), HIV-HCV co-infection (B), relapses (C) and non-responders (D); treatment with interferon-alfa plus ribavirin for 24 weeks: genotype 2 or 3 (E). We used a random effect model to estimate the pooled SVR with 95%CI for each treatment group and meta-regression to explain heterogeneity and evaluate the association between discontinuation treatment and no SVR.

Results: From 142 studies, 20 satisfied all inclusion criteria. The pooled SVRs for treatment groups were: A (n=1775; SVR= 40.2%, 95%CI 34.5-45.8); B (n=59, SVR= 23.7%); C, gen 1 (n=68; SVR=60.0%, 95%CI 44.0-75.9); C, gen non1 (n=17; SVR=59.0%, 95%CI 32.9-85.1); D, gen 1 (n=230; SVR=18.3%, 95%CI 13.3-23.3); D, gen non1 (n=79; SVR=50.2%, 95%CI 33.4-67.0); and E (n=486; SVR=54.3%, 95%CI 39.3-69.3). The rates for discontinuation of treatment varied between 4.5% and 44.4%.

The heterogeneity test was statistically significant ($p < 0.05$) in treatments groups A and E. Meta-regression using discontinuation treatment as an explanatory variable explained 26% of this heterogeneity. An increase of discontinuation of 10% decreased SVR by 4.1%. Assuming 100% conclusion yielded 44.4% SVR.

Conclusion: Discontinuation treatment is a major reason for lower rates of SVR. Therefore, improving treatment conclusion rates could improve the rates of SVR and save lives in Brazil.

Key-words: chronic hepatitis C; treatment for chronic hepatitis C; discontinuation treatment; effectiveness.

Introduction

Hepatitis C (HCV) is now the main cause of chronic hepatic disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. HCV infection is a global medical problem⁵¹⁻⁵³. The World Health Organization (WHO) estimates that 3% of the worldwide population is infected with HCV. In the Americas, this rate was estimated to be 1.7%¹ and in Brazil 1.1%⁵¹. According to the 2010 census taken by the Brazilian Institute of Geography and Statistics, Brazil has a population of approximately 190 million. According to data from the Ministry of Health, 60,908 cases were diagnosed in the period from 1999 to 2009. Based on this data, we can estimate that there are a great number of undiagnosed cases of the disease³⁹. Therefore, it is expected that there will be a significant increase in the demand for diagnosis and treatment of chronic hepatitis C (CHC) in the future¹⁰.

Progression to chronic hepatitis C occurs in at least 80% of patients with acute HCV infection, and cirrhosis develops in 20-30% of these individuals¹⁰. The evolution of the illness is associated with the development of cirrhosis, liver insufficiency or hepatocellular carcinoma, the leading cause of liver transplantation in adults⁵³. Current treatment could reduce the probability of developing advanced

stage liver disease. Several important therapeutic advances have occurred in recent years. The best indicator of effectiveness of treatment is the sustained virological response (SVR), defined by the absence of detectable HCV RNA in the serum at 24 weeks after the end of treatment^{10,19}.

The SVR increased from 15% with 6 months of treatment with interferon alpha monotherapy⁵⁴ to 40% with the combination therapy of interferon alpha and ribavirin²¹ to up to 41%-47% with the introduction of the combination of peginterferon alpha and ribavirin⁵⁵.

In Brazil, the public health system provides coverage of chronic hepatitis C treatment. Interferon alpha, peginterferon alpha and ribavirin are included in the specialized pharmaceutical services provided by the Ministry of Health. In 2007, the Brazilian Ministry of Health spent 10.7% of its budget on drugs, with the specialized pharmaceutical services component accounting for 42% of this expenditure⁵⁶.

Due to the rising costs of healthcare, evidence-based methods are needed to assess the effectiveness of health care interventions and clinical practice guidelines^{32,34}.

The Brazilian hepatitis C treatment guidelines were formulated in 2002 and updated in 2007 and 2011. The guidelines outline the treatment for adults diagnosed with acute viral hepatitis C and chronic viral hepatitis C with moderate to intense necroinflammatory activity and moderate to intense fibrosis¹⁷.

In addition, while the costs of the treatment of hepatitis C in Brazil are expensive for the health care system, the effectiveness of HCV treatment is unknown. Moreover, in the case of hepatitis C and other diseases, it remains unclear whether the rates of cure found in trials can be reproduced in clinical practice, since the trials have been conducted in pre-selected patient groups. Patients in clinical trials are

better motivated, have less co-morbidity and may suffer from less advanced diseases, thus explaining the better results.

Meta-analysis is a systematic approach to identify, appraise, synthesize, and, as appropriate, combine the results of relevant studies to arrive at conclusions about a body of research. It has been applied with increasing frequency to randomized controlled trials, which are considered to provide the strongest evidence regarding interventions. However, in many situations randomized controlled designs are not feasible and only data from observational studies are available. Observational designs may lack the experimental element of a random allocation to an intervention but may be needed to assess the effectiveness of an intervention in a community⁵⁷.

We performed a meta-analysis to analyze the effectiveness of treatment for CHC in Brazil and investigate the influence of compliance on SVR.

Materials and Methods

Literature Search

We performed a PUBMED search of articles published from 2000 to October 2010, using a combination of terms both in English and Portuguese: interferon alpha or peginterferon alpha, chronic hepatitis c, Brazil - either as MESH terms or as free-text words.

We also performed a search for theses and dissertations on the Capes database (<http://capesdw.capes.gov.br/capesdw/>) in October 2010, using a combination of the terms “Hepatite C crônica” and “interferon”.

Additional studies were identified from the bibliographies of articles retrieved, as well as from conference abstracts, journals, gray literature, personal files and direct contact with authors.

Inclusion and exclusion criteria

The primary end point examined in our study was SVR. The secondary end point was the number of patients who discontinued the treatment.

Our analysis includes observational and experimental studies that reported SVR in the Brazilian population following treatment for chronic hepatitis C.

According to the Brazilian guideline, patients are treated based on the following criteria: positive PCR-HCV, elevated aminotransferases, liver biopsy with septal fibrosis (greater than or equal to F2, according to the METAVIR score), age between 18 and 70 years, platelet count greater than 75,000/mm³ for non-cirrhotic and neutrophil count higher than 1,500/mm³.

For genotypes 1 and 4, the available treatment is peginterferon alpha 2a 180 mcg or peginterferon alpha 2b 1.5mg/kg, administered subcutaneously once a week with ribavirina (RBV) at a dose of 1,000mg/day for patients weighing less than 75kg or 1,250mg/day for patients weighing 75kg or more. This treatment is administered over a period of 48 weeks if the patient has an early virological response (EVR) (negative PCR-HCV or drop of 2 logs in viral load from baseline) in week 12 of treatment. For patients who do not present EVR, the treatment is stopped. Patients who relapse or fail to respond to treatment with interferon alpha with or without ribavirin and patients co-infected with HIV may repeat the same therapeutic regimen for a period of 48 weeks independent of genotype.

Naive patients with genotype 2 or 3 use interferon alpha 2a or 2b 3MU administered subcutaneously three times per week with RBV at a dose of 1,000mg/day for patients weighing less than 75kg or 1,250mg/day for patients weighing 75kg or more. This treatment is administered over a period of 24 weeks.

According to the Brazilian guideline (2007) we evaluated the data in five groups. Treatment with peginterferon alpha plus ribavirin for 48 weeks: genotype 1 (A), HIV-HCV co-infection (B), those who relapse (C), non-responders (D) and those treated with interferon-alpha plus ribavirin for 24 weeks, genotype 2 or 3 (E).

Currently in Brazil, patients have access to medicines through public policy or through the judicial process.

The use of lawsuits to demand medicines increases the number of patients with genotype 2 or 3 being treated with peginterferon alpha plus ribavirin, contravening the Brazilian guidelines (2007). Therefore, we considered a sixth group of patients who correspond to this regimen (F).

We excluded studies that did not report SVR according to these group delineations and studies of similar populations.

Methods

The data extracted from the studies included the author, year of publication, state, type and dose of interferon, dose of ribavirin, baseline treatment history, HCV genotype, time of treatment, outcome reported, number of participants, number of males, average age, virus genotype, number of patients with cirrhosis, number of patients with HIV, SVR and number of patients that discontinued the treatment.

SVR was defined by undetectable HCV-RNA 24 weeks after the end of therapy. Relapse was defined as the detection of HCV-RNA in serum samples at the end of follow-up when HCV-RNA had been eradicated at the end of therapy. Non-response was defined by detectable HCV-RNA persistently demonstrated in serum samples during therapy and at the end of follow-up.

Staging of fibrosis was scored according to the METAVIR method, in which classifications of fibrosis are described as follows: F0 – no fibrosis, F1 – periportal fibrosis, F2 – portal fibrosis with occasional bridging, F3 – portal-central fibrosis with marked bridging and incomplete cirrhosis and F4 – cirrhosis⁵⁸.

Data extraction

Two independent reviewers (CRB, MRF) extracted data from the text, tables and figures of the articles included. Discrepancies were resolved through consensus between two reviewers.

The authors of studies included in the analysis were contacted for additional information not described in the published reports.

Statistical Methods

When patients were lost to follow-up, data were analyzed according to the intent-to-treat principle.

For statistical analyses, we used the Stata program. The summary effect estimates were obtained using the random effects model with SVR proportion and standard error of proportion. Heterogeneity between the studies was evaluated using the Q-statistic and considered to be significant for $P < 0.1$.

The meta-regression to explain heterogeneity and evaluate the association between discontinuation of treatment and no SVR was calculated using random effect size, with weights inversely proportional to the variance of the observed effects.

Results

Literature search and description of studies were included.

Using the designated search strategy, we identified 64 individual publications in the Medline database, 71 in the Capes database and 7

from other sources (Figure 5-1). During the screening, 91 studies were excluded. Five studies were duplicates and were thus excluded. After reading the studies completely we excluded an additional 26 studies.

Hence, this meta-analysis included 20 studies published up to October 2010, resulting in a total of 3505 patients and sample sizes ranging from 752 to 44.

Ten studies examined peginterferon alpha plus ribavirin, 5 studies examined interferon-alpha plus ribavirin and 5 examined both treatments. Seven studies only considered patients with genotype 1. One study only used patients co-infected with HCV and HIV, and in 14 studies HIV was part of the exclusion criteria. Eight studies included only naive patients while two considered those who had relapsed and non-responders. Four studies declared funding support from the pharmaceutical industry.

Figure 5-3 shows the study and patient characteristics of all studies included. The studies were conducted in five states: São Paulo (n=5), Rio Grande do Sul (n=5), Rio de Janeiro (n=4), Paraná (n=2) and Bahia (n=1). In addition, 3 studies were multicentered.

The age interval of patients was between 54.9 ± 8.72 and 40.5 ± 10.8 . The proportion of patients who were male was 58.90%, viral genotype 1 constituted 81.26% of the study population and a Metavir fibrosis score of F4 constituted 36.12% of the study population.

Effects of SVR outcome

Figure 5-4 summarizes our findings in this meta-analysis in a forest plot according to group. The effect size and confidence interval of the SVR is shown in Figure 5-5.

Group A – Patients with genotype 1 and without HIV, naive; treatment with peginterferon alpha plus ribavirin for 48 weeks.

Data from eleven studies (n=1775) were used in evaluating the SVR for this group. Six studies examined only peginterferon alpha 2b and one examined peginterferon alpha 2a. The pooled response rate was 40.2% (95% CI 34.5-45.8). Test for heterogeneity: $Q= 46.318$ on 10 degrees of freedom ($p= 0.000$).

Group B – Patients co-infected with HIV; treatment with peginterferon alpha plus ribavirin for 48 weeks.

One study examined only HIV-HCV coinfecting patients and treatment with peginterferon alpha plus ribavirin (n=59) and the rate of SVR was 23.7%.

Group C and D – Patients that failed first treatment.

Six studies investigated the SVR in patients who had received previous treatment for HCC, four studies included both relapsers and non-responders and two studies included only non-responders.

Relapse patients who were genotype 1 had a pooled response rate (n=68) of 60.0% (95% CI 44.0-75.9) and the test for heterogeneity: $Q= 3.943$ on 2 degrees of freedom ($p= 0.139$). Among non-responder patients who were genotype 1 (n=230), the response rate was 18.3% (95% CI 13.3-23.3) and the test for heterogeneity: $Q= 3.018$ on 3 degrees of freedom ($p= 0.389$). Relapse patients who were not genotype 1 had a pooled response rate (n=17) of 59.0% (95% CI 32.9-85.1) and a testing heterogeneity of $Q=1.316$; $p=0.251$. Among non-responder patients who were not genotype 1 (n=79), the response rate was 50.2% (95% CI 33.4-67.0) and the test for heterogeneity: $Q= 4.480$ on 2 degrees of freedom ($p= 0.106$).

Group E – Patients who were non-genotype 1 without HIV, naive; treatment with interferon plus ribavirin for 24 weeks.

Eight studies focused on this patient population (n=486). The pooled response rate was 54.3% (95% CI 39.3-69.3) and the test for heterogeneity: $Q= 75.675$ on 7 degrees of freedom ($p= 0.000$).

Group F – Patients who were non-genotype 1, without HIV; treatment with peginterferon plus ribavirin for 48 weeks.

Patients who were non-genotype 1, naive and without HIV and who were administered peginterferon alpha plus ribavirin treatment were the focus of two studies (n=81). The pooled response rate for these patients was 73.2% (95% CI 63.6-82.8) and the test for heterogeneity: $Q= 0.738$ on 1 degrees of freedom ($p= 0.390$).

Rates of treatment discontinuation

Discontinuation of treatment and the cause of discontinuation were not reported in 6 studies. Of the 14 studies that did examine these issues, 21.11% (565/2676) of patients were reported as failing to complete treatment. The range of discontinuation rates found in these studies was between 4.51% and 44.4%.

In the case of treatment with peginterferon alpha plus ribavirin, the proportion of patients who discontinued the treatment varied between 4.51% and 33.44% (n=9). In the case of interferon alpha plus ribavirin, we found only two studies. These studies had non-completion rates of 8.05% and 11.75% respectively. For studies that evaluated both treatments, discontinuation rates ranged between 7.53% and 44.44% (n=3).

The heterogeneity test was statistically significant ($p<0.05$) in treatments groups A and E. Meta-regression using discontinuation treatment as an explanatory variable explained 26% of this heterogeneity. An increase in discontinuation of 10% decreased SVR by 4.1%. Assuming 100% conclusion would yield a 44.4% SVR.

The association between the rate of non-completion and the rate of no SVR is shown in Figure 5-6.

Discussion

Effects of SVR outcome

Group A – Patients with genotype 1 and without HIV who are treatment naive and received treatment with peginterferon alpha plus ribavirin for 48 weeks.

The results confirm that the patients infected with genotype 1 who were treatment naive constitute a more difficult-to-treat group as compared to naive non-genotype 1. The SVR rate of naive patients being treated with peginterferon alpha plus ribavirin for 48 weeks is 40.2% (34.5% – 45.8%), less than some results of clinical trials for genotype 1, but not by a great amount.

In clinical trials performed in this group, studies have reported the following rates of SVR: 40%⁵⁹, 40% (CI 32%-49%)⁶⁰, 41%⁶¹, 42%²², 46%²³, 47%⁶², 53% (CI 46%-58%)²⁴, 53%⁶³.

Group B – Patients with HIV who received treatment with peginterferon alpha plus ribavirin for 48 weeks.

Co-infection with hepatitis C virus (HCV) is observed in up to 30% of HIV-infected individuals^{43,64}. HIV significantly worsens liver disease in HCV-positive patients and appears to accelerate progression to cirrhosis. Liver-related mortality is higher in patients infected with both HCV and HIV compared to those only infected with HCV⁶⁵.

In this group, we found only one study and all patients were infected with the genotype 1 virus. The SVR rate in this group was 23.7%.

In the case of co-infection with HCV genotype 1, the SVR rates were as follows: 14% (7/51)⁶⁶, 16.8% (21/125)⁶⁷, 29%⁶⁸, 30.3%⁶⁴, 38%⁶⁹. In the

case of co-infection with HCV genotype 2 or 3, the SVR rates were as follows: 43.8% (35/80)⁷⁰, 53% (24 weeks)⁶⁹, 62%⁶⁸, 62.3%⁶⁴, 73% (11/15)⁶⁶.

Group C and D – Patients that failed first treatment

Independent of genotype, the SVR rate for those who failed their first treatment is higher for those who relapsed than for non-responders. In this study, patients who had suffered previous relapses had a better chance of SVR than those who failed to clear the virus (non-responders) during a previous course of treatment.

Studies of genotype 1 patients who had failed to respond to either interferon monotherapy or combination therapy of interferon and ribavirin and re-treatment with peginterferon alpha-2b or peginterferon alpha-2a plus ribavirin for 48 weeks reported SVR rates of 14%⁷⁰, 19% (21/110)⁷¹ and 28% (07/25)⁷². In the case of non-genotype 1 patients, these rates were 30% (06/20)⁷¹, 33%⁷⁰ and 71% (05/07)⁷².

For the subgroup of non-responder patients to previous treatment with interferon, with and without ribavirin, the SVR rates among patients with genotype 1 were 10.4% (8/77)⁷³ and 13.9% (75/539) respectively⁷⁴. For non-genotype 1 patients, these rates were 59.6% (11/14)⁷³ and 78.6% (34/57)⁷⁴ respectively.

Decisions regarding whether to re-treat these patients must take into account several factors, including the reasons for failure of previous therapy, the type of treatment received previously, the magnitude of response to those agents, and the stage of liver disease⁷⁵. One important reason for previous treatment failure is lack of compliance to the prescribed regimen, and clinicians should explore carefully whether this was a factor in their patient's outcome.

Group E – Patients with non-genotype 1, naive and without HIV who received treatment with interferon plus ribavirin for 24 weeks.

In this group of patients, the SVR rates in individual studies varied from 33% to 80% with a pooled random effect of 54.3% (39.3-69.3).

Patients with non-genotype 1 who are treatment naive, do not have HIV and received treatment with interferon plus ribavirin for 24 weeks, the rates of SVR in clinical trials were 50% (13/26)⁷⁶ and 64% (64/100)²¹. With 52 weeks of treatment the SVR was 81%²¹. When administering interferon 2b (5 MU) plus ribavirin for 48 weeks, the SVR was 69%⁷⁷.

The Parise⁷⁸ suggests that patients with genotype 2 or 3 who have a low degree of fibrosis are ideal candidates for treatment with interferon plus ribavirin. Patients with advanced fibrosis should be considered for peginterferon alpha^{78,79}.

Group F – Patients with non-genotype 1 and without HIV who received treatment with peginterferon alpha plus ribavirin for 48 weeks.

In clinical trials, the SVR for genotype 2 or 3 patients who received peginterferon alpha-2b (1.5 mg/kg /wk) plus ribavirin (800 mg/d) for 48 weeks was 82% (121/147)²². In patients who received peginterferon alpha-2a 180mg/wk plus ribavirin 800 mg/d for 48 weeks, the SVR were 78% (46/59)⁶⁰ and 79% (78/99)²⁴; in patients who received peginterferon alpha-2a 180mg/wk plus ribavirin 1000 -1200 mg/d for 48 weeks, the SVR was 80% (122/153)²⁴.

The SVR found in this group is similar to the rates found in clinical trials, 73.2% (63.6% – 82.8%). Moreover, there is a statistically significant difference in the SVR among non-genotype 1 patients who received treatments with peginterferon alpha plus ribavirin and those who received interferon plus ribavirin, suggesting that the SVR rates are better for peginterferon alpha compared to interferon. However, both

studies that evaluate the SVR in this treatment group received funding from the pharmaceutical industry and better results could be due to improved follow-up and other clinical factors.

Rates of discontinued treatment

Despite the efficacy of therapy for Hepatitis C, some patients do not achieve SVR. The discontinuation rates reported for peginterferon alpha plus ribavirin were 26%, 32% and 44%^{23,24,80}.

According to Shepherd¹⁰, the discontinuation of treatment is most common in patients who received treatment for 48 weeks compared to those who received treatment for 24 weeks.

Some studies report that dose reductions (temporary or permanent) for the control of side events are more common in treatment with peginterferon (32-42% of patients) than in treatment with interferon (27%-34% of patients)^{22,23,81}.

Studies included didn't report the cause of discontinuation. According to the Brazilian guidelines some cases of discontinuation in patients undergoing PEG treatment could be due to the 12 weeks stop rule for those who didn't get viral clearance.

