

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

JANE MEIRE MAGALHÃES CARNEIRO

**AVALIAÇÃO DA TERAPIA TRIPLA PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C
CRÔNICA UTILIZANDO BOCEPREVIR E TELAPREVIR**

SALVADOR

2017

JANE MEIRE MAGALHÃES CARNEIRO

**AVALIAÇÃO DA TERAPIA TRIPLA PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C
CRÔNICA UTILIZANDO BOCEPREVIR E TELAPREVIR**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em rede, da Universidade Federal da Bahia, como exigência parcial para obtenção do Título de Mestre em Farmácia.

Área de Concentração: Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof^a. Dr^a.Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat.

SALVADOR

2017

Ficha catalográfica elaborada pela biblioteca do Complexo Hospital Universitário
Professor Edgard Santos

C261 Carneiro, Jane Meire Magalhães,
AVALIAÇÃO DA TERAPIA TRIPLA PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA
UTILIZANDO BOCEPREVIR E TELAPREVIR / Jane Meire Magalhães Carneiro. - Salvador,
2017.

vii, 114f. : il.

Orientador: Professora Dra. Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat.

Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica –
Universidade Federal da Bahia.

1. Inibidores de Proteases. 2. Hepatite C. 3. Hepatite C crônica. 4. Efetividade
do tratamento I. Noblat, Lúcia de Araújo Costa Beisl. II. Universidade Federal da
Bahia. III. Título.

CDU: 615.2: 616.36-002

TERMO DE APROVAÇÃO

Jane Meire Magalhães Carneiro

“AVALIAÇÃO DA TERAPIA TRIPLA PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA UTILIZANDO BOCEPREVIR E TELAPREVIR”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Assistência Farmacêutica em Rede e Associação de Instituições de Ensino Superior, da Faculdade de Farmácia / UFBA, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Profa. Dra. Mareni Rocha Farias 

Doutorado em Ciências Naturais, Instituto de Química, Universidade Bonn (Alemanha)
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Isabela Heineck 

Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Raymundo Paraná Ferreira Filho 

Doutorado em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat 

Doutorado em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Federal da Bahia

Salvador, 29 de julho de 2017.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas boas oportunidades que sempre me presenteia e pela graça de viver e ter forças para enfrentar os desafios;

Agradeço a meus pais pelo amor e dedicação dispensados, e por toda minha família pela participação e torcida pelo meu sucesso pessoal;

Agradeço à minha orientadora, professora Lúcia Noblat, pela paciência e incentivo, por me apoiar e mostrar sempre o melhor caminho;

Agradeço aos meus amigos do Serviço de Farmácia da FIMAE, em especial a Rosimeire Dourado e Maria Gleide Cunha pelo apoio incondicional para realização deste estudo e pelo carinho e compreensão que sempre tiveram comigo e aos amigos do Serviço de Farmácia do Complexo HUPES, pelo apoio e preocupação com a condução do trabalho;

Agradeço à Adriana Gonçalves, chefe da unidade do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Complexo HUPES, e à funcionária Nalva Santos, pela disponibilidade e auxílio durante momentos tão desgastantes;

Agradeço às estagiárias Leila Valença e Vanesca Luana pelo apoio na coleta final dos dados.

Muito obrigada!

RESUMO

A hepatite C crônica no Brasil tem baixa prevalência, mas afeta 2,3 milhões de pessoas, sendo responsável por 75% dos óbitos por hepatites virais. Os inibidores de protease (IP), boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR), foram autorizados para uso no Brasil devido melhor padrão de cura em relação ao tratamento convencional para hepatite C, apesar da maior frequência de eventos adversos observados. O objetivo deste estudo foi demonstrar a efetividade do tratamento com IP por meio da resposta virológica sustentada (RVS), a frequência de eventos adversos ocorridos e os fatores associados, em um serviço de referência de Salvador/Bahia. Este estudo foi realizado de forma retrospectiva e foram selecionados os pacientes assistidos em um ambulatório de referência que usaram algum dos IP. Os dados foram coletados dos prontuários usando um questionário semiestruturado. A análise foi descritiva, utilizando frequências absoluta e relativa dos dados e a razão de prevalência como medida de associação. A maioria dos pacientes já havia realizado tratamento anterior, com recidiva. A RVS por intenção de tratar foi de 44,9% com TVR e 40% com BOC. A ocorrência de evento adverso motivou a interrupção da terapia de 13,2% pacientes quando usado TVR e de 7,5% no uso de BOC. A ocorrência de suspeita de reação adversa grave relacionada ao tratamento apresentou associação com o sexo feminino, idade superior a 60 anos, existência de outra patologia, uso de outro medicamento, história prévia de alergia medicamentosa e alcoolismo prévio. Os resultados sugerem menor eficácia do que os apresentados nos estudos de incorporação e baixa segurança. Desta forma, é feito um alerta para usar melhores procedimentos de análise na incorporação de novas tecnologias.

Palavras-chave: Inibidores de Proteases, Hepatite C, Hepatite C crônica, Efetividade do tratamento.

ABSTRACT

Chronic hepatitis C has a low prevalence in Brazil, but affects 2.3 million people, accounting for 75% of deaths from viral hepatitis. The protease inhibitors (PI), boceprevir (BOC) and telaprevir (TVR), were authorized for use in Brazil because of a better effectiveness compared to standard therapy – peginterferon alfa + ribavirin, but with the higher frequency of adverse events observed. The objective this study is evaluate the sustained virologic response and adverse effects associated to the triple therapy in patients that were going through this treatment in reference service in Salvador / Bahia. A retrospective and descriptive observational study was out sing information from patients assisted in a reference service public hospital who used some of the PI were selected. The data were collected from the medical records using a semi-structured questionnaire and performed descriptive analysis. Most of the patients had already gone through previous treatments, with relapse. The RVS by intention to treat was 44.9% with TVR and 40% with BOC. The occurrence of adverse event motivated the interruption of the therapy of 13.2% patients when used TVR and of 7.5% in the use of BOC. The occurrence of a suspected serious adverse reaction related to the treatment was associated with the female sex, age 60 years old or more, another pathology, another medication use, previous drug allergy and previous alcoholism. The results suggest lower effectiveness than those presented in the incorporation studies and poor safety. In this way an alert is made to use better analysis procedures in the incorporation of new technologies.

Key words: Protease Inhibitors, Hepatitis C, Chronic C hepatitis, Treatment Outcome.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BOC - Boceprevir

CEAF - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CONITEC - Comitê Nacional para a Incorporação de Tecnologia

EA - Eventos adversos

HCV - Vírus da hepatite C

HCV-RNA – Ácido ribonucleico de HCV (reflete a carga viral do vírus)

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HUPES - Hospital Universitário Professor Edgard Santos

IFN α – Interferon alfa convencional

IMC - Índice de massa corporal

IFN – Alfa interferon ou interferon alfa

IP – Inibidor(es) de protease

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PEG-IFN – Alfa peginterferon ou interferon peguilado

PR - Alfa peginterferon associado à ribavirina

RAM - Reação adversa a medicamento

RBV – Ribavirina

RV - Resposta virológica

RVS - Resposta virológica sustentada

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUS – Sistema Único de Saúde

TVR - Telaprevir

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	
2.1 GERAL	12
2.2 ESPECÍFICOS	12
3. REVISÃO	13
4. MATERIAIS E MÉTODO	31
5. RESULTADOS	35
6. DISCUSSÃO	48
7. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
8. REFERÊNCIAS	59
ANEXO A – Ficha de coleta de dados	67
ANEXO B – Parecer consubstanciado do CEP	70
APÊNDICE A – Artigo em português	74
APÊNDICE B – Artigo em inglês	94
APÊNDICE C – Intruções: Annals of Hepatology	115

1. INTRODUÇÃO

A hepatite viral afeta 424 milhões de pessoas no mundo, e aproximadamente 1,4 milhões morre a cada ano por complicações resultantes da infecção. Existem cinco tipos principais de hepatite: A, B, C, Delta e E, que podem ser transmitidas mais comumente através do contato sanguíneo. Estes vírus podem causar infecção grave e inflamação crônica do fígado que pode levar a cirrose e câncer hepático (OPAS, 2016).