Moreover, compliance to the prescribed medication regimen has a significant impact on the SVR rate, particularly for patients with genotype 1⁷². Available data indicate that patients who are adherent and receive at least 80% of their total peginterferon alpha and ribavirin dose for at least 80% of the duration of treatment will have significantly higher SVR rates than patients who are not as adherent⁸².

Some factors that are known to be predictive of SVR include being infected with a genotype other than genotype 1, having a low viral load^{22,24}, presenting without cirrhosis or foci of fibrosis²², being 40 years of age or less^{22,23} and weighing less than 75kg²³. In addition, viral load clearance (absence of or 2-log reduction in the viral load in

relation to the pre-treatment value) at week 12 of treatment is also a strong predictor of SVR²³.

Most of these factors are non-modifiable. Because of this, we chose to investigate the rates of treatment discontinuation. This has a direct relation to treatment compliance and can improve the organization of services and follow-up of patients. We found a linear correlation between non-completion and no SVR. Therefore, improving rates of treatment completion could improve rates of SVR.

Patient education about chronic HCV and the importance of adherence in achieving long-term outcomes may also facilitate greater adherence. Other measures that may improve compliance are frequent clinic and telephone follow-up visits and the availability of support groups, printed materials, and self-monitoring devices⁸². Studies show that patients are more likely to adhere to and complete therapy when there is ongoing support from a clinical team. A multidisciplinary approach that extends beyond the physician can also enhance patient educational efforts, and may include family, nurses, pharmacists, nurse practitioners, and physician assistants⁸³.

Study Limitations

In this systematic review, we have summarized the available evidence regarding CHC treatment in Brazil. The results are important for the Ministry of Health since the treatment of hepatitis C is provided by the public health system.

Because this meta-analysis examines effectiveness studies, the results do not have the same weight as a meta-analysis of clinical studies. However, these results depict the current reality in Brazil and reflect the effectiveness of treatment in the context of this country. The studies are heterogeneous with respect to some characteristics (patient demographics, population size, study design, monitoring of patients, treatment type). In addition, there are differences in the

organization of health services between regions where the studies were conducted. Two studies in the meta-analysis were only available as abstracts and their inclusion in this study may be a limitation. By including abstracts, we are looking at the complete available body of evidence, which lessens the likelihood of publication bias.

A limitation of our study is that we did not investigate dose reductions in ribavirin and interferon due to side events. Another limitation is that it was not possible to identify the sex, age or fibrosis status in many patients.

The rates of SVR could be different according to which interferon alpha is used in treatment. However, no distinction is made between 2a and 2b in the purchasing process of interferon alpha in Brazil; therefore, in most studies it was not possible to make this distinction. Consequently, another limitation of our study is that we didn't investigate the frequent changes in product type or the precedence of interferon in the public system.

Other limitations include our lack of baseline treatment data from one study and lack of information about baseline treatment and HIV-HCV co-infection in a second study.

Despite the non conclusion rates it wasn't possible to exclude from this number those patients that discontinued treatment due to not obtaining response at 12 weeks.

Conclusion

In all subgroups except subgroup C, pooled SVRs were lower than those of clinical trials. Considering that patients selected for clinical trials comprise a non-representative subgroup of motivated individuals with fewer comorbidities, it is not surprising that treatment results in a clinical practice generally fail to obtain the same success rates as those achieved in therapeutic trials.

First, all participating centers were highly experienced in the administration of interferon-based antiviral therapies. Most were academic centers and some were research centers collaborating in multicenter studies. Moreover, the effectiveness of treatment in Brazil may be even lower because in many states the service conditions are worse than those in the states focused on in published studies.

According to our analysis, discontinuation of treatment is a major reason for the observed differences in rates of SVR in the clinical setting compared to a clinical trials setting. The rate of treatment discontinuation is indirectly related to service organization. Improving treatment completion rates could improve the rates of SVR and save lives in Brazil.

Acknowledgements

We thank the members of the Department of Public Health and Health Technology Assessment at UMIT for their support and collaboration in this study.

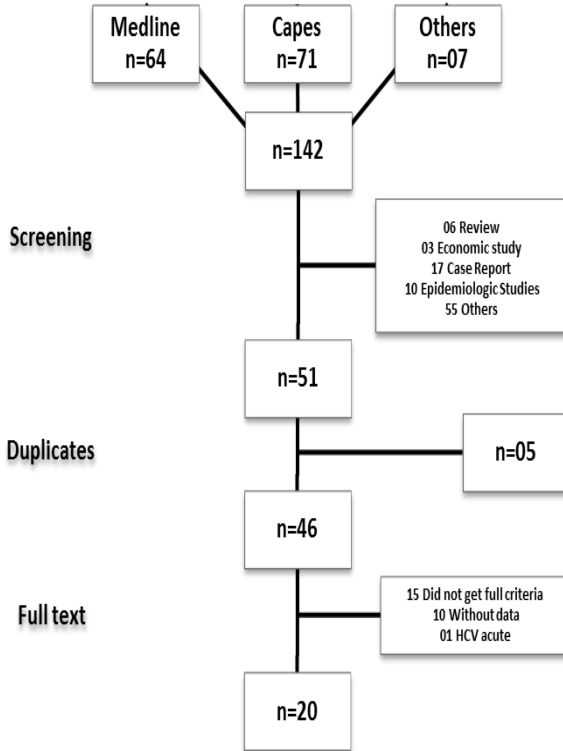


Figure 6-1. Flow chart with the description of the number of included studies

	Groups	Include Studies
A	PEG gen 1 11 studies (n=1775)	Gonçales, 2006; Brandão, 2006; Silva, 2007; Moraes, 2008; Fachini, 2008; Almeida PR, 2009a; Almeida AJ, 2009; Segadas-Soares, 2009; Amaral, 2010; Schiavon, 2010; Carneiro, 2010
B	PEG HIV 1 study (n=59)	Almeida PR, 2009b
C1	PEG relapser gen 1 3 studies (n=68)	Gonçales, 2006; Parise, 2006; Segadas-Soares, 2009
C2	PEG relapser gen non 1 2 studies (n=17)	Gonçales, 2006; Parise, 2006
D1	PEG non responder gen 1 4 studies (n=230)	Gonçales, 2006; Parise, 2006; Gonçales, 2010; Segadas-Soares, 2009
D2	PEG non responder gen non 1 3 studies (n=79)	Parise, 2006; Gonçales, 2006; Gonçales, 2010
E	IFN gen non 1 8 studies (n=486)	Alves, 2003; Borges, 2004; Acras, 2004; Vilella- Nogueira, 2005; Parise, 2006; Fachini, 2008; AlmeidaRJ, 2009; Carneiro, 2010
F	PEG gen non 1 2 studies (n=81)	Gonçaves, 2006; Brandão, 2006

Figure 6-2. Studies included according subgroups analysis.

Study	Interferon Dose	Ribavirin Dose	Treatment History	HCV Gen	Total	Males	Mean age (years)	Gen 1	Cirrhosis [F4 (Metavir)]	HIV	SVR
Alves et al, 2003 ⁸⁴	IFN alfa: 3 MU tiw	1,000-1,250mg/day	Naive	1,2,3	400	202	46.5 ± 10,3	149/360	153/338	0	32,34%
	IFN alfa: 3 MU tiw	1,000-1,250mg/day	Naive	2,3	211	NI	NI	0	NI	0	32,70%
Borges, 2004 ⁸⁵	IFN alfa: 3 MU tiw	1,000mg/day	Naive	2,3	44	40	48.4 ± 7,7	0	28	0	25,00%
	IFN alfa: 3 MU tiw	1,000mg/day	NI	1,2,3	87	63	42.7 ± 9,9	36/67	15/78	NI	32,18%
Acraş et al, 2004 ²⁷	IFN alfa: 3 MU tiw	1,000mg/day	NI	2,3	31	NI	NI	0	NI	NI	45,16%
Viella– Nogueira et al, 2005 ⁸⁶	IFN alfa 2b: 3 MU tiw	1,000-1,250mg/day	Naive	1,2,3	211	125	48±10	141/187	67/211	0	39,81%
	IFN alfa 2b: 3 MU tiw	1,000-1,250mg/day	Naive	2,3	46	NI	NI	0	NI	0	65,22%
Parise et al, 2006 ⁷⁶	IFN alfa: 3 MU tiw	1,000mg/day	NI	1,2,3	177	121	48.1 ± 11,9	100/177	105/177*	0	36,16%
	IFN alfa: 3 MU tiw	1,000mg/day	NI	2,3	77	NI	NI	0	44/77*	0	54,55%
Gonçales et al, 2006 ⁸⁷	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	800-1,000-1,200mg/day	Naive, Relapser, Nonresponder	1,2,3	133	89	44 ± 0,85	88/133	08/81	0	50,38%
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	800-1,000-1,200mg/day	Naive	1	40	NI	NI	40	NI	0	45,00%
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	800-1,000-1,200mg/day	Naive	2,3	27	NI	NI	0	NI	0	66,67%
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	800-1,000-1,200mg/day	Relapser	1	19	NI	NI	19	NI	0	68,42%
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	800-1,000-1,200mg/day	Relapser	2,3	7	NI	NI	0	NI	0	42,86%
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	800-1,000-1,200mg/day	Nonresponder	1	29	NI	NI	29	NI	0	24,14%
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	800-1,000-1,200mg/day	Nonresponder	2,3	11	NI	NI	0	NI	0	72,73%
	PEG 2b: 1,80mcg/w	1,000mg/day	Relapser, Nonresponder	1,2,3,4	134	111	48*	96/134	44/134	0	32,84%
Parise et al, 2006 ⁸⁸	PEG 2a: 180mcg/w	1,000mg/day	Relapser	1	27	NI	NI	27/27	NI	0	44,44%
	PEG 2a: 180mcg/w	1,000mg/day	Relapser	3	10	NI	NI	0	NI	0	70,00%
	PEG 2a: 180mcg/w	1,000mg/day	Nonresponder	1	69	NI	NI	69	NI	0	17,39%
	PEG 2b: 180mcg/w	1,000mg/day	Nonresponder	non1	28	NI	NI	0	NI	0	46,43%
Brandão et al, 2006 ⁸⁹	PEG 2a: 180mcg/w	800mg/day	Naive	1,non1	117	84	NI	63/117	0	NI	52,99%
	PEG 2a: 180mcg/w	800mg/day	Naive	1	31	19	40.8 ± 11,7	31/31	0	NI	48,39%
	PEG 2b: 180mcg/w	800mg/day	Naive	non1	54	46	42.3 ± 6,5	0	NI	NI	75,93%
Silva et al, 2007 ¹⁷	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Naive	1	58	47	40.5 ± 10,8	58/58	15/58*	0	51,72%
Tena et al, 2007 ⁹⁰	IFN alfa: 3 MU tiw; PEG 2a: 180mcg/w; PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Naive, Nonresponder	1,3	93	65/103	51±9,4	40/103	45/103	0	41,94%
	PEG 2a: 180mcg/w; PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Nonresponder	1,3	12	NI	NI	NI	NI	0	41,67%
Moraes, 2008 ⁹¹	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	750-1250mg/day	Naive	1	139	55	50 ± 11	139/139	39	0	43,17%
Fachini, 2008 ⁹²	IFN alfa: 3 MU tiw; PEG 2a: 180mcg/w; PEG 2b: 1,5mg/kg/w	RBV	NI	1,2,3	63	NI	NI	NI	NI	NI	50,79%
	PEG 2a: 180mcg/w; PEG 2b: 1,5mg/kg/w	RBV	NI	1	39	NI	NI	NI	NI	NI	61,54%

	IFN alfa: 3 MU tiw	RBV	NI	2,3	2,4	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Almeida et al, 2009 ⁵³	IFN alfa: 3 MU tiw; PEG 2a: 180mcg/w; PEG 2b: 1.5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Naive	1	81	63	NI	81/81	50/81*	81	33,33%	
	PEG 2a: 180mcg/w; PEG 2b: 1.5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Naive	1	59	45	42 ± 9	59/59	40/59*	59	23,73%	
	PEG 2a: 180mcg/w; PEG 2b: 1.5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	NI	1	323	180	51,1 ± 10,1	323/323	95/314	0	35,29%	
Almeida et al, 2009 ⁵⁵	IFN alfa 2b: 3 MU tiw; PEG 2b: 1,0-1,5mg/kg/w	1,000mg/day	Naive	1,3,4	48	19	54,9 ± 8,72	38/48	7/48	0	27,08%	
	PEG 2b: 1,0-1,5mg/kg/w	1,000mg/day	Naive	1	38	14	56,4 ± 7,71	38/38	6/38	0	21,05%	
	IFN alfa: 3 MU tiw	1,000mg/day	Naive	3	9	4	51,7 ± 10,84	0	1/9	0	44,44%	
Segadas-soares et al, 2009 ⁵⁶	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Naive, Relapser, Nonresponder	1	167	69	50 ± 11	167/167	52/167	0	38,92%	
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Naive	1	103	36	50 ± 11	103	28/103	0	43,69%	
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Relapser	1	22	9	48 ± 13	22	03/22	0	68,18%	
Amaral et al, 2010 ⁵⁷	PEG 2a: 180mcg/w; PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Nonresponder	1	42	24	51 ± 9	42	21/42	0	11,90%	
	PEG 2a: 180mcg/w; PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	NI	1	752	427	NI	752/752	310/752**	NI	30,05%	
	PEG 2a: 180mcg/w; PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Naive	1	181	98	46,4 ± 11,0	181/181	58/181*	0	42,54%	
Gonçales et al, 2010 ^{58*}	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Nonresponder	1,3	130	94	48*	90/130	52/130*	NI	27,69%	
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Nonresponder	1	90	63	46,5*	90	34/90*	NI	22,22%	
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	1,000-1,250mg/day	Nonresponder	3	40	31	49*	0	18/40*	NI	40,00%	
Cameiro et al, 2010 ⁵⁹	IFN alfa: 3 MU tiw; PEG 2b: 1,5mg/kg/w	11-15mg/kg/day	Naive, Relapser, Nonresponder	1,2,3	167	113	NI	122/157	81/149*	0	39,52%	
	IFN alfa: 3 MU tiw	11-15mg/kg/day	Naive	2,3	44	NI	NI	0	NI	0	79,55%	
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	11-15mg/kg/day	Naive	1	71	NI	NI	71	NI	0	32,39%	
	PEG 2b: 1,5mg/kg/w	11-15mg/kg/day	Relapser, Nonresponder	1,2,3	52	NI	NI	51	NI	0	15,38%	

Figure 6-3. Study and patient characteristics of all studies included.

NI – not informed

* Industry founding

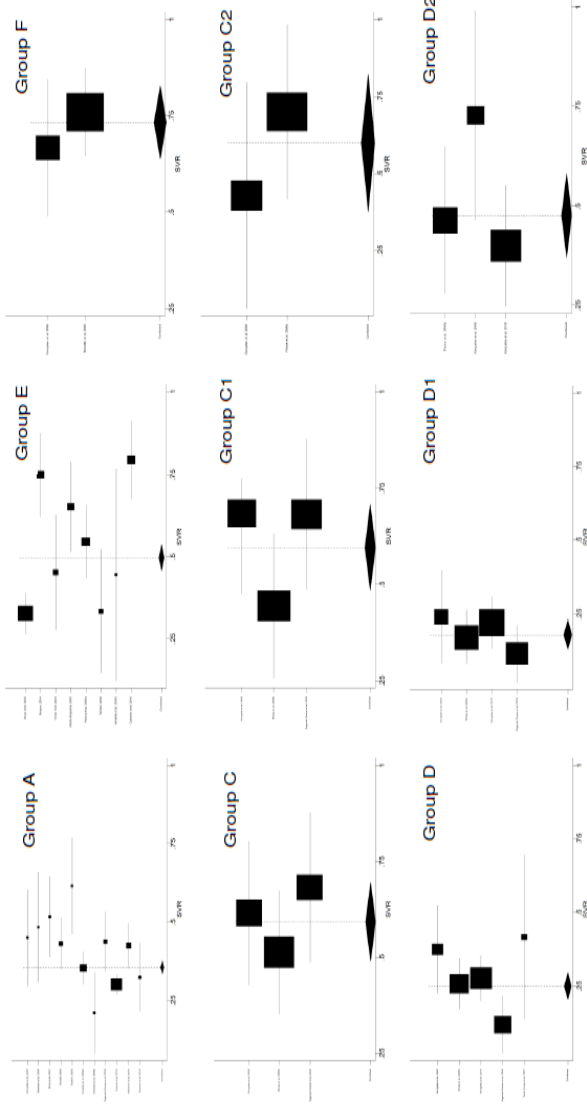


Figure 6-4. Forest plot for SVR according to subgroup treatment
Legend: (A) peg gen 1; (C) peg relapser; (C1) peg relapser gen 1; (C2) peg relapser gen non 1; (D) peg non responder; (D1) peg non responder gen 1; (D2) peg non responder gen non 1; (E) ifn gen non 1; (F) peg gen non 1

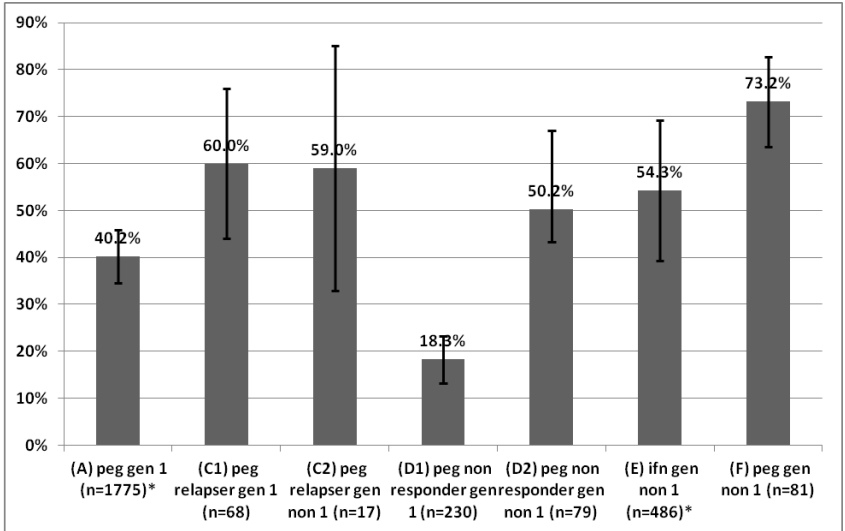


Figure 6-5. Percent of SVR and confidence interval according to treatment group.

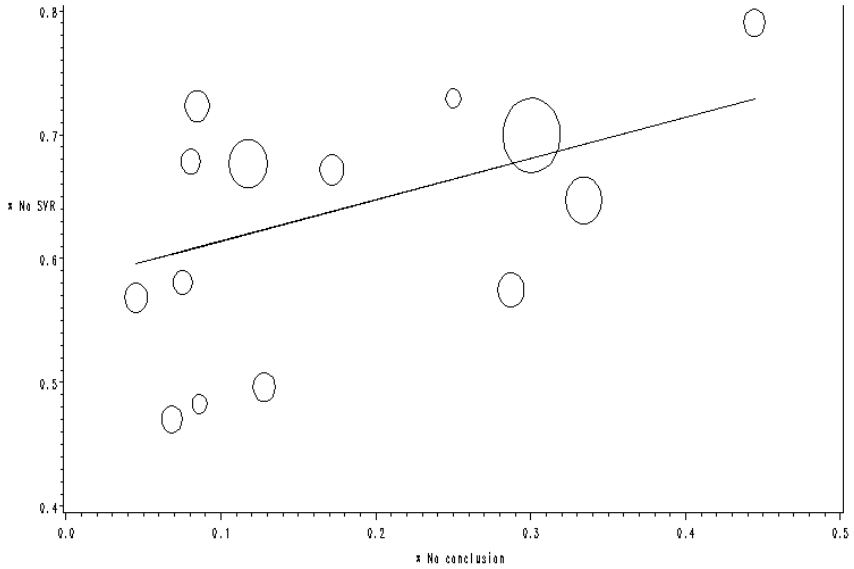


Figure 6-6. Random effect meta-regression evaluating the association between rates of no SVR and rates of non-completion ($\text{NoSVR} = 0.41 \times \text{NonConclusion} + 0.56$).