Durante várias décadas a hepatite C permaneceu como uma doença sem um agente etiológico identificado, sendo a responsável pela maioria das hepatites pós-transfusionais referidas como não-A e não-B (CUTHBERT, 1994). Somente no ano de 1989 foi identificado o genoma deste agente viral e desenvolvido um teste sorológico para detectar os anticorpos contra a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) (FONSECA, 2010).

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é distribuída de forma variada, sendo que os países com mais alta prevalência são Egito (15%) e Mongólia (11%). Países do Sudeste Asiático estão entre os países de baixa prevalência (<1%). Nas Américas essa taxa é estimada em 1,7% (KRETZER, 2014; WHO 2014 e WHO, 2017).

No Brasil a prevalência é baixa, estimada em 1,3%. Mas os estudos sobre a prevalência no Brasil são escassos e pouco precisos, realizados em áreas geográficas restritas ou populações específicas, como os doadores de sangue. Um inquérito populacional estimou a prevalência de HCV nos bancos de sangue das capitais brasileiras, com maior taxa evidenciada na região da Amazônia (MARTINS, 2011). Nas avaliações epidemiológicas realizadas as seguintes prevalências foram determinadas por região do Brasil: no Norte, 2,1%; no Nordeste, 0,7%; no Centro-Oeste, 1,3%; no Sudeste, 1,3%; no Sul, 1,2% e no Distrito Federal, 0,8%. O Estado da Bahia é considerado como de média endemicidade para o HCV, com prevalência estimada de 1,7% para capital Salvador. (BRASIL, 2012; BRASIL, 2016).

O HCV apresenta uma variabilidade genética diversa, tendo sido identificado seis tipos de genótipos para o vírus. O genótipo mais comum em todo o mundo é o do tipo 1, mas alguns países apresentam elevada taxa de infecção por vírus de genótipo tipo 3. No Brasil as publicações destacam que o genótipo mais comum nas infecções por HCV também é do tipo 1 (SILVA, 2000; CODES, 2003; CAMPIOTO, 2005; ZARIFE, 2006).

A infecção aguda pelo HCV dura até 6 meses, geralmente assintomática. Após a contaminação pode ocorrer a cura espontânea em 15 a 45% dos casos, o chamado clareamento viral. A doença crônica gera processos inflamatórios no fígado que dão origem a uma cicatrização chamada fibrose, esta pode evoluir para o desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática ou hepatocarcinoma, a principal indicação de transplante hepático em adultos (CHEN, 2006; BRASIL, 2011).

O principal objetivo do tratamento é prevenir as complicações da infecção pelo *HCV* com a erradicação do vírus no sangue. Inicialmente o tratamento era realizado com interferon (INF), um medicamento de uso subcutâneo, que posteriormente foi associado à Ribavirina (RBV), com melhora da resposta ao tratamento.

Os interferons têm efeitos antivirais e antiproliferativos e é, também, potente estimulador das células dendríticas e natural killer (NK). Efetuam sua ligação aos receptores específicos sobre a superfície da célula, iniciando uma sinalização intracelular e rápida ativação da transcrição do gene. Os genes estimulados pelo interferon modulam efeitos biológicos, incluindo a inibição da replicação viral em células infectadas, inibição da proliferação celular e imunomodulação (BRASIL, 2009). O interferon alfa 2a e alfa 2b foram modificados como peginterferon (PEG-INF), com a adição de uma molécula de polietilenoglicol. Esta ação permitiu aumento da meia-vida e gerando em consequência maior intervalo de tempo de uso entre as doses (BRASIL, 2011). Os estudos de avaliação destes tratamentos apontam que o esquema usando PEG-IFN apresentava melhor resposta virológica sustentada (RVS) que o IFN convencional (ALVES, 2014; SILVA, 2015).

O mecanismo de ação da Ribavirina não é completamente elucidado, mas sabe-se que esta é convertida por enzimas celulares em derivados responsáveis por

inibir certas enzimas virais envolvidas na síntese do ácido nucleico viral. Ela produz seu efeito antiviral principalmente por alterar os agrupamentos de nucleotídeos a e formação de RNA mensageiro normal. A adição da ribavirina à terapia com interferon levou à melhora nas taxas de RVS e transaminases. (ALMEIDA, 2009; BRASIL, 2011, CONITEC, 2012).

Posteriormente foram desenvolvidos medicamentos que atuavam diretamente sobre o vírus, interferindo na replicação viral. O boceprevir (BOC) e o telaprevir (TVR) foram os primeiros antivirais de ação direta (DAA) contra o vírus da hepatite C. Eles são inibidores de protease (IP) que demonstraram ser uma boa estratégia para o tratamento do genótipo 1 nos estudos de ensaios clínicos randomizados usados para fundamentar sua inclusão no serviço público de saúde no Brasil. Esses medicamentos foram registrados na Anvisa no início do ano de 2011, tendo o Comitê Nacional para a Incorporação de Tecnologia (CONITEC) aprovado sua incorporação ao arsenal terapêutico do Sistema Único de Saúde (SUS) em 2012 e o tratamento iniciado em 2013. (CONITEC, 2012; BRASIL 2013).

Os IPs, BOC e TVR, deveriam ser utilizados em associação com PEG-INF e RBV, constituindo assim uma terapia tripla (PR + IP). A terapia tripla PR + IP se mostrou uma medida clínica mais eficaz e estabeleceu um novo padrão de cuidados para o tratamento da hepatite C crônica. No entanto, esse avanço elevou a quantidade de eventos adversos que já envolvia o esquema tradicional de tratamento (PEG-INF + RBV). Surgiu um novo conjunto de efeitos adversos relacionados especificamente aos inibidores da protease, BOC e TVR. São efeitos adversos hematológicos, dermatológicos e gastrointestinais requerem monitoramento cuidadoso e intervenções específicas para auxiliar a completar terapia e atingir a resposta ao tratamento (VELOSA, 2011; GAETANO, 2013; ALMEIDA, 2015).

O perfil de segurança dos IPs foi estabelecido com base nos dados de alguns ensaios clínicos randomizados publicados antes de sua incorporação no serviço público de saúde brasileiro. Nos estudos com boceprevir, os eventos adversos mais frequentemente notificados foram fadiga, anemia, náuseas, cefaléia e disgeusia. E nos estudos com telaprevir foram anemia, farmacodermia, trombocitopenia,

linfopenia, náusea e desconforto/prurido anorretal. Tais medicamentos foram incluídos na terapia recomendada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) para tratamento da hepatite viral C considerando que seriam necessários a seleção de serviços que garantissem o manejo adequado do tratamento, devido elevada frequência e gravidade dos eventos adversos (CONITEC, 2012; BRASIL, 2013).