***7 ESTIMATIVA DO CUSTO DO TRATAMENTO
DA HEPATITE C DE ACORDO COM A
PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE***

Neste artigo é apresentada a estimativa dos custos do tratamento da hepatite C de acordo com a perspectiva do SUS, realizada a partir de estudos da realidade de Santa Catarina. O artigo deverá ser submetido à revista Value in Health.

An estimate of the cost of hepatitis C treatment for the Brazilian Health System

Abstract

Introduction: Hepatitis C therapy in Brazil is expensive due to the cost of antiviral drugs and demands on medical resources. **Aim:** To estimate the direct costs per patient of chronic hepatitis C therapy in Brazil. **Method:** A micro-costing study from a public health system perspective. The costs included are: antiviral drugs, secondary medicines, diagnostic tests, visits to physicians and other professionals, hospitalization, nurse and pharmaceutical care. All costs were priced in 2010. The values are converted to USD (2010). **Results:** The total direct costs of hepatitis C treatment per patient with interferon alpha (IFN) plus ribavirin (RBV) is \$982.25, with peginterferon alpha (PEG) 2a 180 mcg plus RBV is US\$ 10,658.08 and with PEG 2b 120 mcg plus RBV is US\$ 12,597.63. The antiviral drugs are the most expensive element of the cost of treatment, totaling more than 40% of the medical costs of IFN plus RBV therapy and more than 88% of PEG plus RBV therapy. Considering an average of 10,000 treatments per year the total direct cost will be US\$ 90,346,772.39. According to the Ministry of Health, 90% of the annual total cost of hepatitis C treatment is spent on antiviral drugs. **Conclusion:** In Brazil the antiviral drugs are the most expensive component of Hepatitis C treatment. The cost of follow-up and support to patients is minimal compared to the cost of antiviral drugs.

Key-words: Hepatitis C, direct cost, hepatitis C treatment, interferon.

Introduction

Infectious diseases are a very significant public health issue in Brazil, not only in terms of overall morbidity, but also due to the economic consequences and demands on medical resources¹⁰¹⁻¹⁰³.

Hepatitis C virus (HCV) infection is a serious public health problem as 80% to 85% of HCV carriers develop a persistent infection. Cirrhosis, end-stage liver disease, and hepatocellular carcinoma are the most significant clinical consequences of chronic HCV infection¹⁰⁴. Moreover, during the course of chronic HCV, patients require periodic ambulatory care to monitor and treat their condition. As a result, studies show a substantial and increasing use of healthcare resources by patients with chronic HCV infection¹⁰⁵.

Treatment for 24 or 48 weeks with interferon alpha (IFN) or peginterferon alpha (PEG) is recommended for people with HCV depending on viral and clinical characteristics. The primary aim of treatment for people with chronic hepatitis C is to clear HCV, in order to improve quality of life for patients and reduce the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma¹⁰.

In Brazil, the public health system provides treatment for chronic HCV. IFN, PEG and ribavirin (RBV) are included in treatments in the public system. In 2007 the amount allocated to drugs in the Brazilian Ministry of Health budget was 10.7% and the specialized component of pharmaceutical services accounted for 42% of this expenditure⁵⁶. Another study demonstrated that Brazil's national system to treat hepatitis C had an annual budget for medicines of USD \$ 14,553,293.90 in 2002 and USD \$ 31,633,149.41 in 2007¹⁰⁶.

The treatment of HCV is expensive and almost 50% of all patients that undergo this treatment are not cured. The treatment can cause many side effects such as flu-like symptoms, fatigue, hemolytic anemia, neutropenia, depression, irritability, concentration loss and memory disturbances, skin irritation and weight loss¹⁰⁷. These side effects are the major stumbling block to adherence⁸³.

Available data indicate that patients who are adherent and receive at least 80% of their total PEG and RBV doses for at least 80% of the duration of treatment will have significantly higher rates of sustained viral response (SVR) than patients with lower degrees of adherence⁸². Studies show that patients are more likely to adhere to and complete therapy when there is ongoing support by a clinical team¹⁰⁸.

In a systematic review of studies of treatment of chronic HCV in Brazil the rates of discontinuation varied between 4.5% and 44.4%. Meta-regression to evaluate the association between rates of no SVR and rates of non-completion found a linear association and demonstrated that an increase in the discontinuation rate of 10% decreased SVR by 4.1%. According to this analysis, discontinuation of treatment is a major reason for the observed differences in rates of SVR in the clinical setting compared to a clinical trials setting¹⁰⁹.

In view of the fact that the rate of treatment discontinuation is indirectly related to service organization, this study aims to identify the costs of chronic HCV therapy in Brazil looking at the appropriate service organization (ideal scenario) in order to improve treatment compliance.

Materials and Methods

A micro costing study from the perspective of the Brazilian public health system was carried out in order to identify the direct cost of treatment per patient. The study included the costs of antiviral drugs, treatment of side effects, diagnostic tests, injectable drugs applications, outpatient visits to specialist physicians and others professionals, and hospitalization due to treatment.

Antiviral drugs

The antiviral drugs and length of treatment were estimated according to the Brazilian guideline¹⁷ and the costs of IFN, PEG and RBV were

from the Ministry of Health. These drugs are purchased through a public bidding process organized by the Ministry of Health.

Treatment side effects

The drugs patients used to control side effects and how long they were used for during the HCV therapy¹¹⁰ were identified. The drugs used to treat side effects due to HCV treatment were divided into two groups. The first includes the epoetin alpha and colony-stimulating factor for control of anemia and neutropenia. The second group includes other drugs to control side effects like fatigue, headache, myalgia, rigors, fever, nausea, insomnia and depression.

The costs of epoetin alpha and colony-stimulating factor are from the Ministry of Health. The costs of others drugs are from the municipality of Florianopolis.

Diagnostics tests

The diagnostic tests for HCV were identified according to the Brazilian guidelines¹⁷. The diagnostic tests can be divided into initial tests and monitoring tests. The initial diagnostic test includes: blood count, platelet count, ALT, AST, protronbin time, bilirubin, albumin, creatinine, uric acid, fasting glucose, TSH, anti-HIV, HBs-Ag beta HCG (women), liver biopsy, HCV genotyping, HCV gene quantitative for patients and use of PEG, qualitative HCV. The follow-up diagnostic test includes: complete blood count, platelet count, ALT, AST, creatinine, TSH, HCV qualitative and HCV quantitative tests¹⁷.

The costs of diagnostics tests were taken from the Ministry of Health's database¹¹¹.

Injectable drugs application

According to the Brazilian guidelines all patients undergoing Hepatitis C treatment should have medicines administered in specialized

centers²⁶. Therefore, it was assumed that all patients underwent this application in specialized centers and the cost was taken from the Ministry of Health database¹¹¹.

Outpatient visits to specialist physicians and others professionals

Visits to specialist physicians for routine follow-ups were estimated according to the Brazilian guidelines¹⁷. Nursing care was calculated according to the frequency of applications of injectable drugs. Pharmaceutical follow-up was calculated once a month during the period of treatment. Outpatient visits to other professionals were estimated using a prospective cohort of patients⁴⁶.

The costs of outpatient visits to physicians and others professionals are from the Ministry of Health database¹¹¹.

Hospitalizations

The number of hospitalizations due to hepatitis C treatment was identified in a retrospective cohort⁴⁶. The cost of each patient was calculated according to the procedures described on the patient record. The costs are taken from the Public System database for hospital procedures¹¹¹. The average value of daily hospitalization was calculated by dividing the value of all hospitalizations for full-time care by the number of days of hospitalization.

Our methodological approach set out to: (A) identify the resources used; (B) estimate costs from a public health system perspective; (C) calculate the cost per patient; and (D) calculate the Ministry of Health budget.

All resources identified were multiplied by the probability of their occurrence in a patient. The sum of the total costs is equivalent to the total direct cost for treating a patient with chronic HCV. All costs were based on prices from 2010. The values are converted to USD (2010),

R\$1.00 = USD \$0.57, according to the exchange rate on July 30, 2010¹¹².

Data on the number of patients with HCV in Brazil was compiled according to the epidemiologic database³⁹, between 2000 and 2009.

The number of patients that have undergone HCV treatment in Brazil was estimated according to the number of units of IFN and PEG distributed by the Ministry of Health.

By considering the number of patients diagnosed and treated annually in Brazil we can estimate the annual budget to treat patients with Hepatitis C in Brazil.

Results

Antiviral drugs

According to the Brazilian guideline for treatment-naïve and genotype 1 patients, the recommended treatment is PEG 2a 180 mcg or PEG 2b 1.5mg/kg, administered subcutaneously once a week, associated with RBV 1,000mg/day for patients weighing less than 75kg, or 1,250mg/day for patients weighing 75kg or more, for a period of 48 weeks if the patient presents an early virological response (EVR) (negative PCR-HCV or drop of 2 logs in viral load from baseline) in week 12 of treatment. Patients HCV-HIV co-infected may undergo the same therapeutic regimen for a period of 48 weeks independent of genotype¹⁷.

Naïve patients with genotype 2 or 3 use IFN 2a or 2b 3MU administered subcutaneously three times a week associated with RBV 1,000mg/day for patients weighing less than 75kg, or 1,250mg/day for patients weighing 75kg or more for a period of 24 weeks¹⁷.

The Brazilian guidelines upgrade in 2011 state that all relapse or non-responder patients to the previous hepatitis C treatment can undergo a second course of treatment with PEG plus ribavirin for 48 weeks,

independent of genotype. It also states that patients with genotype 2 or 3 but with cirrhosis or a Metavir score of F3 or F4 can undergo treatment with PEG plus RBV. Furthermore, there is an allowance for 72 weeks of treatment for those patients who only obtain negative PCR-HCV or a drop of 2 logs in viral load from baseline in week 24 of treatment²⁶.

The cost of antiviral drugs per patient to complete the treatment is \$303.29 for IFN for 24 weeks of treatment; \$9,447.68 for PEG 2a 180mcg and \$11,387.23 for PEG 2b 120mcg, for 48 weeks of treatment.

Treatment side effects

For treatment with PEG the prevalence of the use of epoetin alpha was 31% with a range of use between 1 and 39 weeks. The median dose per week was 14.000UI (10.000 – 42.500). And the prevalence of use of the colony-stimulating factor was 20% with a range of use of between 1 and 41 weeks. The median dose per week was 300UI (300 – 525). As IFN treatment is for 24 weeks, half of this use was estimated. Therefore, the cost of epoetin alpha and colony-stimulating factor for PEG treatment is \$316.01 and for IFN treatment is \$158.00.

For treating side effects, analgesics and anti-depressives are most commonly used. The costs of these drugs are \$3.39 for PEG treatment and \$1.69 for IFN treatment.

Diagnostics tests

The cost of initial diagnostic tests for IFN treatment is \$260.23 and for PEG treatment is \$356.26. The cost of follow-up diagnostic tests for IFN treatment is \$91.02 and for PEG treatment is \$249.69.

Injectable drugs application

For injectable drugs it was considered that all patients underwent this application in specialized centers three times a week for 24 weeks for

treatment with IFN plus RBV and once a week for 48 weeks for treatment with PEG plus RBV. The cost of injectable drugs application for IFN treatment is \$25.86 and for PEG treatment is \$17.24.

Outpatient visits to physician specialists and others professionals

At least five visits to a physician for treatment with IFN plus RBV and seven for treatment with PEG plus RBV. The costs are \$28.50 and \$39.90 respectively.

Other referrals for patients to treat side effects during antiviral therapy included dermatology, nutrition and psychiatric treatments. The costs for IFN treatment and for PEG treatment are USD \$1.30 and USD \$2.62 respectively.

The cost of pharmaceutical care for IFN treatment is USD \$21.55 and for PEG treatment is USD \$43.09. The cost of nursing care for IFN treatment is USD \$86.18 and for PEG treatment is USD \$172.37.

Hospitalizations

The prevalence of hospitalizations in groups undergoing PEG treatment was 4.3%, at an average cost of USD \$ 231.62. The cost of hospitalization total per patient for IFN treatment is USD \$ 4.93 and for PEG treatment is USD \$ 9.86.

Total annual direct costs

The total annual direct cost of HCV with IFN plus RBV treatment is USD \$ 982.25, of PEG 2a 180mcg plus RBV treatment is USD \$10,658.08 and of PEG 2b 120mcg plus RBV treatment is USD \$ 12,597.63 (Figure 6-1). The cost of treatments with PEG plus RBV is 10 times the cost of treatments with IFN plus RBV.

The cost percentage is shown in Figure 6-2. The antiviral drugs are the most expensive category of the cost of treatment, contributing 30.9% of medical costs to IFN therapy and 88.6% to PEG therapy.

According to data from the Ministry of Health, between 2007 and 2009, 10,000 patients per year were being treated; 21% of these treatments were carried out with IFN plus RBV, 43% with PEG 2a 180mcg plus RBV and 36% with PEG 2b plus RBV.

Considering an average of 10,000 treatments per year the total direct cost will be USD \$ 93,243,937.00. The cost of treatment with IFN plus RBV is USD \$ 2,062,725.00, with PEG 2a 180mcg plus RBV is USD \$ 45,829,744.00 and with PEG 2b plus RBV is USD \$ 45,351,468.00.

Figure 7-1. Total direct cost (USD \$) of treatment for hepatitis C per patient with interferon plus ribavirin (IFN), peginterferon 2a 180 mcg plus ribavirin (PEG 2a) and peginterferon 2b 120 mcg plus ribavirin (PEG 2b).

	IFN	PEG 2a	PEG 2b
Antiviral drugs	303.29	9,447.68	11,387.23
Epoetin alpha	110.06	220.13	220.13
Colony-stimulating factor	47.94	95.88	95.88
Other drugs	1.69	3.39	3.39
Initial diagnostics tests	260.23	356.26	356.26
Follow-up diagnostics tests	91.02	249.69	249.69
Injectable drugs application	25.86	17.24	17.24
Visits to physician specialist	28.50	39.90	39.90
Visits to nutritionist	0.20	0.41	0.41
Visits to psychiatrist	0.45	0.91	0.91
Visits to dermatologist	0.65	1.30	1.30
Pharmacotherapeutic follow-up	21.55	43.09	43.09
Nursing care	86.18	172.37	172.37
Hospitalization	4.93	9.86	9.86
Total	982.25	10,658.08	12,597.63

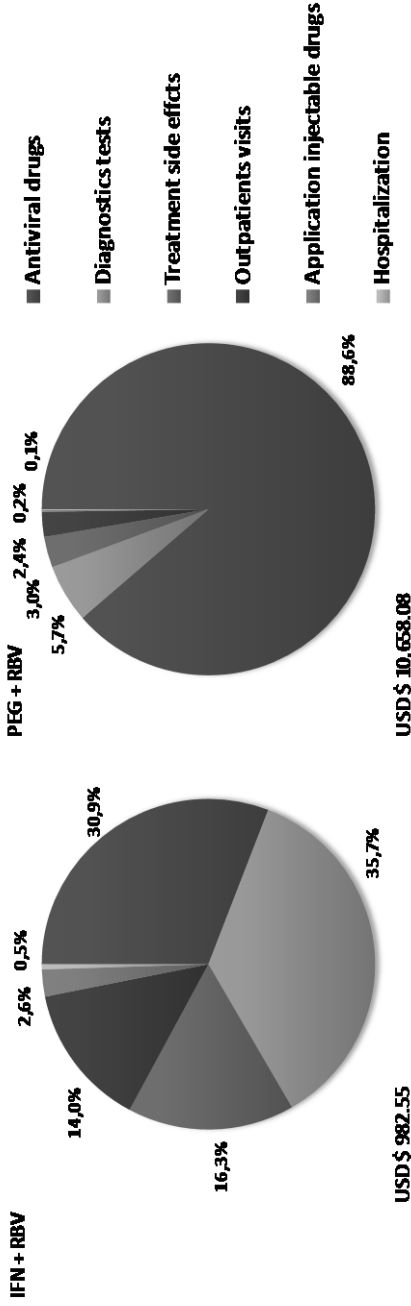


Figure 7-2- Percentage of total direct cost for treatment of hepatitis C with interferon alpha plus ribavirin and peginterferon alpha 2a 180 mcg plus ribavirin.

Discussion

Cost of antiviral drugs

The cornerstone of therapy is the use of injectable PEG preparations which are expensive. Moreover, they carry the risk of severe side effects and not all patients benefit from the treatment³⁰. In Brazil this is also the case. The major cost component of HCV treatment is the cost of antiviral drugs. We found a great difference between the total cost of treatment with IFN plus RBV compared to PEG plus RBV (10 times higher). This could be around 31 times higher when compared to the cost of antiviral drugs.

The high value of antiviral drugs justified the use of the guidelines to define the criteria to treat a patient. Only patients who present more characteristics which lead to success should be submitted to this therapy.

Treatment of side effects

If we include in the cost of the treatment of side effects the drugs, the professional pharmaceutical and nursing care (excluding physician specialist) and hospitalization, the total costs are USD \$ 165.93 for IFN treatment and USD \$ 331.85 for PEG treatment.

Side effects are the major stumbling block to adherence⁸³. Managing side effects of HCV treatment is critical to maintaining or improving adherence and successfully concluding the treatment^{108,113}.

Preventing or correcting a complication of therapy can promote adherence in a patient who might not adhere otherwise, and may improve virologic response rates¹¹⁴.

The most frequent reasons for withdrawal were depression or an inability to tolerate side effects. Treatment cessation for neutropenia,

anemia or thrombocytopenia was infrequent, although many patients required dose reduction during treatment^{81,83,115}.

In Brazil, the number of patients that discontinue treatment due to side effects is between 4% and 45%¹⁰⁹ and therefore it is very important that patients undergoing HCV treatment are followed up and side effects are managed.

The most expensive side effect control is epoetin alpha and colony-stimulating factor for control of anemia and neutropenia. Though these agents are expensive, their use has increased in clinical settings to enable patients to continue their PEG plus RBV regimen and to sustain the RBV doses needed to maximize chances of SVR¹¹³.

We found 31% of patients using epoetin alpha during the treatment and 20% using colony-stimulating factor. However, in another study these values were lower, 9% to 17% of patients receiving PEG were also receiving granulocyte colony-stimulating factor or epoetin alpha⁸³.

Other drugs to control side effects are cheaper in comparison to granulocyte colony-stimulating factor or epoetin alpha and have advantages when used correctly as they can improve the likelihood of concluding the therapy.

Diagnostic tests

Monitoring should include examination, determination of HCV RNA levels, questioning with regard to adherence and assessment for side effects. Clinical and virologic monitoring should be conducted at intervals ranging from monthly to once every three months¹⁰⁸. Hematologic monitoring is indicated to detect anemia, neutropenia or thrombocytopenia. Determination of thyroid stimulating hormone is also indicated to identify hyper or hypothyroidism. Close monitoring for clinical signs of depression, with appropriate intervention, is of particular importance¹¹⁵. Tests like genotyping and viral load can help

estimate the likelihood of antiviral response or determine the duration of therapy, and other tests are carried out for baseline values in order to monitor for potential side effects from therapy.

Monitoring of antiviral therapy is crucial to ensure that the maximum benefit is being achieved and that complications that might interfere with outcomes are prevented. Despite the fact that initial and monitoring diagnostic tests are very important, in Brazil we know that some patients have difficulty accessing them (data not shown).

The diagnostic tests represent only 5.7% of the total direct cost of treatment with PEG plus RBV and 35.7% of the total direct cost of treatment with IFN plus RBV. This difference is due to the huge contrast in price between the antiviral drugs, but in fact follow-up tests are cheaper for treatment with IFN plus RBV than treatment with PEG plus RBV.

Moreover, another important point for monitoring the treatment is EVR. Clinical studies have shown that patients not achieving EVR by 12 weeks of treatment, defined as at least a 2-log reduction in HCV RNA levels, have only a small chance (<3%) of achieving SVR at the end of a full course of therapy^{19,113,115}.

This “12-week stop rule” is most relevant for patients with genotype 1, who typically require a 48-week course of therapy. In genotype 1 patients failing to achieve the 12-week EVR, discontinuation of therapy is recommended. This not only prevents the patient from suffering from subsequent side effects but also generates considerable cost savings¹¹⁵. Economic analyses have shown reductions in the costs of life-long antiviral drugs of about 45% with the use of the 12-week stop rule in patients receiving PEG plus RBV⁸³.

Other significant monitoring that many services and patients don't receive is the virologic assessment at the end of therapy. This monitoring is essential to check the effectiveness of the treatment, to

evaluate the services and for epidemiological data and the management of health care services.