Os inibidores de protease, boceprevir e telaprevir, foram introduzidos na terapia para tratamento da Hepatite C crônica no ano de 2012 de forma precoce, pois havia pouca experiência sobre os efeitos desta terapia. A incorporação destes medicamentos usou como base os resultados de poucos ensaios clínicos publicados na época que evidenciaram elevada frequência de eventos adversos durante o uso, necessitando de mais avaliações para ser possível estabelecer o perfil de segurança dos mesmos. No Brasil há poucas evidências científicas disponíveis sobre o uso do Boceprevir e Telaprevir. Um estudo realizado pela universidade estadual de Campinas em São Paulo (MIOTTO, 2016) fez referência sobre a descontinuação do tratamento com estes IPs devido eventos adversos. Não há publicações sobre o impacto deste tratamento nos pacientes HCV na Bahia, com relação à efetividade terapêutica e segurança.

2. OBJETIVOS

Geral:

Avaliar a utilização da terapia tripla com os inibidores de protease, Boceprevir e Telaprevir, no tratamento da hepatite C crônica em pacientes acompanhados em um ambulatório de referência no município de Salvador, Bahia.

Específicos:

- Demonstrar a efetividade terapêutica e a frequência de eventos adversos relacionados ao uso dos inibidores de protease, Telaprevir e Boceprevir;

- Descrever os desfechos do tratamento com Telaprevir e Boceprevir em pacientes atendidos em um ambulatório de referência na Bahia
- Identificar a frequência de RVS e os fatores associados;
- Descrever os fatores associados às suspeitas de RAM grave entre os pacientes tratados.

3. REVISÃO

Nos históricos sobre hepatites virais existem registros do período antes de Cristo sobre ocorrência de surtos de icterícia e a suspeita de que estas doenças seriam de origem infecciosa e estariam ligadas ao fígado. No Brasil os relatos foram mais frequentes a partir do século XIX. Em 1965 foi descoberto o vírus da hepatite B e no ano de 1973 confirmado o novo agente responsável pela hepatite A. E então, em 1989, após várias pesquisas para elucidar qual seria o agente infeccioso responsável pela hepatite relacionada à transfusão, inicialmente denominada não-A e não-B, foi identificado o vírus da hepatite C (HCV). Posteriormente, novos agentes relacionados às hepatites foram descobertos (CUTHBERT, 1994; FONSECA, 2010). A figura 1 traz um esboço sobre sua estrutura viral (STRAUSS, 2001).

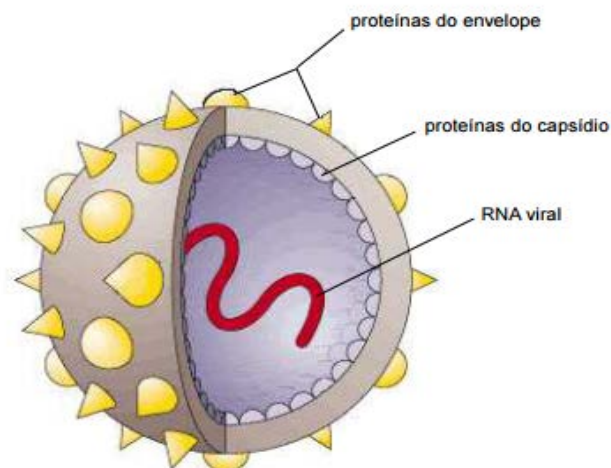


Figura 1: Vírus da hepatite C (HCV) (Adaptado de Strauss, 2001).

A estrutura do vírus é composta por proteínas responsáveis pela montagem e replicação viral. No ciclo de replicação do vírus ele inicialmente entra na célula e libera sua única fita de RNA viral, ocorrem então processos de tradução e clivagens por proteases do vírus, dando origem a proteínas estruturais e não estruturais que estão envolvidas em todo o processo de replicação viral. As proteínas estruturais compõem o vírus e são responsáveis pela montagem do vírus. A proteína C, ou core, dá origem ao núcleo capsídeo e as glicoproteínas E1 e E2 ao envelope. As proteínas não estruturais participam de todo o processo de replicação viral. A proteína NS2 participa da montagem, as proteínas NS3 e NS4A são responsáveis pela clivagem antes da tradução viral, a NS4B é responsável pela reorganização da membrana, a NS5A e NS5B são responsáveis pela replicação do RNA e montagem do vírus. Estas proteínas virais são o principal foco de novos tratamentos antivirais (CUTHBERT, 1994; JANG, 2010; SCHAEFER, 2012). A figura 2 demonstra a organização destas proteínas (DUBUISSON, 2014).

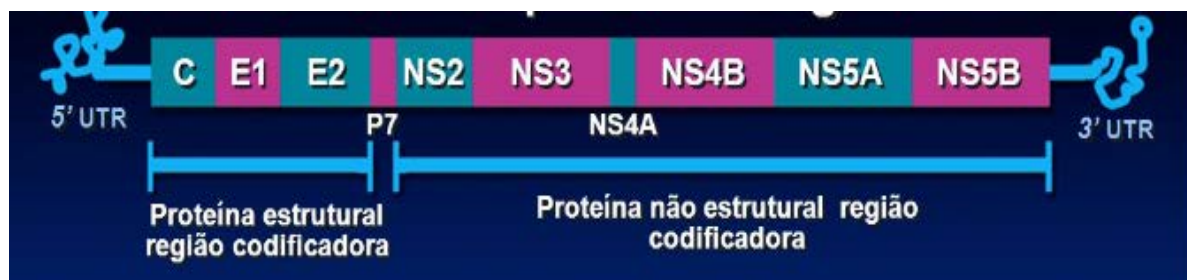


Figura 2: Organização das proteínas virais no genoma do HCV (Adaptado de DUBUISSON, 2014).

A Organização Mundial da Saúde estima que atualmente 200 milhões de pessoas estejam infectadas com o HCV, o que representa cerca de 3% da população mundial (WHO, 2016). A prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é bastante variada, reflete as diferentes características epidemiológicas das populações das regiões estudadas e também as diferenças nas metodologias utilizadas nas estimativas, como dados sobre doadores de banco de sangue (MARTINS, 2011).

No continente Africano a maior prevalência ocorre na África Central (6%), seguida pela África Ocidental (2,4%). Estima-se que 17 milhões de pessoas na região do Mediterrâneo Oriental possuem infecção crônica pelo HCV e acredita-se que o Egito tenha uma das taxas mais elevadas de prevalência de hepatite C no mundo, 15%. Na região do Pacífico Ocidental a grande distribuição geográfica e perfil populacional contribuem para uma variabilidade considerável na prevalência de HCV, com taxas em torno de 2 a 2,9%. Na região europeia as estimativas mais baixas de prevalência de HCV ocorrem no centro e oeste europeu (< 0,5%), enquanto as estimativas de prevalência mais elevadas são provenientes da Romênia e das zonas rurais da Grécia e da Itália, bem como porções da Rússia (> 3%). Na região das Américas, países da América do Norte como o Canadá e os Estados Unidos apresentam baixos níveis de HCV, 0,7% e 1,3%. Na América Latina a diversidade regional relacionada a fatores sociais, econômicos, culturais e ambientais geram dados heterogêneos de prevalência do HCV, entre 1,4 a 2,5% (KRETZER, 2014; WHO, 2014).

No Brasil a prevalência de infecção por HCV nas grandes cidades está em torno de 1,3%, mas a extensão territorial do país e as diferenças sociais e econômicas permitem uma grande heterogeneidade na distribuição da prevalência. Um estudo feito em doadores de sangue demonstrou uma estimativa por região brasileira, onde nos Estados da região norte foi de 2,12%, na região Sudeste foi de 1,43%, Nordeste de 1,19%, Centro-Oeste de 1,04% e Sul 0,65% (MARTINS, 2011). Entre os anos de 1999 a 2015, foram detectados 289.459 casos de hepatite C no Brasil, sendo que 144.024 apresentavam tanto exame de sorologia quanto carga viral positivos. Deste total de casos notificados nesse período, 64,2% foram observados no Sudeste, 24,2% no Sul, 5,6% no Nordeste, 3,2% no Centro-Oeste e 2,7% no Norte. A taxa de detecção de casos de hepatite C no Brasil apresenta tendência de aumento ao longo dos anos, para todas as regiões do país. De 2002 a 2009, a região Sudeste apresentou a maior taxa e, a partir de 2010, a região Sul passou a liderar o ranking. E a região Nordeste apresentou a menor taxa de detecção (BRASIL, 2016).

A transmissão do HCV ocorre por meio de contato sanguíneo e os meios mais comuns de contaminação incluem transfusões sanguíneas ocorridas principalmente antes ano de 1992, devido menor nível de controle sobre o material

doado, no uso de drogas injetáveis com práticas inseguras de injeção, transplante de órgão infectado, exposição a acidente ocupacional, hemodiálise com esterilização inadequada de equipamentos médicos, exposição domiciliar e transmissão vertical por mãe infectada, além de atividade sexual sem proteção (CHEN, 2006). A transmissão por via sexual é rara, ocorrendo quando há contato sanguíneo na relação, principalmente no sexo entre homens (WHO, 2014). Estudos realizados em Salvador evidenciaram que as principais formas de transmissão da hepatite C foram as cirurgias, transfusões sanguíneas e injeções de vitaminas com uso de seringas de vidro e agulhas não descartáveis, muito comuns nos anos setenta. Além de demonstrarem que a realização de tatuagens também contribuiu para esta contaminação (PARANÁ, 1999; CODES, 2003).

Para diagnóstico da hepatite C são usados testes laboratoriais de detecção do vírus no sangue, que podem ser qualitativos ou quantitativos. O método sorológico mais empregado é o de detecção do anticorpo contra HCV (anti-HCV), no entanto alguns pacientes não desenvolvem resposta com quantidade de anti-HCV detectável e este método é restrito a triagens. O padrão ouro para o diagnóstico de infecção pelo vírus é a determinação do RNA do HCV através da reação em cadeia de polimerase (PCR) que possibilita determinar a carga viral. Quando o resultado é positivo nos testes quantitativos ele é expresso por um número que representa a quantidade de unidades internacionais (UI) do vírus encontradas em um mililitro (ml) de sangue. Para a determinação do genótipo do vírus da hepatite C existem duas metodologias, as técnicas de biologia molecular (genotipagem) ou sorológicas (sorotipagem). A determinação da carga viral e do genótipo do vírus C servem para definir o padrão e duração do tratamento da hepatite crônica (BRANDÃO, 2001).

O vírus da hepatite C é classificado em diferentes genótipos, que são diferenciados de acordo com as mutações genômicas ocorridas. Existem seis principais tipos de genótipos e mais de 50 subtipos de HCV. Os diferentes genótipos apresentam variação no desenvolvimento da doença e na resposta ao tratamento. Os genótipos 1, 2 e 3 estão distribuídos em todo o mundo, sendo os genótipos 1a e 1b os mais comuns, representando 60% das infecções. O genótipo 3 é mais prevalente no Sul da Ásia, o genótipo 4 no Oriente Médio, Egito e África Central e o genótipo 5 na África do Sul (SALIMUR, 2015).

No Brasil foram identificados os genótipos 1, 2, 3, 4 e 5 do HCV. As frequências gerais apresentadas foram de 64,9% para genótipo 1; 4,6% para genótipo 2; 30,2% para o genótipo 3; 0,2% para o genótipo 4 e 0,1% para o genótipo 5. No entanto a distribuição ocorre de forma distinta entre as regiões brasileiras. O genótipo 1 é o mais frequente em todas as regiões, apresentando-se em 74,1% dos casos no Norte, seguido de 66,7% no Nordeste, 66,4% no Sudeste, 57,0% no Centro-Oeste e 51,7% no sul. O genótipo 2 foi mais prevalente na região Centro-Oeste (11,4%), diminuindo no Sul (5,1%), Sudeste (4,7%), Nordeste (3,0%) e Norte (1,2%). A frequência do genótipo 3 foi maior na região Sul (43,2%) do que no Centro-Oeste (31,6%) e Nordeste (30,4%), significativamente menor na região Sudeste (28,4%) e menor na região Norte (24,7%). Os genótipos 4 e 5 tiveram ocorrência rara na população estudada, e todos os casos ocorreram no Sudeste, representando 0,3% e 0,2% de todos os casos, respectivamente. Na Bahia as infecções foram predominantemente por genótipo 1, mas foram registradas infecções por genótipos tipo 2 e 3, e em alguns casos ocorrência de infecções mistas por dois tipos diferentes de genótipos. Esta variabilidade genotípica pode estar relacionada à miscigenação racial existente entre diferentes grupos étnicos no país e os numerosos subtipos virais e as frequentes mutações do vírus são alguns dos obstáculos para o desenvolvimento de uma vacina eficaz (SILVA, 2000; CODES, 2003; CAMPIOTO, 2005; ZARIFE, 2006; BRASIL, 2012).

A hepatite C é considerada um problema de saúde pública, pois está relacionada a complicações hepáticas importantes. Ela é responsável por 399 mil mortes no ano em todo o mundo em decorrência da cirrose e carcinoma hepatocelular. Após contaminação o paciente tem de 15 a 45% de chance de cura espontânea e em casos raros pode ocorrer hepatite fulminante. Os sintomas da infecção aguda são leves e semelhantes a uma gripe. Até seis meses após a contaminação entre 75 e 85% das pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C podem desenvolver uma infecção crônica, iniciando um processo inflamatório hepático que causa fibrose e pode evoluir para outras complicações como cirrose ou carcinoma hepatocelular. Esta evolução é variável, de 15 a 30%, e dependerá de fatores como idade do paciente, uso de bebida alcoólica, grau de inflamação e fibrose hepática, infecção por hepatite B ou pelo vírus da imunodeficiência humana

(HIV). Por ser uma infecção assintomática a detecção do HCV geralmente é tardia, ocorre principalmente após cronificação da doença, quando é possível observar sintomas que levam a suspeitar da infecção e só então constatar a presença do vírus através de exames sorológicos específicos (OMS, 2017; CHEN, 2006; KUBOTA, 2014).