Injectable drugs application

For IFN plus RBV the periodicity of application is three times a week because its cost is higher in comparison to PEG plus RBV (once a week). The application of injectable drugs is very important as many patients don't have the ability to administer these drugs themselves. Moreover some patients don't have an adequate place to store the drugs at home.

One advantage of administering injectable drugs in specialized centers is being able to control the allocation of antiviral drugs; this is especially the case for PEG 2a where doses are calculated according to patient weight. A study in a specialized center for following up hepatitis C patients in Brazil (Rio Grande do Sul State) revealed savings of R\$ 1,300,000 a year (approximately USD \$ 600,000) due to the controlled distribution of antiviral drugs to 395 follow-up patients with genotype 1 chronic hepatitis C⁴⁵.

Outpatient visits

The guidelines for HCV treatment in Brazil state that all patients are cared for by specialist physicians. During the treatment other physicians are necessary due to side effects. Moreover, pharmaceutical follow-up is necessary to provide support to therapy and improve rates of adherence. Nursing care is responsible for administering injectable drugs and providing orientation about continuous follow-up.

All these professionals are included in the direct cost. However, in public health system practice in Brazil it is very difficult for patients to access all these professionals. It is important to note that for therapy with PEG the cost of providing this type of care is less than 2% of the total direct cost of treatment.

The total therapy cost in the German context for IFN plus RBV is €16,433 and for PEG plus RBV is €25,028. Outpatient visits plus lab tests are €355 and €382 respectively, which also represents around 2% of the total cost of treatment¹¹⁶.

Studies show that patients are more likely to adhere to and complete therapy when there is ongoing support by a clinical team¹⁰⁸. A multidisciplinary approach to supplement the role of the physician can enhance patient education, and might include family, nurses, pharmacists, nurse practitioners and physician assistants¹¹³. The pharmacy, for example, can facilitate adherence by the use of pill organizers, accessible refills and reminders^{82,113}.

Follow-up of these patients should be carried out in specialized centers. The specialists may have greater knowledge of available guidelines for HCV treatment infection and more training to deal with its intricacies, such as appropriate dosing, patient follow-up and patient education, as well as management of non-responders, non-adherence and side effects¹¹⁵.

Ideally, a multidisciplinary team including experts in addiction medicine, psychologists and psychiatrists should care for these patients. Physicians must carefully weigh up the potential benefits and risks of therapy for each individual, taking into account the best predictor of treatment response.

Patient adherence to prescribed antiviral therapy enhances SVR rates¹⁰⁹ and therefore the possibility of preventing advanced liver disease^{19,81}. Available data indicate that patients who are adherent and receive at least 80% of their total PEG and RBV doses for at least 80% of the duration of treatment will have significantly higher rates of SVR than patients with lower degrees of adherence⁸².

Patient education is the key to adherence. The prescriber or other healthcare professional should assess the patient for co-morbidities or

contraindications to therapy. Implementation of system-wide patient education programs on all aspects of HCV, and drug therapy in particular, can maximize benefits of available therapy and help health plans achieve optimal results with the limited resources available¹¹⁷. Other measures that may improve compliance are frequent clinic and telephone follow-ups, visits and the availability of support groups, printed materials and self-monitoring devices⁸².

It is important to be able to discuss the probability of cure before starting treatment, and also the probability of cure if the patient is able to tolerate and complete the proposed course of treatment. Patients must be informed of the potential side effects of interferon-based therapies, how frequently they occur, their severity, and how they can be managed. Optimism should be emphasized, with encouragement that most side effects can be managed by dose reduction or other measures, such as treatment of interferon-related depression, rather than discontinuing therapy¹¹³.

Hospitalization

The frequency of hospitalization is relatively low and is related to side effects due to HCV treatment. Due to the length of treatment and frequency of side effects the cost of hospitalization with PEG plus RBV was more expensive than with IFN plus RBV.

Adequate follow-up and early care of side effects could prevent hospitalizations. This demonstrates the importance of patient follow-up by a multidisciplinary team.

A study that analyzed inpatient data from the health care cost and utilization project, outpatient data from the National Ambulatory Medical Care Survey and drug data from the Verispan Source Prescription Audit examined recent growth in the use of health care resources among HCV patients by age group, and found average annual

increases of 25% to 30% for hospitalizations, charges, hospital days and physician visits¹⁰⁵.

Total budget

The budget to treat 10,000 patients was estimated to be more than USD \$ 90 million, with antiviral drugs alone representing 88.2% of this total cost. The cost of follow-up and support to patients is minimal compared to the cost of antiviral drugs. In the case of the Brazilian public health system money can be saved by providing adequate follow-up to patients undergoing HCV treatment.

Despite what is stated in the Brazilian guidelines, there are barriers to providing adequate follow-up which are related to the responsibilities of government authorities. The Ministry of Health funds antiviral drugs while the funding of care and follow-up, including diagnostic tests and outpatient visits, are the responsibility of the municipal government.

Greater identification and effective treatment of HCV-infected patients, which would also reduce future HCV-related costs, may be facilitated by well-planned education programs for primary care providers; specialists may be able to better ensure effective treatment and follow-up. Implementation of methods to ensure optimization of therapy can help achieve therapy goals and reduce long-term treatment costs. These include measures to enhance adherence to therapy, close monitoring and use of the 12-week stop rule. Enlisting the services of a specialist pharmacy is another way of maximizing efforts of health plans to help patients to achieve SVR, with reduced long-term complications¹¹⁵.

The present study has some limitations. The resources used were estimates from different studies in the state of Santa Catarina. The costs are based only on the public database and reflect the Brazilian health care system. We didn't take into account expenditure directly on the part of the patient or private health plans. Some figures from the

public health system only include the cost of procedures and not the monthly cost of physicians' salaries, for example.

Other limitations are incomplete records, which may underestimate use of resources. For some resources we assumed the same proportion of cost between PEG and IFN treatments. In addition it was difficult to obtain certain information from the State Health Department, such as hospitalization data.

We only include direct costs as Brazil does not have a homogenous pricing reference for complementary expenses. For example, amounts attributed to the treatment (or follow-up) of chronic HCV patients differ when considering routine treatment in a reference center in a major city or in a rural practice.

Furthermore, the costs are estimated considering that all patients underwent the full treatment. However, according to Brazilian guidelines patients who don't obtain viral clearance at 12 weeks should stop the treatment.

Despite the limitations, there are merits to our approach, pharmaco-economic analysis must be adapted to the local reality and we were not aware of another study that collects data on direct cost treatment of hepatitis C in Brazil from a public health perspective.

Conclusion

According to Ministry of Health figures, 90% of the annual total cost of hepatitis C treatment is spent on antiviral drugs. The cost of follow-up and support to patients are minimal compared to the cost of antiviral drugs. In the case of the Brazilian public health system money can be saved by providing adequate follow-up for patients undergoing hepatitis C treatment.

PEG 2a or 2b combined with ribavirin, the current standard of care, is effective in producing SVR in about half of patients with chronic HCV

infection. Optimizing the use of these antiviral agents, and the overall management of HCV infection, will be essential to ensure that the best possible patient outcomes are achieved while long-term health care costs are minimized.

We need to be sure that the best care to patients with the most efficient use of healthcare resources is being provided. The 12-week stop rule is one specific measure that can minimize costs for patients who do not achieve EVR. Specialist pharmacies can extend the reach of the clinician to help ensure adherence and intended outcomes of therapy. Methods to increase treatment effectiveness and potentially reduce HCV-related costs are necessary in Brazil.

***8 TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA EM
PACIENTES COM GENÓTIPO 2 OU 3 NO
BRASIL: UM ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE
DO USO DE PEGUINTERFERON ASSOCIADO A
RIBAVIRINA COMO PRIMEIRA ESCOLHA***

Este artigo reporta o estudo de comparação de custo-efetividade da utilização de peginterferon alfa como primeira escolha com o protocolo brasileiro para o tratamento de pacientes portadores do genótipo 2 ou 3. O artigo deverá ser submetido à revista Health Economics e foi aprovado para apresentação no ISPOR 3rd Latin America Conference, que será realizado de 8 a 10 de setembro de 2011 na Cidade do México.

Chronic Hepatitis C treatment for genotype 2 or 3 in Brazil: cost effectiveness analysis of peginterferon plus ribavirin as first choice treatment

Abstract

Background: Brazilian guidelines (2007) recommended that the first choice of treatment for patients with chronic hepatitis C (CHC) and genotype 2 or 3 is interferon alpha (IFN) plus ribavirin (RBV) for 24 weeks. For those that do not respond to this treatment the use of peginterferon alpha (PEG) plus RBV for 48 weeks was recommended.

Objective: Compare the cost and effectiveness for genotype 2 or 3 of PEG as the first choice of treatment within PEG for those that do not respond to IFN. **Method:** Target Population – CHC patients with genotype 2 or 3 in Brazil. Interventions: PEG-SEC – (IFN plus RBV for 24 weeks, for non-responders and relapse patients subsequently PEG plus RBV for 48 weeks); PEG-FIRST24 (PEG+RBV for 24 weeks). Study Type: Cost-effectiveness analysis. Data Sources: Effectiveness data from meta-analysis conducted on the Brazilian population. Treatment cost from Brazilian micro costing study converted to USD (2010). Perspective: Public Health System. Outcome Measurements: Sustained Viral Response (SVR), direct costs and incremental cost effectiveness ratio (ICER). **Results:** PEG-FIRST24 (SVR: 87.8%, costs: USD 8,338.27) was more effective and less costly than PEG-SEC (SVR: 79.2%, costs: USD 5,852.99). Sensitivity analyses: For PEG-SEC is dominated from PEG-FIRST24 when SVR with IFN was less than 30%. On the other hand,

when SVR with IFN was more than 75% PEG-SEC is dominant (SVR=88.2% and costs USD \$ 3,753.00). PEG-SEC is also dominant when SVR to PEG24 weeks was less than 54%. **Conclusions:** In the Brazilian context, PEG-FIRST is more effective and more expensive than PEG-SEC. PEG-SEC could be dominant when rates of IFN therapy are higher than 75% or rates of PEG24 therapy are lower than 54%.

Key-words: chronic hepatitis C; treatment for chronic hepatitis C; discontinuation treatment; effectiveness.

Introduction

The prevalence of Chronic Hepatitis C (CHC) varies widely, depending on geographic region and exposure to secondary risk factors. In Brazil the prevalence was estimated at 2.5% among adults. Most of the prevalence studies focused on specific subsets of the population, which could not be used for extrapolative purposes². The Brazilian Ministry of Health is carrying out a population-based survey to provide information on the prevalence of hepatitis viral infections, where the pattern of risk factors was considered in the urban population of all Brazilian state capitals and the Federal District, between 2005 and 2009³. Preliminary data suggest that the prevalence of hepatitis C ranges from 0.9% to 1.9%⁴.

There are six major strains or genotypes of hepatitis C virus (HCV). The genotypes found in Brazil are 1, 2, 3, 4 and 5, with a predominance of genotype 1, followed by genotype 3, but they have different geographic distributions². A Brazilian study assessed 1,688 HCV patients from multiple regions and reported the following genotype distribution: genotype 1 (64.9%), genotype 2 (4.6%), genotype 3 (30.2%) and genotype 4 (0.2%)¹⁸. In the UK genotype 1 is relatively more common among people infected through blood products, and genotype 2 or 3 are relatively more common among people who inject themselves with illicit drugs¹⁸.

Progression to chronic hepatitis C occurs in at least 80% of patients with acute HCV infection, and cirrhosis develops in 20-30% of these individuals¹⁰. The evolution of the illness is associated with the development of cirrhosis, liver insufficiency or hepatocellular carcinoma, the leading cause of liver transplantation in adults⁵³.

According to a national survey to update hepatocellular carcinoma epidemiology in Brazil, encompassing 29 centers and 1,405 patients and carried out from 2004 to 2009, hepatitis C infection was found to be the most common etiology of liver cirrhosis and liver cirrhosis was the main risk factor for HCC development in Brazil¹¹⁹. The management of HCV infection is one of the most important current health concerns because of the high risk of chronic infection and the lack of a suitable vaccine.

The most effective initial therapy for patients with hepatitis C is the combination of interferon alpha (IFN) with ribavirin (RBV)^{21,120}. Recently, there has been a modification of interferon alpha with the addition of a polyethylene glycol molecule to interferon (peginterferon) in order to produce a biologically active molecule with a longer half-life than the natural molecule. More favorable pharmacokinetics and its characteristics allow for weekly dose administration which is more convenient²².

The results from clinical trials indicate that HCV genotype 1 have better rates of sustained viral response (SVR) using peginterferon alpha (PEG) plus RBV compared to IFN plus RBV (SVRs for peginterferon alfa-2a combination therapy were 46%, compared with 36% for interferon alfa-2a combination therapy). But for genotype 2 or 3 the rates of SVR do not have statistical significance in either treatment. When the peginterferon alfa-2b and interferon alfa-2b combination therapies were compared, the SVR values were 82% and 79% respectively, on an intention-to-treat basis^{10,18,29}.

In many countries like the UK, Austria, Canada and Sweden, regardless of genotype, the preferred treatment regimen is a combination of PEG 2a or 2b, administered subcutaneously once a week, with RBV taken orally daily in two doses. The duration of treatment depends on the hepatitis C virus genotype. For HCV genotype 1 or 4, patients should be treated for 48 weeks. For HCV genotype 2 or 3, treatment duration is 24 weeks^{29,121-123}.

In the German context, to prevent one clinical event such as progression to cirrhosis, decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplantation and death due to liver failure during 20 years, the numbers needed to treat were approximately 3 for IFN plus RBV and 2 for PEG plus RBV, when compared with no antiviral therapy. Compared to no antiviral therapy, IFN plus RBV saved 2.9 life years, and PEG plus RBV saved 4.6 life years¹¹⁶.

Differences in countries' sociodemographic structure, distribution of patients' clinical characteristics, patients' preferences, resource utilization and prices make it difficult, if not impossible, to transfer the results from other health care systems to the Brazilian reality^{34,124}.

In the past, demonstrable safety and higher efficacy would have been sufficient for the adoption of a new treatment. With rising medical costs and limited health care budgets, increasing attention is being focused on the economic impact of new drugs¹²⁴ and this new technology is evaluated in a real life context.

The combination therapy with PEG is more expensive than IFN¹²⁴. The use of PEG in the replacement of IFN is limited due to its high cost. In Brazil, the option has been to limit the use of this medicine to subjects with genotype 1 or co-infection with HIV. Brazilian guidelines (2011) recommend that the first choice of treatment for patients with CHC and genotype 2 or 3 without cirrhosis or F3 or F4 Metavir score is IFN plus RBV for 24 weeks. For those who fail to achieve SVR the use of PEG plus RBV for 48 weeks is recommended¹⁷.

The aim of this study is to compare the cost and effectiveness for patients with genotype 2 or 3 of PEG as the first choice of treatment with what is suggested in the Brazilian guidelines.

Methods

We developed a decision analysis model to examine the cost and effectiveness of chronic hepatitis C treatment in patients with genotype 2 or 3 from a public health system perspective in Brazil.

The Brazilian guidelines recommend to patients with genotype 2 or 3 without cirrhosis or F3 or F4 Metavir score the use of IFN plus RBV for 24 weeks and, subsequently for non-responders and relapsers, PEG plus RBV for 48 weeks (PEG-SEC). We compared this course of treatment with the use of PEG as a first choice of treatment for 24 weeks (PEG-FIRST24).

The rates of sustained viral response (SVR) were taken from meta-analysis conducted on the Brazilian population and according to the group undergoing treatment¹⁰⁹.

The cost data were from a Brazilian micro costing study from a public health perspective. The costs include treatment cost for antiviral drugs, secondary medicines, diagnostic tests, outpatient visits to physicians and other professionals, hospitalizations, nursing and pharmaceutical care (chapter 6).

The outcome measures were SVR, direct costs and incremental cost effectiveness ratio (ICER). The cost-effectiveness analysis compares the costs and clinical outcomes. The ICER represents the additional cost and effectiveness obtained, when one alternative is more effective and also more expensive.

The role of the sensitivity analysis is to test the variation of SVR and costs. The decision model was done using TreeAge Pro 2011 software.

Results

Results were taken from a systematic review of eight Brazilian studies which focused on patients who were genotype 2 or 3 without HIV and naive and who underwent treatment with IFN plus RBV for 24 weeks (n=486). The pooled response rate was 54.3% (95% CI 39.3-69.3). Patients who were genotype 2 or 3, without HIV, who underwent treatment with PEG plus RBV for 48 weeks were the focus of two studies (n=81) and the pooled response rate was 73.2% (95% CI 63.6-82.8). The relapsed patients who were genotype 2 or 3 had a pooled response rate (n=17) of 59.0% (95% CI 32.9-85.1). Among non-responder patients who were genotype 2 or 3 (n=79) the response rate was 50.2% (95% CI 33.4-67.0)¹²⁵.

The total direct costs of hepatitis C treatment with IFN plus RBV is USD \$ 982.25, with PEG 2a 180mcg plus RBV is USD \$ 10,658.08 and with PEG 2b 120mcg plus RBV is USD \$ 12,597.63. Antiviral drugs are the most expensive category of the cost of treatment, accounting for more than 40% of medical costs for IFN therapy and more than 88% for PEG therapy (chapter 6).

The costs and effectiveness per course of treatment are included in our cost effectiveness analysis shown in Figure 7-1.

Group	Costs	SVR (%)
Naive IFN + RBV 24 weeks	982.25	54.3
Naive PEG + RBV 24 weeks	5481.90	73.2
Relapser and nonresponder (IFN) + PEG + RBV 48 weeks	982.25 10,658.08	+ 54.6
	5481.90	+ 54.6
Relapser and nonresponder (PEG24) + PEG + RBV 48 weeks	10,658.08	

Figure 8-1. Costs (USD \$) and effectiveness per course of treatment.

Model building for cost effectiveness analyses are shown in Figure 7-2. According to Brazilian data and from a public health perspective, with

SVR of 87.8% and costs of USD \$ 8,338.27, PEG-FIRST was more effective and more costly than PEG-SEC (SVR: 79.2%, costs: USD 5,852.99).

In the sensitivity analysis, for PEG-SEC dominates PEG-FIRST24 when SVR with IFN was less than 30%. On the other hand, when SVR with IFN was more than 75%, PEG-SEC is dominant (SVR=88.2% and costs USD \$ 3,753.00). PEG-SEC is also dominant when SVR to PEG24 weeks was less than 54%. ICER for PEG-FIRST24 is USD \$28,963.86 per additional SVR.

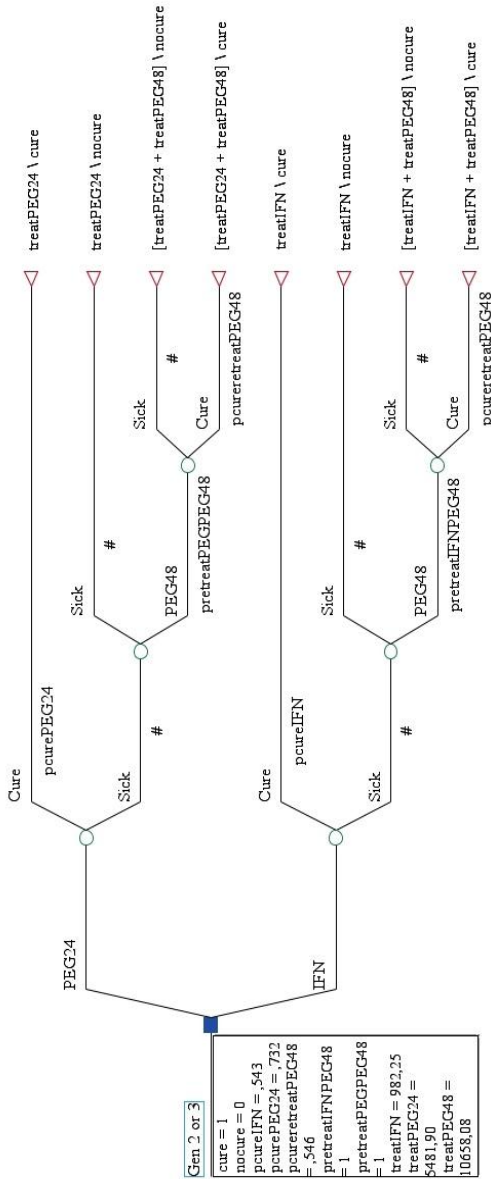


Figure 8-2. Cost effectiveness analysis comparing PEG-SEC with PEG-FIRST24.