No Brasil a hepatite C foi abordada inicialmente na Política Nacional de DST e Aids, publicada em 1999 pelo Ministério da Saúde, como umas das doenças sexualmente transmissíveis que exigiam monitorização. Em 2003 foi publicada uma Portaria do Ministério da Saúde que instituía o Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais, que posteriormente foi fundido ao programa HIV/AIDS. Apesar das hepatites virais expressarem grande importância sobre suas complicações que levavam a morte, a promoção de ações de controle e campanhas de prevenção por parte do governo são menos exploradas que aquelas voltadas para HIV/AIDS, evidenciando uma discrepância nas ações do poder público frente as estas duas patologias de gravidade semelhantes (BRASIL, 1999; BRASIL, 2003).

O principal objetivo do tratamento da Hepatite C é a eliminação do vírus para interromper o processo de lesão hepática, prevenindo a morte por cirrose ou hepatocarcinoma. O sucesso do tratamento é normalmente indicado por um desfecho denominado resposta virológica sustentada (RVS), definido por níveis não detectáveis do vírus no teste imunológico quantitativo do HCV, que detecta a quantidade de ácido ribonucleico do vírus da hepatite C (HCV-RNA) seis meses após o término do tratamento medicamentoso. A RVS é considerada um marcador da resolução definitiva da doença, pessoas que atingem RVS apresentam uma redução importante na mortalidade, progressão da doença e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CONITEC, 2012; SBH, 2014; SILVA, 2015).

Os tratamentos para a hepatite C crônica evoluíram bastante ao longo de 15 anos. A partir de 1990, o tratamento da hepatite C crônica com medicamentos foi capaz de alterar a história da doença, evitando assim suas complicações. O primeiro medicamento utilizado foi o Interferon- α convencional (IFNc), que teve sucesso em menos de 20% dos casos. Posteriormente, a combinação de IFNc com ribavirina (RBV) aumentou as chances de uma RVS em aproximadamente 35 a 40% dos

casos. Um dos avanços mais importante no tratamento da hepatite C foi a introdução do Interferon Peguilado (PEG-IFN), no início de 2000, este processo de peguilação permitiu um aumento na meia-vida de IFN- α 2a e 2b e a ampliação da RVS. Aproximadamente 50% de todos os casos atingiram RVS quando o PEG-IFN foi combinado com RBV. No entanto, o retratamento do HCV utilizando PEG-IFN com RBV (PR), após falha virológica prévia a este esquema, apresentou taxas de RVS variando de 9 a 24%. Ou seja, em média, mais de 80% dos pacientes retratados com PR persistiam com a infecção pelo HCV, permanecendo em risco de complicações clínicas e morte (AZEVEDO, 2014; SILVA, 2015).

O tratamento padrão, associando PEG-IFN alfa 2a ou 2b com RBV durante 48 semanas ou 24 semanas, tinha duração individualizada com base na carga viral inicial e na velocidade da resposta virológica durante o tratamento. Mas esta terapia estava associada a efeitos adversos e complicações que muitas vezes não eram bem tolerados pelos pacientes. Então foi necessário estudar novos medicamentos para tratamento da hepatite C com melhor RVS e menos efeitos secundários. Alguns ensaios clínicos demonstraram taxas de RVS de 68% e 75% em pacientes com infecção por vírus de HCV de genótipo tipo 1 quando tratados com os inibidores de protease (IP) Telaprevir (TVR) ou Boceprevir (BOC) combinados com o tratamento padrão de PEG-IFN com RBV (JANG, 2010; WHO, 2014).

Os estudos sobre o uso de agentes antivirais de ação direta contra o HCV demonstraram que os IP eram uma estratégia eficaz para o tratamento do genótipo 1, mas as evidências de indicação eram moderadas. Os primeiros IP para tratamento do HCV registrados na ANVISA foram o BOC e TVR, permitindo sua introdução no arsenal terapêutico nacional. Ambos deveriam ser utilizados em associação com PR, constituindo assim uma terapia tripla. Em 25 de julho de 2012, através da Portaria SCTIE-MS N.º 20, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde torna pública a decisão de incorporar os inibidores de protease, Telaprevir e Boceprevir, para tratamento da hepatite crônica C no SUS (WHO 2014; CONITEC, 2012).

A CONITEC foi criada em 2011 e é responsável por assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, alteração ou exclusão de novas tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. A solicitação de avaliação de tecnologias pode ser feita por qualquer instituição ou pessoa física, como por exemplo, por uma empresa fabricante da tecnologia, uma sociedade médica ou de pacientes, áreas técnicas do Ministério da Saúde, de Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. No entanto, segundo a legislação, o demandante deve apresentar à CONITEC os estudos de eficácia, segurança, avaliação econômica e de impacto orçamentário para que seja possível avaliar a incorporação de uma nova tecnologia no SUS. No fluxo das ações para incorporação a CONITEC realiza reuniões plenárias mensais, com o suporte técnico e científico necessário a cargo do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e de uma rede de instituições nacionais (hospitais e universidades). O prazo estabelecido por decreto presidencial para avaliação de pedidos protocolados é de 180 dias para conclusão, admitida prorrogação por mais 90 dias, quando as circunstâncias exigirem. Após receber o pedido de incorporação a CONITEC avalia a conformidade documental, analisa os estudos apresentados pelo demandante e solicita estudos e pesquisas complementares, se necessário. O relatório é então analisado e são feitas recomendações preliminares para poder submeter o parecer à consulta pública. As contribuições são avaliadas e o plenário da CONITEC ratifica ou retifica as recomendações e avalia se haverá audiência pública. Por fim o relatório gerado é avaliado e é feita a decisão e publicação no Diário Oficial da União (DOU). No Brasil, a participação da comunidade é uma das diretrizes do SUS presentes na Constituição Federal de 1988. É também um dos princípios descritos nas Leis 8.080/1990 e 8.142/1990, que preveem a participação da comunidade na saúde. O envolvimento da população nos processos de tomada de decisão proporciona uma oportunidade de melhorar a compreensão dos gestores e profissionais de saúde sobre as necessidades e preferências dos pacientes (CONITES, 2016).

Toda introdução de novas terapias para tratamento de doenças crônicas no sistema público de saúde deve ser bem analisada e fundamentada em publicações que demonstrem superioridade quanto às terapias existentes, quanto à eficácia

terapêutica, perfil de segurança e custo. Muitas vezes esse processo é orientado por evidências científicas baseadas em ensaios clínicos, no entanto este tipo de estudo não reflete muito bem a realidade, pois são realizados em condições controladas, com pacientes específicos. Por serem novas tecnologias em saúde, não há estudos que demonstrem a efetividade na utilização de novas drogas (GONZALES, 2016).

A terapia tripla disponibilizada no Brasil (TVR ou BOC + PEG/RBV) foi autorizada inicialmente com exclusividade para pacientes virgens de tratamento ou não respondedores à terapêutica anterior com interferona e ribavirina, monoinfectados por HCV genótipo 1, com fibrose avançada (Metavir F3 ou F4) e outras evidências cirrose compensada, podendo ser consideradas outras evidências de cirrose como a hipertensão portal (SBH, 2014). Para aqueles pacientes sem resposta a tratamentos anteriores, mas com menor grau de fibrose (\leq F2), era recomendado adiar a introdução de tratamento com a terapia tripla, devido menor risco de complicações neste grupo de pacientes, maior período para progressão da doença, a tentativa de preservar a ocorrência de resistência viral e efeitos adversos graves (BRASIL, 2013).

O grau de fibrose hepática é estabelecido por um exame de biopsia ou estimado por um exame de imagem. Este é o principal critério para a indicação de tratamento farmacológico, além de ser um marcador de evolução de doença na hepatite C crônica e seu prognóstico para complicações clínicas e óbito. O escore de fibrose METAVIR é considerado o mais amplamente validado para este fim. Pacientes com METAVIR F0 = tem fígado normal, F1 = alargamento por fibrose restrito ao espaço porta (fibrose discreta), F2 = fibrose em espaço porta e com septos incompletos no parênquima hepático (fibrose clinicamente significativa), F3 = fibrose com septos completos e esboço de nódulos (fibrose avançada) e F4 = formação de nódulos completos, com distorção significativa da morfologia do parênquima hepático, caracterizando cirrose (CONITEC, 2012).

O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibilizou vários tratamentos para hepatite C, muitas vezes acompanhando as novas tecnologias farmacêuticas em evidência. A partir do ano 2000 os tratamentos passaram a ser orientados por publicações do Ministério da Saúde, os PCDT. Os medicamentos estabelecidos pelo

PCDT 2013 para o tratamento da hepatite C crônica e manejo de complicações são alfainterferona alfa 2b, alfapeginterferona alfa 2a e alfa 2b, ribavirina, alfaepoetina, filgrastima, telaprevir e boceprevir. No regime de tratamento são associados PEG-IFN 2a (180 mcg) ou 2b (1,5 mcg/kg) e Ribavirina a TVR (1125 mg em 3 vezes ao dia) ou BOC (800 mg em 3 vezes ao dia). O uso de TVR poderia ser iniciado na primeira semana do tratamento ou após 4 semanas usando PEG-INF e RBV, e continuada até 12 semanas, seguindo com PEG + RBV até 48 semanas. Para o regime BOC era necessária uma fase inicial de 4 semanas apenas com PEG + RBV, sem o BOC, depois continuava com a terapia tripla incluindo BOC até 48 semanas (BRASIL, 2013).

Considerando a progressão lenta da doença, o sucesso da terapia para hepatite C normalmente é indicado pelo desfecho denominado resposta virológica sustentada (RVS), definida por níveis não detectáveis de HCV-RNA em 6 meses após o término do tratamento. A avaliação da resposta durante o tratamento é orientada pela resposta viral (RV), quando o paciente conclui o tratamento de 24 ou 48 semanas com carga viral indetectável. Diversas terminologias foram utilizadas nos protocolos clínicos para avaliação dos desfechos da terapia com Interferon e Ribavirina e continuaram sendo avaliadas na prática clínica com o uso dos inibidores de protease (BRASIL, 2011; CONITEC, 2012; BRASIL, 2013):

- Resposta viral rápida: RNA do VHC indetectável por PCR qualitativo, após 4 semanas de tratamento;
- Resposta viral precoce: RNA do VHC indetectável por PCR quantitativo ou diminuição de 2 log da carga viral basal, após 12 semanas de tratamento;
- Recidivante: paciente que apresentou HCV-RNA indetectável ao final do tratamento, mas não atingiu resposta virológica sustentada (RVS). A RVS é definida como HCV-RNA indetectável na 24ª semana de seguimento após o término do tratamento.
- Respondedor parcial: paciente que apresentou uma queda de mais de 2-log do HCV-RNA na semana 12 de tratamento, mas chegou ao final do tratamento com HCV-RNA positivo.
- Nulo de resposta: paciente que não apresentou uma queda de pelo menos 2-log do HCV-RNA na semana 12 de tratamento.

Quando a carga viral de HCV-RNA é superior a 25 ou 15 UI/ml, a depender da sensibilidade do teste usado, o resultado é considerado positivo, mas se a quantidade de vírus é inferior aos limites determinados o resultado é definido como indetectável pelos métodos de avaliação. Para o telaprevir tal resposta é avaliada quando o paciente completa 4 e 12 semanas de tratamento, e para o Boceprevir quando completa 8 e 24 semanas. Os pacientes que se mantêm positivos durante o tratamento, com níveis de *HVC-RNA* maior que 1000 UI / mL para Telaprevir ou maior que 100 UI/mL para Boceprevir, são considerados não respondedores e recomendados a interromper a terapia (BRANDÃO, 2001; BRASIL, 2013).

Para incorporação dos IPs no tratamento da Hepatite C no Brasil foram usados estudos clássicos de ensaios clínicos. Para o boceprevir foram avaliados os estudos SPRINT-2, RESPOND-2, PROVIDE, todos demonstrando RVS significativamente superior para o IP em relação ao tratamento convencional. O mesmo ocorreu para o Telaprevir, onde foram analisados os estudos ADVANCE, ILLUMINATE e REALIZE. O quadro 1 traz um resumo dos dados de alguns destes estudos, com as principais características de resposta ao tratamento com BOCEPREVIR ou TELAPREVIR comparado a PEG + Ribavirina em pacientes falhados previamente com este tratamento convencional ou pacientes virgens de tratamento. Estes estudos trazem limitações, como o baixo número de pacientes cirróticos ou nulos de resposta ao tratamento (VELOSA, 2011; WILBY, 2012).

Os dois IPs incorporados para tratamento da hepatite C se tratavam de intervenções com pouco tempo de experiência. Eles possuem características farmacológicas diferentes, apesar de apresentarem RVS semelhantes no tratamento da hepatite C. Se mostraram como boas estratégias ao tratamento, porque diferente dos outros medicamentos do tratamento padrão, eles não dependiam da resposta viral do hospedeiro. Atuam no processo de clivagem que ocorre após a tradução do material genético do vírus, não sendo possível a formação de proteínas virais estruturais e não estruturais. Foram os primeiros aprovados para tratamento do hepatite C crônica em pacientes genótipo 1 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América, sendo o Boceprevir aprovado em 13/05/2011 e o Telaprevir em 23/05/2011. No Brasil o Boceprevir foi aprovado logo em seguida pela ANVISA, em 25/06/2011 e o Telaprevir foi o último a ser aprovado por esta

mesma agência, em 17/10/2011. Na Agência Europeia de Medicamentos (EMA) o Boceprevir foi aprovado em 03/08/2011 e o Telaprevir em 17/10/2011 (JANG, 2010; SCHAEFER, 2012; CONITEC, 2012).

Quadro 1: Resumo dos estudos de incorporação do Boceprevir e Telaprevir usados no tratamento da hepatite C no SUS.