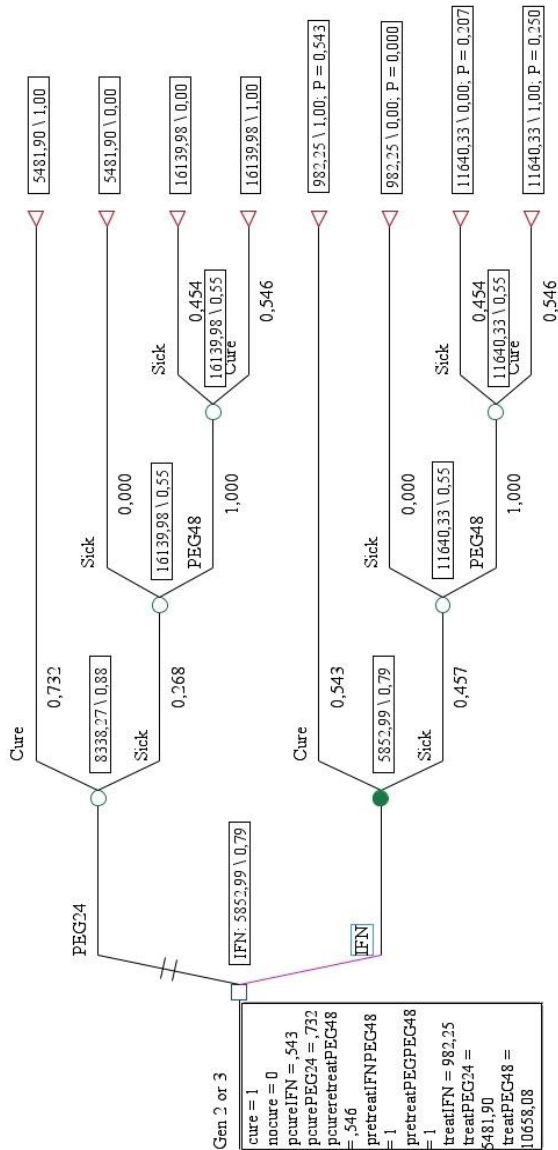


Figure 8-3. Results of cost effectiveness analysis comparing PEG-SEC with PEG-FIRST24.

Discussion

The treatment of hepatitis C has the potential to prevent clinical events such as progression to cirrhosis, decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplantation and death due to liver failure. Therefore, the use of best practice could prevent side effects and waste of resources.

The most common side effects with a combination of PEG and RBV include injection site reactions, influenza-like symptoms (fatigue, headache, fever, rigors, and myalgia), psychiatric side effects (depression, irritability, anxiety and insomnia), nausea, alopecia, skin reactions (rash, pruritis and dry skin), neutropenia and anemia. This side effect profile often makes therapy difficult to tolerate and sometimes requires dose modifications and/or additional medical treatments^{81,115,126}.

Severe side effects may occur more frequently in patients treated with PEG plus RBV than in patients treated with IFN plus RBV^{22,23}. From this point of view the best choice is PEG-SEC. However, if SVR rates to IFN are lower, a great number of patients will undergo re-treatment with PEG.

Re-treatment with PEG plus RBV may be offered to people whose hepatitis C has not shown an adequate response to treatment (non-response) or has responded but subsequently relapsed. On the other hand, for patients who were not successful with IFN to undergo a new course of treatment could decrease the quality of their lives and expose them to side effects again.

In the literature when peginterferon alfa-2b and interferon alfa-2b combination therapies were compared for patients with genotype 2 or 3, SVR values were 82% and 79%²² respectively. But in a meta-analysis of real life Brazilian studies the values were 73.2% (95% CI 63.6-82.8) and 54.3% (95% CI 39.3-69.3) for PEG and IFN therapy¹²⁵ respectively.

These data showed that in real life in Brazil SVR to IFN therapy was lower in comparison to clinical trials. One possible reason for this is that according to current Brazilian guidelines PEG is administered once a week, in specialized centers, so the vials that should be stored at 2-8°C have been stored in an appropriate environment under pharmaceutical supervision. However, the IFN vials, which are administered three times a week, are stored in patients' houses without temperature control.

In addition to the issue of storage, and despite lower rates of SVR to IFN therapy, patients that are followed up in specialized centers probably have more chance of concluding treatment compared to patients who took medicines at home.

PEG-FIRST24 has a convenient dosage schedule compared to IFN therapy (once a week rather than three times a week). In patients infected with HCV genotype 2 or 3 the rates of SVR achieved after 24 weeks of treatment were not increased by prolonging treatment for a further 24 weeks²⁹, therefore, treatment with PEG-FIRST24 has the same SVR and is less costly. Moreover, discontinuation of treatment is most common in patients who received treatment for 48 weeks compared to those who received treatment for 24 weeks¹²⁷.

Effective patient education and drug therapy management are essential in enabling patients to adhere to the treatment regimen, which lasts for either 24 or 48 weeks. Frequent monitoring of patients and, often, adjustments in the dosage of one or both components of the therapy are necessary during the course of treatment¹²⁸.

This study has some limitations, firstly in Brazil the SVR rates can be different according to service organization and secondly we assume that 100% who failed the first treatment will undergo the second treatment.

Conclusion

In the Brazilian context, PEG-FIRST24 is more effective and more costly than PEG-SEC.

PEG-SEC could be dominant when rates of IFN therapy are higher than 75% or when rates of PEG24 therapy are lower than 54%.

Effectiveness or cost-effectiveness cannot be automatically inferred from these results without additional decision analyses. Regardless of the antiviral therapy chosen we need to improve the services.

Considering the lower rates of successful treatment with IFN the results favored PEG-FIRST24. The treatment is for a shorter period of time, 24 weeks, has the same SVR rate, with less complications due to disease evolution and, therefore, consumes less healthcare resources.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como foco a efetividade e os custos do tratamento da hepatite C sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde no Brasil.

Nos serviços de dispensação dos medicamentos no tratamento da hepatite C em Santa Catarina foram encontradas várias realidades de organização dos serviços, as quais interferem no resultado dos tratamentos de diferentes formas. Observaram-se a preocupação com o preenchimento de relatórios gerenciais e a ausência de dados clínicos sobre a incidência de efeitos adversos e resultados da efetividade do tratamento.

Considerando que a hepatite C é uma doença de notificação compulsória e para cujo tratamento há financiamento público, acompanhar os casos tratados e notificar o resultado dos tratamentos deveria fazer parte do sistema de vigilância epidemiológica do país.

No campo da Assistência Farmacêutica, há uma enorme lacuna no que diz respeito aos resultados terapêuticos decorrentes do acesso ao medicamento. Faz-se necessário organizar o serviço para o acompanhamento adequado do paciente, mas também para o registro de informações que podem ser úteis para o planejamento em saúde. No caso da hepatite C, identificar as taxas de cura, além de ser importante para o sistema de vigilância epidemiológica, pode ser um parâmetro para avaliar se o tratamento está sendo efetivo.

Naqueles locais em que há registro de dados clínicos, as taxas de resposta viral sustentada foram bastante inferiores às dos ensaios clínicos, identificando, mais uma vez, a necessidade de organização e melhoria dos serviços.

O protocolo brasileiro do tratamento da hepatite C aborda os aspectos relacionados à logística, especialmente em relação ao tratamento com PEG (cuja administração das doses semanais deve ser realizada em serviços de tratamento assistido), à monitorização do tratamento e ao

manejo de complicações resultantes dele. Esse modelo exige uma equipe multiprofissional, com a participação de infectologista, enfermeiro, farmacêutico, psicólogo e assistente social, podendo ainda necessitar a presença de nutricionista e de outras especialidades médicas. Contudo, os serviços estão organizados com realidades diferentes do preconizado. Um dos fatores que contribuem para o inadequado acompanhamento do paciente em tratamento para a hepatite C é a não definição de responsabilidade e do financiamento entre as esferas de governo para as ações de suporte e estruturação desses serviços.

Durante o período analisado, verificou-se que um quarto das solicitações dos tratamentos para hepatite C foi por via judicial, ou seja, uma importante forma de acesso aos medicamentos no país. O percentual de resultados ignorados foi maior nos pacientes que possuem processos judiciais do que naqueles via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Os pacientes que têm acesso ao tratamento por meio de processo judicial não precisam cumprir as exigências dos exames iniciais e das características clínicas exigidas no protocolo. Muitas vezes a solicitação judicial deve-se ao entendimento de que o paciente poderá ser beneficiado com o tratamento, mesmo não cumprindo os critérios estabelecidos no protocolo. O monitoramento do resultado desses tratamentos é relevante para o serviço, pois, confirmando-se o benefício, ele pode ser estendido aos demais pacientes mediante a alteração do protocolo. Caso contrário, se não há benefício, amplia-se a argumentação para o não tratamento, evitando-se danos adicionais aos pacientes e gastos públicos desnecessários.

Em relação aos dois tipos de interferon, a taxa de conclusão de tratamento é menor entre os pacientes que fizeram tratamento com PEG comparativamente a IFN. Apesar de o tratamento com IFN exigir injeção três vezes na semana, a literatura aponta que os efeitos adversos podem ser mais pronunciados no tratamento com PEG, cuja

injeção é semanal, bem como ao fato de que o tempo de tratamento com PEG é maior, o que explicaria a maior taxa de descontinuidade do tratamento.

Uma parte dos pacientes não conclui o tratamento por falta de suporte para o controle dos efeitos adversos. Alguns podem ser evitados com o acompanhamento terapêutico; outros podem ser amenizados sem a necessidade de suspensão do tratamento, como, por exemplo, com o fornecimento de filgrastima e eritropoetina.

Educação efetiva de pacientes e adequado manejo da terapia são essenciais para possibilitar a aderência ao regime de tratamento, independentemente do tempo de duração do tratamento. Frequente monitoramento de pacientes e frequentes ajustes de dosagens de um ou de ambos os componentes da terapia são necessários durante o curso da terapia.

No que se refere à revisão dos estudos brasileiros publicados, muitos foram desenvolvidos em centros especializados e/ou em parceria com universidades, e mesmo neles as taxas de resposta viral sustentada também são inferiores às dos ensaios clínicos, com exceção para o grupo de retratamento.

Considerando-se as diferentes realidades existentes no Brasil, essas taxas podem ser ainda menores. O fato de os medicamentos serem termosensíveis e a necessidade de monitoramento dos efeitos adversos ao tratamento levam a supor que as diferenças climáticas e de organização dos serviços de acompanhamento dos pacientes podem influenciar o resultado dos tratamentos.

A taxas de resposta sustentada ao tratamento com PEG foram mais baixas para indivíduos com HIV (RVS=23,7%), genótipo 1 (RVS=40,2%) e genótipo 2 ou 3 (RVS=54,3%). Para pacientes portadores de genótipo 2 e 3 as taxas de cura com PEG (72,3%) foram superiores ao IFN (RVS=54,3%).

Pacientes com genótipo 1 e não respondedores tiveram taxas de RVS (18,3%) inferiores às dos recidivantes (RVS=60,0%). Para pacientes com genótipo 2 e 3 a diferença entre as taxas de RVS dos grupos não respondedores e recidivantes não foi significativa. A decisão de retratar pacientes deve ser tomada levando-se em consideração as razões de falha da terapia prévia, o tipo de tratamento, bem como o estágio da doença. Uma importante razão para a falha é a falta de adesão ao regime terapêutico, tema que deve ser mais bem explorado pelo clínico.

As taxas de não conclusão de tratamento variaram entre 4,5% e 44,4%, e explicam, em parte, a heterogeneidade encontrada nas taxas de RVS dos estudos.

De acordo com a metarregressão, há correlação linear entre as taxas de não conclusão e RVS. Um aumento de 10% de descontinuidade implica uma redução de 4,1% de RVS. Tal resultado indica a necessidade de pensar, organizar, estruturar os serviços, de modo a melhorar a qualidade do atendimento prestado ao paciente no sentido de orientação, suporte, acesso a exames laboratoriais, consultas médicas e com outros profissionais, bem como acesso aos medicamentos para controle dos efeitos adversos.

O custo total para o tratamento da hepatite C com IFN foi de US\$ 982,25; com PEG 2a 180 mcg foi de US\$ 10.658,08; e com PEG 2b 120 mcg foi de US\$ 12.597,63. O custo do tratamento com PEG é dez vezes superior ao do tratamento com IFN. Os medicamentos antivirais representam 88% dos custos para PEG e 40% dos custos para IFN.

O custo dos antivirais, a incidência de efeitos adversos e as elevadas taxas de não conclusão do tratamento por si só justificariam a organização dos serviços para o adequado acompanhamento do paciente em tratamento para a hepatite C. Além disso, verificou-se que sob a perspectiva do SUS o custo com o cuidado (exames, consultas, controle de efeitos adversos), que poderia melhorar a efetividade do

tratamento, representa um percentual relativamente pequeno em relação ao custo dos antivirais, o que reforça ainda mais a necessidade do uso racional dos medicamentos, em que a organização do serviço está diretamente inclusa.

A regra do protocolo brasileiro de parar o tratamento na 12ª semana quando da não negatificação do vírus não é seguida. Isso acontece, em parte, pela dificuldade de acesso aos serviços diagnósticos. Porém, pacientes que não possuem a negatificação do vírus na 12ª semana de tratamento possuem apenas 3% de chance de cura. Esse percentual reduzido, os riscos de efeitos adversos decorrentes do tratamento prolongado e o custo elevado dos medicamentos e manejo dos efeitos adversos justificam a suspensão do tratamento na 12ª semana.

No contexto brasileiro, IFN para genótipo 2 ou 3 como primeira escolha de tratamento e PEG (PEG-SEC) para aqueles que falham em obter RVS são mais efetivos e menos custosos que usar PEG e RBV por 48 semanas como primeira escolha (PEG-FIRST48). Comparado com PEG-FIRST24, PEG-SEC é mais efetivo e mais caro.

Para PEG-SEC ser mais efetivo que PEG-FIRST24 em pacientes com genótipo 2 ou 3, taxa de RVS de pelo menos 42,2% para IFN e retratamento com PEG para todos aqueles que falham em alcançar RVS são necessários.

Na literatura, quando peguinterferon alfa 2b é comparado com interferon alfa 2b, os valores de RVS para pacientes com genótipo 2 e 3 são 82% e 79% respectivamente. Na meta-análise da vida real no Brasil, os valores foram de 73,2% e 54,3% respectivamente. Esses dados demonstram que no Brasil os dados de cura com IFN e RBV são inferiores aos dos ensaios clínicos. Uma possibilidade para isso é que, de acordo com o protocolo brasileiro, PEG é aplicado, uma vez por semana, em centros especializados, então as injeções devem ser estocadas em temperatura de 2 °C a 8 °C, sendo supervisionadas por farmacêutico. Contudo, as injeções de IFN são aplicadas três vezes por

semana e estocadas na casa dos pacientes, sem controle de temperatura. Considerando que tanto IFN como PEG são substâncias termossensíveis, as condições adequadas de armazenamento são fundamentais para a garantia da efetividade dos medicamentos.

Severos efeitos adversos podem ocorrer mais frequentemente em pacientes tratados com PEG e RBV que em pacientes tratados com IFN e RBV. Desse ponto de vista, a melhor escolha seria PEG-SEC. No entanto, se as taxas de RVS para IFN são baixas, um grande número de pacientes irá retratar-se.

O retratamento com PEG e RBV pode ser ofertado para pessoas que não obtiveram resposta ao IFN e RBV. Por outro lado, fazer um novo curso de tratamento pode piorar a qualidade de vida desses pacientes e expô-los mais uma vez aos efeitos adversos.

Considerando as taxas pequenas de sucesso do tratamento com IFN encontradas nos estudos brasileiros, os resultados de custo-efetividade favorecem o PEG-FIRST24. O tratamento é por um período menor, 24 semanas, e tem a mesma RVS, com menos complicações devido à evolução da doença e, portanto, menos consumo de recursos da saúde.

Por fim, os estudos de efetividade, custo e custo-efetividade de outras realidades não podem ser automaticamente adotados sem análises adicionais. Independentemente da terapia antiviral de escolha, é necessário melhorar a qualidade dos serviços para os pacientes em tratamento da hepatite C no Brasil.

10 PERSPECTIVAS

Os dados obtidos neste estudo indicam a necessidade de uma avaliação dos resultados dos tratamentos fornecidos atualmente para o tratamento da hepatite C no Brasil.

Novos medicamentos estão em desenvolvimento para o tratamento da hepatite C e implicarão custo adicional, necessitando análises claras quanto a custo-efetividade, de acordo com a perspectiva do SUS.

Considerando que a organização dos serviços para o armazenamento e acompanhamento dos pacientes em tratamento para a hepatite C pode ter influência sobre o resultado dos tratamentos, estudos que avaliem os serviços prestados nas diferentes regiões do país são necessários. Uma vez que grande parte do problema de acesso aos medicamentos no Brasil foi superada, precisamos avaliar a qualidade desse acesso.

As taxas de RVS podem ser um indicativo da qualidade do cuidado. Para melhorar as taxas de cura é necessário melhorar o acesso ao acompanhamento, cuidado e controle dos efeitos adversos, e acesso tempestivo aos exames necessários para o monitoramento, entre outros.

Considerando que a hepatite C é uma doença infecciosa e de notificação compulsória, as entidades sanitárias deveriam ter o interesse de saber se os indivíduos tratados para essa patologia curam-se ou não. A cura, além de melhorar a qualidade de vida do paciente, representa uma possibilidade menor de novas fontes de infecção. A interação entre a assistência farmacêutica em doenças infecciosas e a vigilância epidemiológica é fundamental para a integralidade da atenção à saúde.