ESTUDO	Nº	CARACTERÍSTICA	GRUPO INTERVENÇÃO (nº de semanas)	GRUPO COMPARADOR (nº de semanas)	RVS (%)	
					IP	PR
ESTUDOS COM TELAPREVIR						
ADVANCE	1.088	Virgens. Duas estratégias com IP. Poucos cirróticos e diabéticos, sem diferença na resposta	T(8) + PR(48)	Pbo(8) +PR(48)	69	44
			T(12) + PR(48)	Pbo(12) +PR(48)	75	44
ILLUMINATE	540	Virgens. Alocação em 3 grupos após avaliar resposta de 4 e 12 semanas com o IP. 149 pacientes F3 ou F4 com melhor RVS nos respondedores rápidos	T(12) + PR(48) (todos)	----	72	----
			Resp. rápido (24 sem. de PR)	----	92	----
			Resp. rápido (48 sem. de PR)	----	88	
			Não resp. rápido (48 sem. de PR)	----	64	----
REALIZE	663	Não virgem. Cirrose em 25%	(T(12)+Pbo(4)) + PR(48)	Pbo(16) + PR(48)	64	17
			(Pbo(4)+T(12)) + PR(48)	Pbo(16) + PR(48)	66	17
ESTUDOS COM BOCEPREVIR						
SPRINT-2	1097	Virgem. Cirróticos 12%.	B(20) + PR (24)	Pbo(20) + PR(48)	63	38
			B(44) + PR (48)	Pbo(44) + PR(48)	66	38
RESPOND-2	403	Não virgem, falhados. Poucos cirróticos.	B(32) + PR (36)	Pbo(36) + PR(48)	59	21
			B(44) + PR (48)	Pbo(44) + PR(48)	66	21
PROVIDE	48	Não virgem. Falhados no SPRINT-2 e RESPOND-2. Poucos cirróticos.	B(44) + PR (48)	----	38	---

*Respondedor rápido = com carga viral indetectável nas semanas 4 e 12 de tratamento.

TVR e T = Telaprevir; BOC e B = Boceprevir; PR = Interferon peguilhado + Ribavirina; Pbo = Placebo

(Fonte: dados adaptados dos resultados dos estudos de Poordard et al, 2011; Bacon et al, 2011; Vierling et al, 2013; Jacobson et al, 2011; Sheerman et al, 2011; Zeuzem et al, 2011 descritos no relatório da CONITEC).

Tanto o Telaprevir quanto o Boceprevir melhoraram a taxa de RVS quando comparados com o tratamento convencional para hepatite C feito com PR, com valores em torno de 70 e 80%, principalmente em virgens de tratamento. Devido interações medicamentosas importantes entre os IP e outros medicamentos usados para tratamento de outras patologias, não foi possível avaliar tal resposta em pacientes específicos como os transplantados e os coinfectados por HIV, pois estes pacientes utilizam medicamentos imunossupressores e antirretrovirais que possuem grande potencial de interação com os IP. O TVR e BOC são inibidores da enzima hepática citocromo P450 3A (CYP3A) e são metabolizados por ela, se tornando substrato da mesma. Muitos medicamentos são metabolizados pelo CYP3A, deixando os IP vulneráveis a diversas interações medicamentosas (KISER, 2012; WILBY, 2012).

O mecanismo de ação dos IP ocorre principalmente sobre a protease serina NS3 e NS4A. Estas proteínas são responsáveis pela clivagem na replicação do vírus, se ela não ocorre não há formação dos componentes virais. De acordo com a estrutura, os IP podem ser divididos em derivados lineares cetoamidas e inibidores macrocíclicos. Contudo, o Telaprevir e o Boceprevir são IP do grupo dos derivados lineares, eles interagem com o sítio catalítico levando a uma inibição reversível por mecanismo covalente. Os inibidores macrocíclicos também bloqueiam o sítio catalítico de forma reversível, mas usando um mecanismo não covalente, o que proporciona um perfil de resistência mais favorável em relação aos lineares (SCHAEFER, 2012; JANG, 2012).

O telaprevir é um inibidor peptidomimético da protease serina NS3/NS4A. Os estudos com este medicamento demonstraram que em monoterapia ele proporcionou uma redução na carga viral de HCV logo nos primeiros dias de tratamento em pacientes genótipo 1 que não haviam respondido a um tratamento anterior. No entanto foram identificadas mutações que se associavam à resistência ao tratamento. A associação com PR se mostrou eficaz na prevenção de ocorrência de resistências e na melhora da RVS. Nos estudos onde foram testados tratamentos sem a inclusão da ribavirina à terapia houve maior tendência à recidiva, demonstrando a necessidade da terapia tripla. Embora eficazes contra o HCV o tratamento apresenta inconvenientes referentes aos efeitos colaterais frequentes e

limitantes, como rash cutâneo e anemia. O perfil farmacocinético também exige uma maior dedicação do paciente, pois as administrações devem ocorrer a cada oito horas (JANG, 2012; SCHAEFER, 2012; WILBY, 2012).

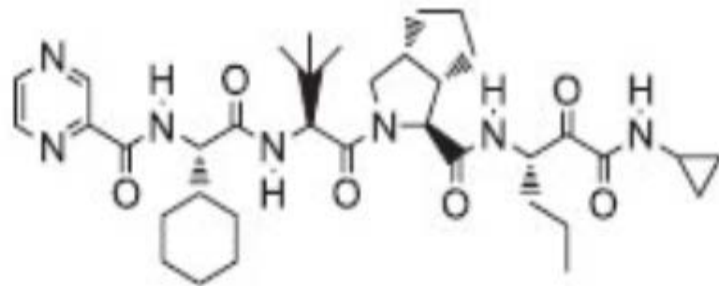


Figura 3: Estrutura química do Telaprevir (INCIVO®). (Adaptado de MURI, 2013).

O Boceprevir é outro inibidor da protease serina NS3/NS4A. Ele se liga de forma reversível ao sítio de ação da protease NS3 e tem uma actividade potente na replicação viral. Também foram identificadas várias mutações associadas à resistência durante a monoterapia com boceprevir e os ensaios clínicos indicam que a associação com ribavirina continua a ser necessária para atingir a RVS. A combinação dos dois IP não é indicada, pois pode elevar o perfil de resistência. O período de 4 semanas iniciais nos tratamentos com boceprevir onde são administrados apenas PR é chamado de “lead-in”. Este período vai ajudar a determinar a chance de resposta, principalmente nos pacientes experimentados (JANG, 2012; SCHAEFER, 2012; WILBY, 2012).

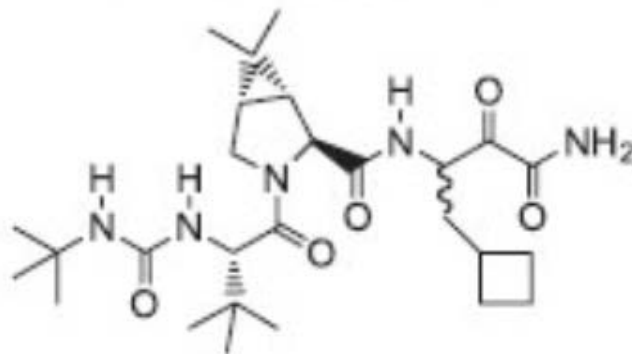


Figura 4: Estrutura química do Boceprevir (VICTRELIS®) (Adaptado de MURI, 2013).

O uso do boceprevir estava indicado para situações de antecedente de doença dermatológica grave, situações clínicas que pudessem dificultar a avaliação

de possível farmacodermia no tratamento com telaprevir (psoríase extensa, porfiria cutânea tardia, urticaria, líquen plano e vasculite cutânea), doenças perianais que pudessem piorar com o uso do telaprevir (fístulas ou trombose hemorroidária previa) e uso de medicamentos que tivessem interações com telaprevir e que não pudessem ser substituídas ou suspensas durante as 12 semanas de uso (CONITEC, 2012; BRASIL, 2013; ALVAREZ, 2014; ANVISA, 2015).