Trabalhos que avaliam a efetividade dos serviços prestados e os desfechos produzidos por esses serviços poderiam auxiliar com evidência científica na formulação de políticas públicas.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Hepatitis C. Vol. 2011, 2011.
2. Kershenobich D, Razavi HA, Sanchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, Goncales FL, Quiroz JF, Rodriguez-Perez F, Rosado B, Wallace C, Negro F, Silva M. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int* 2011;31 Suppl 2:18-29.
3. Ximenes RA, Pereira LM, Martelli CM, Merchan-Hamann E, Stein AT, Figueiredo GM, Braga MC, Montarroyos UR, Brasil LM, Turchi MD, Fonseca JC, Lima ML, Alencar LC, Costa M, Coral G, Moreira RC, Cardoso MR. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad Saude Publica* 2010;26(9):1693-704.
4. Brazil. Hepatites virais em números. Vol. 2010. Brasília: Health Ministry. Health Surveillance Secretary, 2010.
5. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334(26):1691-6.
6. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 2002;9(2):84-100.
7. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet* 2011;377(9780):1877-89.
8. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31(3):777-82.
9. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S35-46.
10. Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a

- systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(11):1-205, iii.
11. OMS. Viral Hepatitis. In: OMS, ed. Thirteenth meeting,, 2010.
 12. Brazil. Hepatitis Virais: Desafios para o período de 2011 a 2012. In: Secretary HS, ed. Vol. 2010. Brasília: Health Ministry. Health Surveillance Secretary, 2010.
 13. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 2011;377(9779):1778-97.
 14. de Castro MS, Correr CJ. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Brazil. *Ann Pharmacother* 2007;41(9):1486-93.
 15. Vieira FS. [Pharmaceutical assistance in the Brazilian public health care system]. *Rev Panam Salud Publica* 2010;27(2):149-56.
 16. Brasil. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o componente especializado da Assistência Farmacêutica. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
 17. Brasil. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - hepatite viral C. Vol. 34. Brasília, DF: 28 de setembro de 2007, 2007.
 18. NICE. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment for chronic hepatitis C. TA75. NICE Technology Appraisal Guidance 75 2004.
 19. NIH. Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19(3):1-46.
 20. Malaguarnera M, Di Fazio I, Restuccia S, Pistone G, Restuccia N, Trovato BA. Efficacy of different schedules in the management of chronic hepatitis C with interferon-alpha. *Ann Med* 1998;30(2):213-7.
 21. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. 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* 1998;352(9138):1426-32.
22. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
 23. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
 24. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Jr., Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
 25. Pol S, Bourliere M. Optimizing treatment outcomes in chronic hepatitis C: management of non-response. *Antivir Ther* 2006;11(8):955-70.
 26. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções. In: Saúde Md, ed. Normas e Manuais Técnicos. Série A ed. Brasília: Secretária de Vigilância em Saúde, 2011;100.
 27. Acras RN, Pedroso ML, Caum LC, Pisani JC, Amarante HM, Carmes ER. The sustained response rates for chronic hepatitis C patients undergoing therapy with the several interferons and ribavarins supplied by Brazilians Health Ministry is comparable to those reported in the literature. *Arq Gastroenterol* 2004;41(1):3-9.
 28. Pereira JR, dos Santos RI, do Nascimento Junior JM, Schenkel EP. Situation of lawsuits concerning the access to

- medical products by the Health Department of Santa Catarina State, Brazil, during the years 2003 and 2004. *Cien Saude Colet* 2010;15 Suppl 3:3551-60.
29. NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. TA200. NICE technology appraisal guidance 200 2010:46.
 30. Sroczynski G, Esteban E, Conrads-Frank A, Schwarzer R, Muhlberger N, Wright D, Zeuzem S, Siebert U. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C. *J Viral Hepat* 2010;17(1):34-50.
 31. Blatt CR, Rosa JAd, Sander G, Farias MR. Tratamento da hepatite C e qualidade de vida. *Rev. Bras. Farm.* 2009;90(1):19-26.
 32. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, OBrien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3 ed. New York: Oxford University Press, 2005.
 33. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. 1 ed. New York: Oxford University Press, 1996.
 34. Vanni T, Luz PM, Ribeiro RA, Novaes HM, Polanczyk CA. Economic evaluation in health: applications in infectious diseases. *Cad Saude Publica* 2009;25(12):2543-52.
 35. Drummond M, Weatherly H, Ferguson B. Economic evaluation of health interventions. *BMJ* 2008;337:a1204.
 36. Drummond M, McGuire A. *Economic Evaluation in Health Care : merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press, 2007.
 37. Drummond MF, Schwartz JS, Jonsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, Sullivan SD. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(3):244-58; discussion 362-8.
 38. Brasil. *Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Vol. 6 ed. Brasília: Série A. Normas e Manuais Técnicos, 2005;816.*

39. Brasil. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. 2010;Ano I - nº 1.
40. Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger A. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and Anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2003;7(4):6.
41. Livramento A, Cordova CM, Spada C, Treitinger A. Seroprevalence of hepatitis B and C infection markers among children and adolescents in the southern Brazilian region. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2011;53(1):13-7.
42. DIVE. Panorama da Hepatite C no Estado de Santa Catarina: uma análise na assistência ambulatorial ao portador. Florianópolis.: 2011, 2010.
43. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):S28-34.
44. Vigani AG. Adverse event management. . *Braz J Infect Dis* 2007;11suppl.1:5.
45. Amaral KM, Reis JGd, Picon PD. Atenção Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: um exemplo de experiência bem sucedida com pacientes portadores de hepatite C. *Rev. Bras. Farm.* 2006;87(1):3.
46. Rosa JAd. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C: A experiência do Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos de 2005 a 2008. [Dissertação]. Universidade Federal de Santa Catarina, 2009.
47. Silva GF, Polonio RJ, Pardini MI, Corvino SM, Henriques RM, Peres MN, Silveira LV, Coelho KI. Using pegylated interferon alfa-2b and ribavirin to treat chronic hepatitis patients infected with hepatitis c virus genotype 1: are nonresponders and relapsers different populations? *Braz J Infect Dis* 2007;11(6):554-60.
48. Wartelle-Bladou C, Rosenthal E, Ratzu V, De Ledinghen V, Lang JP, Poynard T. [Adherence to pegylated combination

- therapy in patients with chronic hepatitis C. Importance of the hepatologist, general practitioner, and nurse]. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(3 Pt 2):S96-S108.
49. Gusmão JLD, Jr DM. Adesão ao tratamento – conceitos. *Rev Bras Hipertens* 2006;13(1):3.
 50. Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC, Frakes MJ. The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience. *Curr Pharm Des* 2004;10(31):3987-4001.
 51. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5(9):558-67.
 52. Shepherd J, Brodin HF, Cave CB, Waugh NR, Price A, Gabbay J. Clinical- and cost-effectiveness of pegylated interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(1):47-54.
 53. Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:89-99.
 54. Malaguarnera M, Di Fazio I, Restuccia S, Pistone G, Ferlito L, Rampello L. Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: comparison between different types of interferon alpha. *Neuropsychobiology* 1998;37(2):93-7.
 55. Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010;51(4):1176-84.
 56. Vieira FS. Ministry of Health's spending on drugs: program trends from 2002 to 2007. *Rev Saude Publica* 2009;43(4):674-81.
 57. Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. *Systematic Reviews in Health Care - Meta-analysis in context*. London: BMJ Publishing Group, 2001.

58. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24(2):289-93.
59. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138(1):108-15.
60. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127(6):1724-32.
61. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361(6):580-93.
62. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138(1):116-22.
63. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130(4):1086-97.
64. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, Bonet L, Vidal F, Milinkovic A, Bassa A, Villalonga

- C, Perez I, Tural C, Martinez-Rebollar M, Calvo M, Blanco JL, Martinez E, Sanchez-Tapias JM, Gatell JM, Mallolas J. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009;49(1):22-31.
65. Soriano V, Vispo E, Martin-Carbonero L, Labarga P, Garcia-Samaniego J, Barreiro P. Management and therapy of chronic hepatitis C in HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2007;2(6):482-8.
66. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351(5):451-9.
67. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Ceron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(23):2839-48.
68. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H, Jr., Passe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351(5):438-50.
69. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, Bargallo X, Garcia-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, Leon A, Lonca M, Milinkovic A, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004;18(13):F27-36.
70. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC, Jr., Esposito SP, Brown RS, Jr., Brau N,

- Klion FM, Tobias H, Bini EJ, Brodsky N, Cerulli MA, Aytaman A, Gardner PW, Geders JM, Spivack JE, Rahmin MG, Berman DH, Ehrlich J, Russo MW, Chait M, Rovner D, Edlin BR. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2453-62.
71. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartolozzi D, Blanc PL, Capanni M, Esperti F, Forte P, Guadagnino V, Mari T, Marino N, Milani S, Pasquazzi C, Rosina F, Tacconi D, Toti M, Zignego AL, Messerini L, Stroffolini T. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Gastroenterology* 2006;130(4):1098-106.
72. Herrine SK, Brown RS, Jr., Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005;50(4):719-26.
73. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res* 2008;28(10):623-9.
74. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):1015-23; discussion 947.
75. Fried MW, Hadziyannis SJ. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin. *Semin Liver Dis* 2004;24 Suppl 2:47-54.
76. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without

- ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998;351(9096):83-7.
77. Mangia A, Minerva N, Annese M, Leandro G, Villani MR, Santoro R, Carretta V, Bacca D, Giangaspero A, Bisceglia M, Ventrella F, Dell'Erba G, Andriulli A. A randomized trial of amantadine and interferon versus interferon alone as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33(4):989-93.
 78. Parise ER, de Oliveira AC, Conceicao RD, Amaral AC, Leite K. Response to treatment with interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic Hepatitis C virus genotypes 2 and 3 depends on the degree of hepatic fibrosis. *Braz J Infect Dis* 2006;10(2):78-81.
 79. Mangia A, Dalgard O, Minerva N, Verbaan H, Bacca D, Ring-Larsen H, Copetti M, Carretta V, Piazzolla V, Cozzolongo R, Mottola L, Andriulli A. Ribavirin dosage in patients with HCV genotypes 2 and 3 who completed short therapy with peg-interferon alpha-2b and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(12):1346-53.
 80. Lee SS, Bain VG, Peltekian K, Krajden M, Yoshida EM, Deschenes M, Heathcote J, Bailey RJ, Simonyi S, Sherman M. Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(3):397-408.
 81. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S237-44.
 82. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123(4):1061-9.
 83. Bacon BR, McHutchison JG. Treatment issues with chronic hepatitis C: special populations and pharmacy strategies. *Am J Manag Care* 2005;11(10 Suppl):S296-306; quiz S307-11.

84. Alves AV, de Azevedo AP, Perin C, Ramos GZ, Brandao AB, de Mattos AA, de Almeida PR. Interferon-alpha and ribavirin therapy on chronic hepatitis C virus infection: the experience of Rio Grande do Sul State Health Department, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2003;40(4):227-32.
85. Borges SC. Influência do polimorfismo do gene HFE na resposta sustentada a interferon + ribavirina em pacientes com infecção crônica pelo genótipo 2 ou 3 do vírus da hepatite C e ferritina sérica elevada. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2004.
86. Villela-Nogueira CA, Perez RM, de Segadas Soares JA, Coelho HS. Gamma-glutamyl transferase (GGT) as an independent predictive factor of sustained virologic response in patients with hepatitis C treated with interferon-alpha and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(8):728-30.
87. Goncalves Jr FL, Vigani A, Goncalves N, Barone AA, Araujo E, Focaccia R, Oliveira U, Coelho HS, Paixao J, Perez R, Lobato C, Weirich J, Rosa H, Borges A, Vila R, Correa-Giannella ML, Ferraz ML. Weight-based combination therapy with peginterferon alpha-2b and ribavirin for naive, relapser and non-responder patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis* 2006;10(5):311-6.
88. Parise E, Cheinquer H, Crespo D, Meirelles A, Martinelli A, Sette H, Gallizi J, Silva R, Lacet C, Correa E, Cotrim H, Fonseca J, Parana R, Spinelli V, Amorim W, Tatsch F, Pessoa M. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. *Braz J Infect Dis* 2006;10(1):11-6.
89. Brandao C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, Focaccia R, Pereira L, Pedroso M, Tatsch F, Pessoa M. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa)

- and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat* 2006;13(8):552-9.
90. Tena-Tomas C, Pedroso ML, de Messias-Reason IJ, Kreamsner PG, Kun JF. Polymorphisms in the IFNAR1 gene in patients with chronic hepatitis C: outcome of combined IFN-alpha therapy. *Eur Cytokine Netw* 2007;18(3):136-41.
91. Moraes ECd. Avaliação da resposta ao tratamento com interferon peguilado $\alpha 2b$ associado à ribavirina em pacientes com hepatite crônica C, genótipo 1, virgens de tratamento. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.
92. Fachini RM. Estudo epidemiológico das vias de transmissão do vírus da hepatite C e resposta ao tratamento segundo a genotipagem. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2008.
93. Almeida PR, Tovo CV, Rigo JO, Zanin P, Alves AV, Mattos AA. Alpha-interferon versus peg-interferon associated to ribavirin in the treatment of genotype 1 hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfecting patients. *Arq Gastroenterol* 2009;46(2):132-7.
94. de Almeida PR, de Mattos AA, Amaral KM, Feltrin AA, Zamin P, Tovo CV, Picon PD. Treatment of hepatitis C with peginterferon and ribavirin in a public health program. *Hepatogastroenterology* 2009;56(89):223-6.
95. de Almeida AJ, Campos-de-Magalhaes M, Brandao-Mello CE, de Oliveira RV, do Espirito-Santo MP, Yoshida CF, Lampe E. Detection of hepatitis C virus in platelets: evaluating its relationship to antiviral therapy outcome. *Hepatogastroenterology* 2009;56(90):429-36.
96. de Segadas-Soares JA, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Nabuco LC, Brandao-Mello CE, Coelho HS. Is the rapid virologic response a positive predictive factor of sustained virologic response in all pretreatment status genotype 1 hepatitis c patients treated with peginterferon-alpha2b and ribavirin? *J Clin Gastroenterol* 2009;43(4):362-6.
97. Amaral KM, Gonçalves CT, Ártico S, Martins N, Bressel M, Picon PD. Comparative effectiveness of peginterferon 2a and

- 2b for chronic hepatitis C in a public health setting in Brazil. HTA international. Dublin - Ireland, 2010.
98. Narciso-Schiavon JL, Schiavon Lde L, Carvalho-Filho RJ, Sampaio JP, Batah PN, Barbosa DV, Ferraz ML, Silva AE. Gender influence on treatment of chronic hepatitis C genotype 1. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(3):217-23.
 99. Goncalves FL, Jr., Moma CA, Vigani AG, Angerami AF, Goncalves ES, Tozzo R, Pavan MH, Goncalves NS. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? *BMC Infect Dis* 2010;10:212.
 100. Carneiro VL, Lemaire DC, Bendicho MT, Souza SL, Cavalcante LN, Angelo AL, Freire SM, Mendes CM, Santana N, Lyra LG, Lyra AC. Natural killer cell receptor and HLA-C gene polymorphisms among patients with hepatitis C: a comparison between sustained virological responders and non-responders. *Liver Int* 2010;30(4):567-73.
 101. Wogart JP, Calcagnotto G. Brazil's Fight Against AIDS and Its Implications for Global Health Governance. *World Health Popul* 2006;8(1):4-19.
 102. Castelo A, Pessoa MG, Barreto TC, Alves MR, Araujo DV. Cost estimates of chronic hepatitis B virus for the Brazilian unified health system in 2005. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53(6):486-91.
 103. Diament D. Epidemiological Aspects of Hepatitis C in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007;11(5)(Suppl. 1):6-7.
 104. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32(5):1131-7.
 105. Grant WC, Jhaveri RR, McHutchison JG, Schulman KA, Kauf TL. Trends in health care resource use for hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology* 2005;42(6):1406-13.

106. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica* 2011;45(2):233-40.
107. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
108. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130(1):231-64; quiz 214-7.
109. Blatt CR, Storb B, Arvandi M, Mühlberger N, Gothe R, Schwarzer R, Farias MR, Siebert U. Clinical effectiveness and compliance to chronic Hepatitis C treatment in Brazil: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011;no prelo.
110. Bernardo NLMdC. Oportunidade de intervenção farmacêutica no tratamento de pacientes com hepatite viral C crônica: estudo de caso no município de Itajaí/SC. [Dissertação]. Programa de Pos-Graduação em Farmácia, 2010.
111. Brasil. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - Sigtap. 2010.
112. Brasil. Conversão de moedas do Banco do Brasil. 2010.
113. Bacon BR. Managing hepatitis C. *Am J Manag Care* 2004;10(2 Suppl):S30-40.
114. Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *BMJ* 2006;332(7548):1013-7.
115. McHutchison JG, Manns MP, Brown RS, Jr., Reddy KR, Shiffman ML, Wong JB. Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2007;102(4):880-9.
116. Siebert U, Wasem J, Rossol S, Sroczynski G, Aidsburger P, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG,

- Wong JB. Antiviral treatment initiation costs in chronic hepatitis C. *Gut* 2005;54(1):172-3.
117. McHutchison JG, Bacon BR. Chronic hepatitis C: an age wave of disease burden. *Am J Manag Care* 2005;11(10 Suppl):S286-95; quiz S307-11.
 118. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, Pereira LM, Coelho HS, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CM, Bernardini AP. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2005;38(1):41-9.
 119. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65(12):1285-90.
 120. McHutchison J. Hepatitis C therapy in treatment-naive patients. *Am J Med* 1999;107(6B):56S-61S.
 121. Maieron A, Metz-Gercek S, Hackl F, Ziachehabi A, Fuchsteiner H, Luger C, Mittermayer H, Schofl R. Antiviral treatment of chronic hepatitis C in clinical routine. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(7-8):237-42.
 122. Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, Yoshida E, Renner E, Wong P, Deschenes M. Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007;21 Suppl C:25C-34C.
 123. Lagging M, Wejstal R, Uhnoo I, Gerden B, Fischler B, Friman S, Josephson F, Karlstrom O, Sangfelt P, Schwarz R, Weiland O. Treatment of hepatitis C virus infection: updated Swedish Consensus recommendations. *Scand J Infect Dis* 2009;41(6-7):389-402.
 124. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52(3):425-32.
 125. Blatt BSMANMRGRSMRFUSCR. Clinical effectiveness and compliance to chronic Hepatitis C treatment in Brazil: a

- meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011;no prelo.
126. McHutchison JG, Manns MP, Longo DL. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Int* 2006;26(4):389-98.
 127. Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8(39):iii-iv, 1-125.
 128. Olson N, Lentz N. Pharmacotherapeutic Management of Chronic Hepatitis C Infection. *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin* 2009;11/12:22-29.

12 APÊNDICE

Tratamento da hepatite C e qualidade de vida

Treatment of Hepatitis C and quality of life

**Carine Raquel Blatt^{1,2}, Júnior André da Rosa^{1,2}, Guilherme Sander²
& Marení Rocha Farias^{1*}**

¹ *Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina*

² *Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

* Correspondência:

Universidade Federal de Santa Catarina

Campus Trindade

Curso de Farmácia

Departamento de Ciências Farmacêuticas

88040-370 – Florianópolis – SC

E-mail: marenif@yahoo.com.br

Resumo

A qualidade de vida tem sido utilizada como desfecho primário em saúde na análise de custo-efetividade e no monitoramento dos efeitos adversos e da prática clínica. Pacientes portadores do vírus da hepatite C podem ter sua qualidade de vida diminuída devido à progressão da doença hepática, a sintomas extra-hepáticos ou a alterações cognitivas. Neste estudo, realizou-se uma busca na literatura sobre os estudos que avaliam a qualidade de vida de pacientes portadores de hepatite C, para discutir o impacto que o tratamento da doença teria para eles. A incidência dos efeitos adversos do tratamento reduz a qualidade de vida dos pacientes, podendo levá-los até mesmo à interrupção dele. Portanto, o sucesso do tratamento está associado a uma melhora na qualidade de vida e ao aumento da produtividade. Como um percentual inferior a 60% dos pacientes obtém resposta virológica sustentada, é importante selecionar adequadamente para o início da terapia os pacientes com maior chance de sucesso terapêutico. Por sua vez, os pacientes em tratamento precisam receber orientação e acompanhamento adequados para a redução dos efeitos adversos e das taxas de abandono do tratamento.

Palavras-Chave: Hepatite C, tratamento, qualidade de vida, resposta viral sustentada.

Abstract

Quality of life has been used as a primary health outcome in the analysis of cost effectiveness, for monitoring sideeffects and clinical practice. The quality of life of patients with Hepatitis C can diminish due to the development of the hepatic disease, extra-hepatic symptoms or cognitive alterations. This study is a literary review of research which assesses the quality of life of patients with Hepatitis

C in order to determine the impact of treatment on the quality of life. The existence of side effects can reduce the quality of life of patients, and can even result in interruption of treatment. Successful treatment is associated to an improvement in quality of life and an increase in productivity. However, less than 60% of patients achieve sustained virological response. Therefore it is important to appropriately select for treatment the patients with the highest chances of therapeutic success. Moreover, patients who are in treatment need to receive adequate information and pharmaceutical care in order to reduce sideeffects and to lower the rates of treatment abandonment. Thus increasing the chances of therapeutic success and the quality of life of patients.

Key-words: Hepatitis C, treatment, quality of life, sustained virological response.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde estima que 170 milhões de pessoas estão infectadas com o vírus da hepatite C (HCV), o que representa cerca de 3% da população mundial, mas dados sugerem uma proporção elevada de indivíduos não diagnosticados. Nas Américas, essa taxa é estimada em 1,7% (WHO, 2007). Além disso, há aproximadamente duas vezes mais homens infectados do que mulheres (WHO, 2000).

O vírus da hepatite C é geralmente transmitido através do sangue contaminado. Os fatores de risco para a infecção incluem usuários de drogas injetáveis, hemodiálise, transfusão de sangue ou derivados, tatuagens, comportamento sexual ativo e transplante de órgãos de portadores de vírus da hepatite C (Conry-Cantilena et al., 1996; Memom & Memom, 2002).

A transfusão sanguínea e de derivados do plasma formam uma via de infecção importante, que diminuiu consideravelmente com os testes sorológicos nos doadores (Rego et al., 2003; NICE, 2006). Atualmente, a rota mais comum de transmissão são os usuários de drogas injetáveis, cerca de 60% dos casos (WHO, 2007). Por causa dessa mesma rota de transmissão, a coinfeção pelo vírus da hepatite C é observada em até 30% dos indivíduos infectados pelo HIV (WHO, 2000; Vallet-Pichard & Pol, 2006).

A fase aguda da doença é rara, e a fase crônica, mais comum, apresenta sintomas inespecíficos, o que torna o diagnóstico mais difícil. Dessa maneira, a infecção pode estar presente por décadas sem que haja diagnóstico.

Após a exposição, até 80% dos indivíduos desenvolvem infecção crônica, que pode causar maior estresse e, por conseguinte, tem impacto maior na qualidade de vida. A evolução da doença está associada ao desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática ou hepatocarcinoma, o que constitui a principal indicação de transplante hepático em adultos (Seef, 2002). O tratamento da hepatite C objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. A redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular. Dessa maneira, tal redução tem sido associada à melhora na qualidade de vida dos pacientes. Contudo, conforme apontam Strauss e Teixeira (2006), o tratamento da hepatite C expõe o paciente aos efeitos adversos da medicação e possui percentual de eficácia de apenas 50%, muito aquém das expectativas.

Espera-se um aumento no número de infectados, o que significa um aumento no número de pessoas vivendo com a hepatite C por um longo período. Nesse sentido, é importante considerar a implicação

da longa sobrevida com o vírus na qualidade de vida dessa população (Strauss & Teixeira, 2006).

O avanço nos tratamentos e a possibilidade efetiva de controle de muitas doenças têm acarretado o aumento ainda maior da sobrevida. Contudo, em algumas situações questiona-se se o benefício terapêutico do tratamento representa, além de um prolongamento da vida, também um aumento na qualidade de vida.

A qualidade de vida passou a ser um dos resultados esperados das práticas assistenciais das políticas públicas (Seidl & Zannon, 2004). Nessa perspectiva, os instrumentos de avaliação da qualidade de vida devem permitir a vigilância epidemiológica e a alocação de recursos conforme as necessidades de saúde. Já na perspectiva individual, esses instrumentos devem potencializar a avaliação diagnóstica da natureza e da severidade das doenças, traçar prognósticos e avaliar a eficácia terapêutica (Ebrahim, 1995; Campolina & Ciconelli, 2006).

Os instrumentos de medidas utilizados para a obtenção da qualidade de vida podem ser genéricos ou específicos. Os genéricos, normalmente, são instrumentos multidimensionais (função social, emocional, psicológica, mental e física) que podem ser utilizados na população em geral ou em grupos de indivíduos. Os instrumentos específicos são empregados para analisar a qualidade de vida relacionada com a saúde em distintas enfermidades ou em grupos de pacientes, em que se incluem apenas os aspectos importantes de determinada enfermidade, objetivando valorizar certas funções ou sintomas clínicos. As suas vantagens em relação aos instrumentos genéricos são a alta sensibilidade e a especificidade. A principal desvantagem está relacionada à impossibilidade de utilizá-los para comparar diferentes doenças (Drummond et al., 2005).

Para medir a qualidade de vida em pacientes portadores de hepatite C, podem ser utilizados alguns instrumentos genéricos, como o Sickness Impact Profile ou o Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey (SF-36) (Ware & Sherbourne, 1992; Davis et al., 1994); ou ainda alguns questionários específicos para a avaliação de doenças hepáticas, como o Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), o Liver Disease Quality of Life (LDQOL) e o Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ) (Bayliss et al., 1998; Younossi et al., 1999; Gralnek et al., 2000).

A qualidade de vida é medida em ensaios clínicos como um desfecho primário para ser incorporado na análise de custo-efetividade e para monitorá-la no cotidiano da prática clínica. O seu controle também pode ser utilizado para o acompanhamento de efeitos adversos dos tratamentos.

Os pacientes portadores de hepatite C, muitas vezes, experimentam forte angústia quando se detecta a doença, durante o tratamento e com a evolução da doença. Além disso, a presença de comorbidades, o uso de álcool e drogas ou ainda a coinfeção com o HIV podem comprometer ainda mais a qualidade de vida em pacientes portadores da hepatite C.

Apesar disso, muitos estudos sobre a doença medem desfechos biológicos tradicionais (HCV RNA, enzimas hepáticas, histologia do fígado) e não avaliam desfechos orientados ao paciente, como a melhora na qualidade de vida (Kamath et al., 2001; Seef, 2002).

Os desfechos orientados ao paciente, como qualidade de vida, podem falhar do mesmo modo que os parâmetros biológicos tradicionais para a tomada de decisão de se iniciar a terapia. Nesses casos, as falhas estão relacionadas, geralmente, ao entendimento e/ou à interpretação dos dados de qualidade de vida, o que, no caso

da hepatite C, pode ser particularmente importante, em função das diversas variáveis envolvidas.

Considerando a importância da aplicação da avaliação da qualidade de vida para a tomada de decisão e para o acompanhamento dos pacientes portadores de patologias crônicas como a hepatite C, realizou-se uma busca na literatura sobre os estudos que avaliam a qualidade de vida de pacientes portadores dessa doença, com ênfase no impacto do tratamento na qualidade de vida deles, principalmente relacionados à eficácia terapêutica verificada pela resposta viral sustentada, aos efeitos adversos e ao impacto no trabalho e na produtividade.

Metodologia

Para conhecer o impacto do tratamento da hepatite C na qualidade de vida dos pacientes portadores dessa patologia, realizou-se uma revisão bibliográfica de artigos publicados até dezembro de 2007. Os artigos foram encontrados na base de dados PubMed, empregando-se como descritores os termos “hepatitis C” e “quality of life”.

Foram selecionados meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos. Os dados foram agrupados por tema, a saber: qualidade de vida em pacientes portadores da doença; tratamento; resposta viral sustentada; efeitos adversos do tratamento; e impacto do tratamento no trabalho e na produtividade.

Por fim, foram identificados os estudos que discutiram a respeito de diferenças clinicamente significativas para escores de qualidade de vida em pacientes portadores de hepatite C.

Qualidade de Vida nos Pacientes Portadores de Hepatite C

Na maioria dos pacientes os sintomas são inespecíficos e o diagnóstico geralmente é realizado por testes de rotina ou no momento da doação de sangue. Os sintomas mais comuns são fadiga, irritabilidade, náusea, anorexia, dor de cabeça, dor muscular, dor de cabeça, desconforto abdominal e dor nas articulações (Minuk, 2005), que são geralmente leves e podem não comprometer a qualidade de vida.

Com a progressão da doença, o dano hepático ocorre gradualmente; pode ocorrer fibrose e inflamação. Cerca de 30% dos indivíduos podem desenvolver cirrose em um período de 20 a 30 anos. Nos casos mais graves, a cirrose pode progredir para doença hepática descompensada. A descompensação é caracterizada por ascite, varizes e encefalopatia hepática. Uma pequena proporção de pessoas (1-4%) desenvolve hepatocarcinoma (Lauer, 2001). Os fatores associados com a progressão da doença são sexo, idade da infecção, obesidade, coinfeção com HIV e com o vírus da hepatite B (VHB), e consumo de álcool (Shepard; Finelli; Alter, 2005).

Alguns estudos têm avaliado a qualidade de vida e a incidência de ansiedade e depressão nesses pacientes. Pode-se citar como exemplo um estudo que comparou os escores do SF-36 da hepatite C com algumas doenças crônicas. Pacientes com hepatite C crônica reportaram piores escores do que pacientes com hipertensão em sete das oito escalas do SF-36 (funcionamento físico, exame físico, dor, estado de saúde geral, vitalidade, função social, saúde mental) e em três escores comparados com diabetes (dor, vitalidade e função social) (Bayliss et al., 1998).

Outro estudo, realizado no Canadá, avaliou a qualidade de vida em 193 pacientes portadores de hepatite C em vários estágios da doença, incluindo o período de tratamento. Utilizaram como ferramenta a escala visual, o risco padrão (*standard gamble*), o

Health Utilities Index, o Euro QOL Index e o SF-36 v2, sugerindo que há mudanças na qualidade de vida de acordo com o estágio da doença. As utilidades medidas através do *standard gamble*, que podem variar de zero (morte) a um (saúde perfeita) foram: 0,78 para pacientes sem sinal de cirrose; 0,79 para pacientes com hepatite C média a moderada; 0,80 para pacientes com cirrose compensada; 0,60 para pacientes com cirrose descompensada; 0,72 para pacientes com hepatocarcinoma; 0,73 para transplante; e 0,86 para resposta viral sustentada (Christopher et al., 2003).

No Quadro I são apresentadas as médias dos escores de qualidade de vida verificadas através do SF-36 em pacientes portadores de hepatite C em diferentes estágios da doença. O SF-36 apresenta um escore final de 0 a 100, no qual zero corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 ao melhor estado de saúde (Ciconelli et al., 1999). Melhores escores são verificados em pacientes com hepatite C leve a moderada ou naqueles que obtêm resposta viral sustentada, principalmente nas escalas de função física, psicológica e social. Ainda, escores de pacientes com resposta viral sustentada são semelhantes à população sem a doença (Christopher et al., 2003).

Quadro I – Médias dos escores (e erro padrão) da qualidade de vida verificadas através do SF-36 em pacientes portadores de hepatite C em diferentes estágios da doença

	Função física	Psicológica	Dor corporal	Saúde geral	Vitalidade	Função social	Saúde emocional	Saúde mental
População geral (n=4.843)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)
Sem evidência de cirrose (n=35)	48,4 (1,8)	48,4 (1,8)	49,4 (2,2)	44,7 (2,3)	49,2 (2,2)	45,3 (1,9)	45,7 (1,8)	47,0 (2,0)
Hepatite C média a moderada (n=44)	48,6 (1,7)	46,9 (1,9)	49,2 (1,8)	42,8 (1,7)	45,7 (1,9)	44,3 (2,0)	46,0 (2,0)	46,7 (1,8)
Cirrose compensada (n=24)	44,8 (2,5)	44,6 (2,2)	45,4 (1,9)	37,9 (1,8)	46,9 (1,8)	44,3 (2,3)	44,0 (2,5)	45,9 (2,2)
Cirrose descompensada (n=9)	45,8 (5,1)	43,2 (8,5)	47,2 (5,1)	37,5 (5,1)	39,1 (3,1)	42,1 (7,4)	44,1 (7,3)	45,5 (5,2)
Hepatite C crônica (n=15)	35,8 (4,7)	32,9 (2,7)	42,5 (4,7)	34,0 (3,7)	38,8 (3,7)	36,5 (5,9)	38,7 (4,4)	45,2 (4,4)
Transplante (n=30)	44,1 (1,6)	41,0 (1,7)	46,3 (1,5)	44,4 (1,9)	47,3 (1,6)	43,2 (1,3)	42,1 (2,7)	48,1 (1,9)
Resposta viral sustentada (n=36)	50,3 (1,9)	48,4 (2,1)	47,3 (1,9)	46,6 (1,9)	51,1 (1,9)	51,8 (1,9)	48,5 (1,7)	50,5 (1,9)

Fonte: Christopher et al. (2003)

Sabe-se que pacientes com HCV podem ter a sua qualidade de vida diminuída devido às complicações da cirrose avançada. Contudo, alguns estudos indicam que a presença do HCV pode diminuir a qualidade de vida mesmo em pacientes HCV positivos que são assintomáticos e que possuem ausência de dano hepático clinicamente significativo (Hunt, 1997; Bayliss et al., 1998; Foster, 1998; Hussain, 2001; McHutchison, 2001).

Os fatores relacionados à diminuição da qualidade de vida são o desenvolvimento de sintomas somáticos extra-hepáticos (artralgia e mialgia), desordens extra-hepáticas (crioglobulinemia, glomerulonefrite) ou disfunções subclínicas cognitivas (Spiegel et al., 2005). Além disso, a hepatite C pode causar um senso de estigmatização dos pacientes, além de sentimentos de culpa e

rejeição (Minuk, 2005); ou, ainda, tais achados podem estar relacionados com uma disfunção cognitiva ou com um sinergismo negativo entre HCV e comorbidades psicossociais (Nocente et al., 2003).

Spiegel et al. (2005) realizaram uma revisão sistemática para comparar a qualidade de vida de pacientes com HCV com controles saudáveis. Todos os 15 estudos identificados comparavam qualidade de vida em pacientes com hepatite C compensada com controles sadios sem a doença. Os dados revelam que pacientes com hepatite C compensada têm diminuição na qualidade de vida se comparados com controles saudáveis. O impacto da patologia é moderado a alto através da escala de SF-36, sendo mais dramático nas funções social e física, saúde geral e vitalidade.

Tratamento da Hepatite C

Até meados da década de 1990, a única medicação disponível para o tratamento da hepatite C crônica era o interferon alfa, frequentemente denominado interferon (Poynard et al., 1996; Carithers & Emerson, 1997; Raebel & Vondracek, 2002). Atualmente são disponibilizadas duas formas de interferon alfa, 2a e 2b, mas consensos internacionais não fazem distinção entre as duas. Interferons são proteínas produzidas naturalmente que têm efeitos complexos na imunidade e na função celular. Existem pelo menos 15 subtipos (Shepherd et al., 2007).

Uma nova forma de interferon alfa, o interferon alfa peguado ou peguinterferon, possibilita a administração semanal. A peguilação envolve o acréscimo de uma molécula inerte de um polímero de polietileno glicol à molécula de interferon, o que produz uma molécula de peso molecular maior e com um tempo de meia-vida prolongado (NICE, 2006). Contudo, essa forma de interferon

apresenta um custo significativamente maior, o que tem limitado a sua utilização.

O objetivo do tratamento é eliminar o vírus. Atualmente, o melhor indicador da efetividade do tratamento é a resposta viral sustentada (RVS), definida como a ausência da detecção do RNA do HCV em nível sérico, em geral seis meses após o término do tratamento. A resposta virológica sustentada está associada com mudanças favoráveis na histologia hepática e com a redução nos níveis das enzimas hepáticas, como a ALT e a AST (NIH, 2002; Shepherd et al., 2007).

O interferon foi utilizado inicialmente em monoterapia e atualmente é associado a ribavirina, que é um nucleotídeo sintético com espectro de atividade antiviral contra vírus RNA e DNA. Em uma revisão sistemática realizada em 2000 que avalia a terapia combinada de interferon e ribavirina no tratamento da hepatite C crônica, identificaram-se nove ensaios clínicos e duas meta-análises. Os resultados desses estudos indicam que a terapia combinada produz maior taxa de resposta sustentada do que a monoterapia (Shepherd et al., 2000).

A comparação dos tratamentos com o interferon e o interferon peguilado foi realizada em alguns ensaios clínicos. Entretanto, os estudos comparando os dois esquemas de tratamento têm sido frequentemente questionados, tanto pelo desenho metodológico dos ensaios clínicos, uma vez que os estudos foram abertos, quanto pelas doses empregadas e pela distribuição dos pacientes nos grupos, segundo o genótipo do HCV (NIH, 2002).

Na versão final do documento elaborado no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos sobre o tratamento da hepatite C, de autoria de 72 especialistas em doenças hepáticas dos Estados

Unidos, França, Canadá e Itália, divulgado em 2002, consta que o conjunto interferon peguilado e ribavirina é mais efetivo que interferon e ribavirina ou que interferon peguilado em monoterapia. As RVS são similares em ambas as formas do interferon peguilado (alfa-2a e alfa-2b) em combinação com ribavirina. Os fatores associados com o sucesso da terapia incluem o genótipo diferente de 1, nível baixo de carga viral, pouca fibrose ou inflamação no fígado e baixo peso corporal. Além disso, para pacientes com genótipos 2 e 3, a RVS com interferon e ribavirina é comparável àquelas com interferon peguilado e ribavirina, podendo o primeiro ser utilizado nesses genótipos. Vinte e quatro semanas de tratamento e dose de 800 mg de ribavirina são suficientes para pacientes com genótipos 2 e 3, enquanto pacientes com genótipo 1 necessitam de 48 semanas de tratamento e doses de 1.000 mg a 1.200 mg de ribavirina (NIH, 2002). Esses resultados foram confirmados por outras duas revisões sistemáticas publicadas em 2004, uma do NICE e outra do HTA (NICE, 2004; Shepherd et al., 2004).

Em 2006 e 2007 outras duas revisões do NICE e do HTA, respectivamente, verificam a efetividade do interferon peguilado e interferon e ribavirina para o tratamento de adultos com hepatite C leve. Os resultados sugerem que a RVS é similar em pacientes com hepatite leve em relação a pacientes com hepatite moderada ou severa (NICE, 2006; Shepherd et al., 2007).

A RVS pode variar de acordo com o genótipo, o sexo, a presença de comorbidades como o HIV e a hepatite B, e a aderência ao tratamento. Em ensaios clínicos com pacientes com hepatite C moderada ou grave, pacientes com genótipo 2 ou 3 em tratamento com interferon peguilado e ribavirina têm uma RVS em torno de 75-

85%, enquanto pacientes com genótipo 1 têm uma RVS em torno de 40-50%.

No Brasil, os medicamentos interferon, interferon peguilado e ribavirina são fornecidos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional do Ministério da Saúde para o tratamento da hepatite C (Brasil, 2002).

O esquema geral para o tratamento dos pacientes portadores de hepatite C crônica preconizado é a administração de interferon associado a ribavirina 3 vezes por semana, por 24 semanas, para pacientes infectados com vírus de genótipo diferente de 1. Os pacientes infectados com o vírus de genótipo 1, coinfectados com o HIV e pacientes não respondedores à terapia com o interferon associado ou não devem receber interferon peguilado associado a ribavirina 1 vez por semana, por 48 semanas. Após 12 semanas de tratamento, os pacientes que não tenham negativado o exame HCV através de detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucleico (teste quantitativo) ou que não tenham obtido uma redução igual ou superior a 100 vezes (2 *logs*) no número de cópias virais em relação à carga viral do pré-tratamento devem ter o seu tratamento suspenso, sendo considerados não respondentes (Brasil, 2007).

Resposta Viral Sustentada

O padrão-ouro para verificar a efetividade do tratamento é a obtenção da resposta viral sustentada (RVS). Esse é um marcador de relevância clínica para a progressão da cirrose ou para a sobrevida do paciente. A RVS também tem sido apontada como um importante marcador para a qualidade de vida.

Na revisão sistemática realizada por Spiegel et al. (2005), que compara qualidade de vida em pacientes que apresentam RVS e aqueles que não a apresentam, foram identificados nove estudos; sete mediram a diferença entre qualidade de vida em pacientes com RVS comparados a sem RVS pela diferença dos escores. As maiores diferenças de escala, conforme pode ser visualizado no Quadro II, são na função psicológica (10,4), na emocional (7,5), na saúde geral (7,1) e na vitalidade (6,6).

Quadro II – Diferença média de escores de qualidade de vida entre pacientes que realizaram tratamento da hepatite C com ou sem RVS

	Função física	Psicológica	Dor corporal	Saúde geral	Vitalidade	Função social	Saúde emocional	Saúde mental
Média	4,3	10,4	2,0	7,1	6,6	5,8	7,5	3,5
Mediana	5,0	9,8	2,9	7,4	6,3	5,8	8,4	4,0

Fonte: Spiegel et al. (2005)

Os dados dessa revisão indicam que a qualidade de vida é pior em pacientes que não alcançam a RVS em comparação àqueles que a alcançam durante o tratamento. Para aqueles que obtiveram RVS, os escores ao final do tratamento se igualam àqueles da população em geral. Esse padrão de resposta pode ser visualizado tanto nas funções físicas e funcionais quanto nas funções emocionais. Contudo, o impacto é maior nas funções emocionais (Spiegel et al., 2005).

Os estudos demonstram que qualidade de vida melhora como resultado da resposta viral (Davis et al., 1994; Bonkovsky & Wooley, 1999; Ware et al., 1999; McHutchison et al., 2001; Bernstein et al., 2002; Hassanein, 2004). Esses resultados também foram encontrados em pacientes com cirrose (Bernstein et al., 2002; Spiegel et al., 2005).

Como em outra doença crônica, a melhora subjetiva observada durante ou depois do tratamento pode ocorrer como resultado do desaparecimento clínico dos sintomas ou como uma melhora nos parâmetros laboratoriais. Neste caso, a inibição da progressão da doença hepática mediante a inibição da replicação viral verificada através da RVS tem sido associada com a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Contudo, conforme apontam Strauss e Teixeira (2006), o conhecimento dos resultados laboratoriais pode ter influência positiva ou negativa na qualidade de vida do paciente. Dessa maneira, pacientes que ao final do tratamento não alcançam a RVS têm uma qualidade de vida inferior comparativamente aos que alcançam a RVS. E, ainda, podem ter qualidade de vida inferior à do início do tratamento, uma vez que as expectativas relacionadas com o sucesso terapêutico fracassaram.

Outra questão a ser apontada é que, nos estudos realizados, apenas um percentual sempre inferior a 60% dos pacientes alcança a RVS, ou seja, os outros 40% dos pacientes que realizam o tratamento da hepatite C não serão beneficiados com o aumento da qualidade de vida proporcionado pela RVS ao final do tratamento.

Efeitos Adversos

O tratamento com interferon peguilado e ribavirina para hepatite C traz uma série de alterações laboratoriais e reações adversas que necessitam uma monitorização mais rigorosa dos pacientes, a fim de aumentar a adesão ao tratamento e de adequar as doses. Entre as principais alterações pode-se citar as hematológicas. Além delas, os efeitos adversos mais comuns durante o tratamento são parecidos com os de uma gripe, como dor de cabeça, fadiga, febre e mialgia. O uso da ribavirina está associado a manifestações

depressivas moderadas a severas e diminuição/perda da libido (NICE, 2006).

As médias das escalas de qualidade de vida diminuem durante o tratamento. Esse decréscimo retorna ao normal após 12 a 24 semanas do término da terapia (Ware et al., 1999; McHutchison et al., 2001; Bernstein et al., 2002).

As escalas mais afetadas são as funções física, social e emocional, que demonstram um diminuição de 5 pontos (desvio padrão de 0,5) ou mais nas 12 semanas de tratamento (McHutchison et al., 2001).

Em um estudo realizado por Bernstein et al. (2002) com 141 sujeitos, 10% descontinuaram o tratamento antes das 24 semanas de terapia. Piora nos escores de fadiga e declínio nos escores mental e componente físico do SF-36 foram preditores significantes do abandono do tratamento.

A piora na dor corporal associada com a terapia parece ser devida, primariamente, a interferon do que a ribavirina e é substancialmente pior com interferon do que com interferon peguilado. A função física – como a dificuldade de correr, de levantar ou de realizar outras atividades físicas – é particularmente atribuída ao interferon, mas é substancialmente exacerbada pela ribavirina, com limitações na escala funcional, como trabalho relacionado a atividades e problemas devido à fadiga (Hassanein et al., 2004).

A descontinuidade do tratamento em virtude dos efeitos adversos é reportada em oito ensaios clínicos, sendo um maior abandono verificado nos pacientes que realizam o tratamento por 48 semanas em relação aos pacientes que realizam o tratamento por 24 semanas (Shepherd et al., 2007).

Conforme aponta Strauss (2006), os efeitos adversos produzidos pelo interferon e pela ribavirina podem ser frequentemente tão intensos que o paciente abandona o tratamento ou o médico o suspende. Os efeitos adversos mais comuns incluem depressão, anorexia, alterações do sono, mialgias e fadiga (Fontana et al., 2002; Bagherj et al., 2004). Esses efeitos são mais intensos durante as primeiras 12 semanas e têm maior impacto durante as primeiras 4 semanas. Cerca de 10% a 14% dos pacientes abandonam o tratamento como resultado dos efeitos adversos. Além disso, aproximadamente 3,8% a 27,1% interrompem o tratamento temporariamente, e aproximadamente um terço reduz a dosagem (Mulhall & Younossi, 2005).

A manutenção de uma qualidade de vida aceitável durante a terapia é vital para a confiança dos pacientes e para a aceitação da própria terapia. Minimizar o impacto dos efeitos adversos da terapia na qualidade de vida pode ajudar a diminuir as taxas de abandono inicial do tratamento (Bernstein et al., 2002). A piora na qualidade de vida durante o tratamento pode influenciar negativamente na confiança e contribuir para um desfecho clínico desfavorável (Hassanein et al., 2004).

Dessa maneira, é importante conhecer todos esses possíveis eventos para fornecer o suporte necessário ao paciente antes ou durante o tratamento. Os pacientes submetidos ao tratamento da hepatite C podem ter maior sucesso terapêutico quando submetidos a cuidados e orientações que reduzam os efeitos adversos e, com isso, as taxas de abandono ao tratamento.

Nesse sentido, programas de acompanhamento farmacoterapêutico e de suporte podem contribuir para a melhoria do atendimento ao usuário e para a otimização dos recursos públicos (Amaral et al., 2006). Além disso, a diminuição das taxas de não adesão ao

tratamento pode aumentar as chances de sucesso da terapia e contribuir para o aumento da qualidade de vida dos pacientes.

Trabalho e produtividade

McHutchison et al. (2001) investigaram os efeitos do interferon alfa-2b em combinação com ribavirina na produtividade. O estudo comparou a eficácia de Intron A de 3 milhões de unidades associado a ribavirina (1.000-1.200 mg/dia) por 24 ou 48 semanas. Para a avaliação da produtividade foram utilizadas três questões: a) “Durante as quatro últimas semanas, quantos dias você não conseguiu trabalhar devido à hepatite ou ao seu tratamento?”; b) “Durante as últimas quatro semanas, você tem trabalhado menos horas devido à hepatite ou ao seu tratamento?”; e c) “Durante as últimas quatro semanas, você tem sido menos produtivo nas suas atividades de trabalho devido à hepatite ou ao seu tratamento?”. As respostas dicotômicas foram avaliadas durante todo o tratamento e comparadas entre o grupo que obteve RVS e o sem RVS.

Segundo os achados dos autores, pacientes que responderam à terapia mostram melhora com as medidas de trabalho e produtividade. Um em cada cinco pacientes com resposta sustentada mostra uma melhora na capacidade de trabalhar, de não precisar diminuir o número de horas trabalhadas ou no aumento da produtividade no seu trabalho. Em comparação, os que não respondem obtiveram piores escores ao final do seguimento (McHutchison et al., 2001).

Diferença Clinicamente Significativa para Escores de Qualidade de Vida

Muitos clínicos ainda não utilizam a interpretação da qualidade de vida para a hepatite C. Para alguns autores, conhecer que o HCV

diminui a qualidade de vida é insuficiente para saber o que fazer com essa informação (Spiegel et al., 2005).

A significância da diferença dos escores da qualidade de vida que o HCV acarreta é o primeiro passo necessário para entender a importância da medida de qualidade de vida na prática clínica.

Uma meta-análise mostrou que três dos cinco pontos dos escores do SF-36 representam uma diferença clinicamente significativa nas mudanças de qualidade de vida de qualquer patologia (Samsa et al., 1999).

Para a hepatite C, Ware et al. (1999) sugerem que dez pontos representam um moderado efeito na qualidade de vida dos pacientes. Por outro lado, uma comissão de especialistas utilizando a técnica de Delphi modificada estabeleceu para a escala de vitalidade do SF-36 o valor 4,2, com um desvio padrão de 0,2, como a diferença mínima significativa de mudança da qualidade de vida na hepatite C (Spiegel et al., 2005).

Como não há um consenso na literatura sobre qual é a diferença clinicamente significativa para escores de qualidade de vida em pacientes portadores de hepatite C, uma cautela adicional deve ser utilizada na interpretação desses dados na avaliação e na incorporação de tecnologias relacionadas com essa patologia.

Considerações Finais

Em cenários de recursos finitos e diante da crescente preocupação pela avaliação dos gastos em saúde, dados sobre qualidade de vida têm sido utilizados como indicadores na comparação entre procedimentos para o controle de problemas de saúde.

Entretanto, o que de fato caracteriza o conceito de qualidade de vida são a subjetividade e a multidimensionalidade. As dificuldades relativas à avaliação da qualidade de vida em pacientes portadores de hepatite C e o desconhecimento das equipes de saúde sobre como medi-la talvez limitem a sua inclusão na prática clínica.

Existem diversos instrumentos para avaliar qualidade de vida cujas validade e confiabilidade já foram demonstradas em populações diferentes ou em doenças diferentes. A maioria desses instrumentos é aplicável apenas àquela cultura para a qual foram desenvolvidos ou para determinadas patologias. Utilizar estudos de qualidade de vida que não foram aplicados no Brasil pode não traduzir as preferências ou o impacto na qualidade de vida dos brasileiros.

Além disso, os pacientes dos ensaios clínicos são cuidadosamente selecionados, motivados e seguidos durante o estudo, por isso não se pode excluir a possibilidade de que mudanças observadas na saúde relacionada com a qualidade de vida possam não representar mudanças em pacientes típicos tratados em clínicas fora de ensaios clínicos. Dessa maneira, cautela deve ser usada na interpretação desses resultados e na extrapolação deles para a população com hepatite C.

Aplicar um questionário genérico como o SF-36 pode não permitir avaliar parâmetros específicos relacionados à doença, que são modificados durante o curso da patologia ou durante o tratamento. Por outro lado, utilizar um instrumento específico não permite comparações entre patologias distintas.

Atualmente é uma prática comum incluir qualidade de vida como um desfecho primário em ensaios clínicos para ser incorporado na análise de custo-efetividade e para monitorar a qualidade de vida

no cotidiano da prática clínica. Além disso, os questionários de qualidade de vida devem auxiliar os profissionais da saúde a entender e a dar o suporte necessário aos pacientes com hepatite C.

A avaliação da qualidade de vida é importante, porém difícil de quantificar objetivamente, uma vez que ela é afetada tanto pela enfermidade como pelos efeitos adversos do tratamento.

Como a hepatite é uma doença que pode comprometer as relações sociais e interferir nas tarefas diárias, existe evidência do impacto do HCV na qualidade de vida independentemente dos sintomas clínicos hepáticos, que estão relacionados com as manifestações extra-hepáticas e com as alterações cognitivas.

Em algumas situações, a descoberta da doença ou o início do tratamento podem levar a mudanças significativas na vida dos pacientes. Alguns pacientes com hepatite C são mais limitados no desempenho das suas atividades diárias (trabalho, escola, casa) e têm menor confiança em relação ao sucesso do tratamento, o que sugere um padrão de qualidade de vida desses pacientes menor do que em pacientes que não são portadores dessa patologia. As condições sociais baixas ou as dificuldades de ter acesso ao serviço de saúde também podem ter impacto na qualidade de vida dos pacientes.

O impacto do HCV na qualidade de vida resultante das complicações decorrentes da doença, como encefalopatia, varicela hemorrágica, ascites e transplante de fígado, é ainda muito maior. No entanto, essas complicações finais são relativamente raras na vasta maioria dos pacientes portadores do HCV.

Os estudos demonstram que pacientes que realizam o tratamento da hepatite C e obtêm RVS possuem melhor qualidade de vida e produtividade ao final do tratamento do que pacientes que não

possuem RVS. Além disso, a qualidade de vida no primeiro grupo aproxima-se de pacientes sem a doença.

Contudo, durante o tratamento, os pacientes têm a sua qualidade de vida diminuída, principalmente nas primeiras semanas de tratamento, em decorrência dos efeitos do interferon e da ribavirina. Esses efeitos adversos podem levar à interrupção do tratamento e comprometer o seu sucesso.

É importante salientar que apenas serão beneficiados com o aumento da qualidade de vida e produtividade aqueles pacientes que, ao final do tratamento, obtiverem RVS. Como a taxa geral de cura permanece inferior a 60%, os outros 40% dos pacientes são submetidos aos efeitos adversos da terapia por um período prolongado, sem ganho terapêutico e sem melhora da qualidade de vida. Pelo contrário, acabam com médias de escores de qualidade de vida semelhantes e até mesmo piores do que as obtidas no início da terapia.

Dessa maneira, é importante selecionar adequadamente para o início da terapia os pacientes com maior chance de obter a RVS, seguindo recomendações internacionais e monitoramento dos parâmetros clínicos como a negativação da carga viral na 12ª semana de tratamento.

Por outro lado, os pacientes em tratamento precisam receber a orientação e o acompanhamento adequados em relação aos efeitos adversos e à possibilidade de insucesso terapêutico. Tal suporte inclui facilidades de acesso ao sistema de saúde, visitas domiciliares, acompanhamento de profissionais da saúde, suporte familiar e acompanhamento farmacoterapêutico.

Quando submetidos a cuidados e orientações que reduzam os efeitos adversos e as taxas de abandono ao tratamento, os

pacientes submetidos ao tratamento da hepatite C podem ter maior sucesso terapêutico, o que aumenta as chances de RVS e, conseqüentemente, a qualidade de vida.

Considerando a aplicação dos parâmetros de qualidade de vida nos estudos de custo-efetividade, é importante uma análise criteriosa dos dados empregados, principalmente no que diz respeito ao desenho dos estudos e à interpretação dos resultados. Os escores de qualidade de vida variam durante e após o tratamento.

O estabelecimento de protocolos de tratamento e a decisão para o início da terapia são questões complexas tanto do ponto de vista pessoal quanto clínico e de gestão. As comparações decorrentes dos efeitos adversos ao tratamento com conseqüente piora na qualidade de vida dos pacientes, associadas ao elevado percentual de insucesso da terapia e ao fato de que pacientes não apresentam escores de qualidade de vida piores do que os iniciais, exigem uma criteriosa avaliação do risco/benefício do tratamento.

O protocolo brasileiro prevê a interrupção do tratamento precocemente se não houver alteração significativa na carga viral. Esse procedimento visa, principalmente, a evitar expor o paciente a riscos desnecessários sem comprovado benefício terapêutico, inclusive de qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

Amaral, K.M.; Reis, J.G. dos; Picon, P.D. Atenção farmacêutica no Sistema Único de Saúde: um exemplo de experiência bem-sucedida com pacientes portadores de hepatite C. Rev. Bras. Farm., 87(1): 19-21, 2006.

Bayliss, M.S.; Gandek, B.; Bungay, K.M.; Sugano, D.; Hsu, M.A.; Ware, J.E. JR. A questionnaire to assess the generic and disease-

specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual. Life Res.*, 7(1): 39-55, 1998.

Bernstein, D.; Kleinman, L.; Barker, C.M.; Revicki, D.A.; Green, J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*, 35(3): 704-708, 2002.

Bonkovsky, H.L.; Woolley, J.M. Reduction of healthrelated quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy: the consensus interferon study group. *Hepatology*, 29(1): 264-270, 1999.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – hepatite viral C. Brasília DF, nº 34 de 28 de set. 2007.

_____._____. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Sistemas e Rede Assistenciais. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília, 2002. 604 p.

Campolina, A.G.; Ciconelli, R.M. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. *Rev. Panam. Salud Pública/Pan. Am. J. Public Health*, 19(2): 257-263, 2006.

Carithers, J.R.R.L.; Emerson, S.S. – Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology*, 26(1): 83S-88S, 1997.

Ciconelli, R.M.; Ferraz, M.B.; Santos, W.; Meinão, I.; Quaresma, M.R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário

genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev. Bras. Reumatol.*, 39 (3): 143-150,1999.

Christopher, A.K.Y.C.; Gulamhussein, A.; Heathcote, E.J.; Lilly, L.; Sherman, M.; Naglie, G.; Krahn, M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(3): 630-638, 2003.

Conry-Cantilena, C. et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Méd.*, 334: 1691-1696, 1996.

Davis, G.L.; Balart, L.A.; Schiff, E.R. et al. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the sickness impact profile. *Clin. Ther.* 16(2): 334-343, 1994.

Drummond, M.F.; Sculpher, M.J.; Torrance, G.W.; O'Brien, B.J.; Stoddart, G.L. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. London: Oxford Medical Publications, 2005.

Ebrahim, S. Clinical and public health perspectives and applications of healthrelated quality of life measurement. *Soc. Sci. Med.*, 41(10): 1383-1394, 1995.

Fontana, R.J.; Schwartz, S.M.; Gebremariam, A.; Lok, A.S.; Moyer, C.A. Emotional distress during interferonalpha-2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics*, 43(5): 378-385, 2002.

Foster, G.R.; Goldin, R.D.; Thomas, H.C. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*, 27: 209-212, 1998.

Gralnek, I.M.; Hays, R.D.; Kilbourne, A. et al. Development and evaluation of the liver disease quality of life instrument in persons

with advanced, chronic liver disease – the LDQOL 1.0. *Am. J. Gastroenterol.*, 95(12): 3552-3565, 2000.

Hassanein, T.; Cooksley, G.; Sulkowski, M. et al. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 40(4): 675-81, 2004.

Hunt, C.M.; Dominitz, J.A.; Bute, B.P.; Waters, B.; Blasi, U.; Williams, D.M. Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig. Dis. Sci.*, 42: 2482-2486, 1997.

Hussain, K.B.; Fontana, R.J.; Moyer, C.A.; SU, G.L.; Sneed-Pee, N.; Lok, A.S. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.*, 96: 2737-2744, 2001.

Kamath, P.S.; Wiesner, R.H.; Malinchoc, M. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2): 464-470, 2001.

Lauer, G.M.; Walker, B.D. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Méd.*, 345: 41-51, 2001.

McHutchison, J.G.; Ware, J.E. JR; Bayliss, M.S. et al. Hepatitis interventional therapy group. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J. Hepatol.*, 34(1): 140-147, 2001.

Memon, M.I.; Memon, M.A. Hepatitis C: an epidemiological review. *Journal of Viral Hepatitis*, 9: 84-100, 2002.

Minuk, G.Y.; Gutkin, A.; Wong, S.G.; Kaita, K.D. Patient concerns regarding chronic hepatitis C infections. *Viral Hepatol.*, 12(1): 51-57, 2005.

Mulhall, B.P.; Younossi, Z. Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol.*, 39(1): S23-S27, 2005.

NICE. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Technology Appraisal*, n. 75, Jan. 2004.

NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. *Technology Appraisal*, 106, 2006.

NIH. Management of Hepatitis C: 2002. National Institutes of Health, 3: 1-46, 2002.

Nocente, R.; Ceccanti, M.; Bertazzoni, G.; Cammarota, G.; Silveri, N.G.; Gusbarrini, G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology*, 50: 1149-1154, 2003.

Poynard, T.; Leroy, V.; Cohard, M.; Thevenot, T.; Mathurin, P.; Opolon, P. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology*, 24: 778-789, 1996.

Raebel, M.A.; Vondracek, T.G. Viral hepatitis. In: Dipiro, J.T.; Talbert, R.L.; Yee, G.C.; Matzke, G.R.; Wells, B.G.; Posey, L.M. (Ed.) *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5ed. Appleton & Lange: Stamford, 2002. Chapter 40, p. 717-742.

Rego, A.; Feitosa, F.; Cavalcante, D.; Paraná, R. VHC e HTLV-I: aspectos clínicos e epidemiológicos da co-infecção. *Revista Ciências Médicas Biológicas*, 2 (2): 230-239, 2003.

Samsa, G.; Edelman, D.; Rothman, M.L.; Williams, G.R.; Lipscomb, J.; Matchar, D. Determining clinically important differences in health

status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics*, 15: 141-155, 1999.

Seef, L. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 36: S35-S46, 2002.

Seidl, E.M.F.; Zannon, C.M.L. da C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad. Saúde Pública*, 20(2): 580-588, 2004.

Shepard, J.; Finelli; A. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet. Infect. Dis.*, 5: 558-567, 2005.

Shepherd, J.; Brodin, H.; Cave, C.; Waugh, N.; Price, A.; Gabbay, J. Pegylated interferon α -2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 8(39), 2004.

Shepherd, J.; Jones, J.; Hartwell, D.; Davidson, P.; Price, A., Waugh, N. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 11(11), 2007.

Shepherd, J.; Waugh, N.; Hewitson, P. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review *Health Technology Assessment*, 4(33), 2000.

Spiegel, B.M.; Younossi, Z.M.; Hays, R.D.; Revicki, D.; Robbins, S.; Kanwal, F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*, 41(4): 790-800, 2005.

Strauss, E.; Teixeira, M.C.D. Quality of life in hepatitis C. *Liver International*, 26: 755-765, 2006.

Vallet-Pichard, A.; Pol, S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *Journal of Hepatology*, 44: S28-S34, 2006.

Ware, J.E. JR; Sherbourne, C.D. The MOS 36-item shortform health survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care.*, 30(6): 473-483, 1992.

Ware, J.E. JR.; Bayliss, M.S.; Mannocchia, M.; Davis, G.L. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. *Hepatology*, 30: 550-555, 1999.

World Health Organization. WHO. Hepatitis C: global prevalence. *Wkly. Epidemiol. Rec.*, 75: 17-28, 2000.

World Health Organization. WHO. Hepatitis C. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.html#endemicity>. Acesso em: 9 jun. 2007.

Younossi, Z.M.; Guyatt, G.; Kiwi, M. Development of a disease specific questionnaire to measure health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut.*, 45: 295-300, 1999.