-SEGURANÇA DO TRATAMENTO E EVENTOS ADVERSOS:

Apenas vinte mil pacientes infectados pelo vírus C são diagnosticados anualmente e cerca de dez mil iniciam tratamento a cada ano. Após infecção, estima-se que 20% das pessoas podem obter cura espontânea e a maioria daqueles com doença crônica podem ser curados da infecção com o uso dos novos tratamentos disponíveis atualmente, e assim reduzir o risco de morte por câncer do fígado ou cirrose. No entanto, os casos de doença hepática avançada no Brasil têm incidência crescente, e para reduzir os danos da infecção viral por Hepatite C no país seria necessário considerar que, além do aumento das taxas de resposta virológica ao tratamento, novas estratégias deveriam ser adotadas para aumento da proporção de pacientes diagnosticados e com acesso ao tratamento (FERREIRA, 2015; OPAS, 2016).

O principal objetivo no desenvolvimento de fármacos é garantir sua eficácia e segurança, no entanto um medicamento pode ser benéfico ou prejudicial à saúde do paciente. Para o registro de medicamentos novos são exigidos vários testes e resultados de estudos experimentais visando a melhor qualidade, eficácia e segurança do tratamento. Medicamentos comprovadamente eficazes e seguros geram efeitos durante o uso que podem prejudicar o paciente e comprometer o tratamento, por isso são importantes as ações de vigilância mesmo para medicamentos registrados com utilização autorizada, no intuito de garantir a segurança (WHO, 2000; WHO 2002; ANVISA, 2003).

A segurança do paciente corresponde a iniciativas para redução do risco de dano desnecessário associado aos cuidados de saúde. Neste processo de cuidado

geralmente se faz necessário o uso de medicamentos, que possuem um potencial elevado de evento adverso, entendido como algum dano ou injúria sofrido pelo paciente durante a intervenção clínica relacionada ao medicamento. Estes eventos em muitas vezes são frequentes e representam uma importante causa de morbidade e mortalidade, elevando os custos com o tratamento e assistência à saúde. A proporção de eventos adversos evitáveis é elevada, mas exigem estratégias de prevenção e redução dos danos que envolvem a monitorização do uso por profissionais qualificados (PORTARIA Nº 529, 2013; MARQUES, 2014).

Um evento adverso pode ser qualquer complicação indesejada que ocorra ao paciente durante a prestação de cuidados e que não são atribuídos à evolução da patologia de base e pode se manifestar por meio de um sinal ou sintoma desfavorável e não intencional e ser decorrentes de erros que poderiam ser evitados. Caso tenha uma relação causal estabelecida com o medicamento em uso o evento é definido como reação adversa a medicamento (RAM) (WHO, 2000; WHO, 2002, OMS, 2004; ANVISA-MANUAL; GALLOTTI, 2004). Os eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos contribuem para um grande número das admissões hospitalares no Brasil e no mundo, seu controle desafia os profissionais envolvidos nos processos de qualidade da assistência à saúde (NOBLAT, 2011).

As suspeitas de RAM podem ser analisadas e classificadas quanto à causalidade e à gravidade. De acordo com a OMS, para classificação quanto à causalidade deve ser feita uma análise para estabelecer uma relação causal entre o medicamento suspeito e a reação ocorrida no indivíduo, verificando principalmente a força de associação causal, a consistência das informações relacionadas, a temporalidade, a especificidade, a plausibilidade e a coerência e evidência experimental. Desta forma as reações podem ser classificadas como definida quando o evento clínico ocorre durante a exposição ao medicamento, provável quando somente um medicamento pode ser envolvido, possível quando dois ou mais medicamentos podem ser envolvidos ou quando o evento tem relação com a doença, condicional quando os dados são incompletos ou insuficientes para análise e não relacionadas ao evento quando não existe uma ligação direta entre a reação adversa e o medicamento (WHO, 2000; ANVISA-MANUAL).

Com relação à gravidade, as suspeitas de reações adversas são avaliadas de acordo com o risco e dano que podem acarretar para o indivíduo, podendo ser definida como leve quando a reação tem pouca importância clínica e curta duração, sem oferecer risco à vida do paciente. Em situações em que a reação altere as atividades usuais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem sequelas e necessita de intervenção ela é definida como moderada, e as reações graves são aquelas que ameaçam diretamente a vida do paciente, provoca hospitalização e podendo causar sequelas permanentes. As reações fatais são as que resultam em óbito (WHO, 2000; ANVISA-MANUAL; OMS, 2004).

Muitos fatores podem contribuir com a possibilidade de ocorrência de uma reação medicamentosa adversa. Os principais fatores de risco considerados na literatura para a ocorrência de morbidade e mortalidade relacionada a medicamentos são idade, principalmente os extremos de idade, presença de outras patologias e uso simultâneo de mais medicamentos, além de fatores hereditários que também podem interferir na resposta individual do paciente. Mas ainda há lacunas de conhecimento que impedem o dimensionamento real deste problema, com a necessidade da avaliação e estratificação de risco populacional (WHO, 2000; FONTELES, 2009; SOUZA, 2014).

O conhecimento sobre eventos adversos de um medicamento e o acompanhamento do tratamento por uma equipe multiprofissional para manejo de suas complicações são estratégias de apoio e motivação ao paciente que auxilia a reduzir o risco de abandono inicial ao tratamento. A introdução dos novos medicamentos para tratamento do HCV exigiram estratégias para garantia do uso racional e seguro, pois se tratavam de medicamentos de alto custo e frequência muito elevada de eventos adversos considerados graves. A recomendação era que os pacientes deveriam ser acompanhados clínica e laboratorialmente, principalmente nas fases iniciais do tratamento, promovendo monitorização frequente para manejo adequando dos eventos e para avaliação de resposta ao tratamento (BRASIL, 2011; MOLINA PEREZ, 2012; RASI, 2014; KLEIN, 2016).

No tratamento com BOC e TVR era recomendado que a monitorização fosse contínua, tanto com a finalidade de avaliação da resposta terapêutica ou

apresentação de resistência, quanto para observar a ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento ou à progressão da doença. Devido observações sobre o perfil de segurança para os novos IP já realizadas nos ensaios clínicos, se fazia necessária a checagem de exames laboratoriais dos pacientes antes de iniciar o tratamento para confirmar a indicação terapêutica e avaliar se a condição clínica do paciente poderia propiciar complicações durante o tratamento. Ao longo do tratamento parte destes exames deveriam ser constantemente repetidos (CONITEC, 2012; Brasil, 2013; GAETANO, 2013; MAASOUMY, 2013; HEZODE, 2014).

O perfil de segurança dos IP na sua inclusão no PCDT para tratamento da hepatite C foi baseado nos estudos de fase III realizados para registro dos mesmos. Todos estes estudos demonstraram uma ocorrência de eventos adversos graves e interrupções de tratamento significativamente maior para o IP quando comparados ao placebo ou ao tratamento com interferon e ribavirina. Os principais eventos adversos associados ao uso dos IP foram anemia, pele seca, alteração do paladar, náusea, rash, diarreia, prurido e sintomas anorretais. A anemia foi o evento mais frequente para os dois medicamentos, com significativa ocorrência de anemia grave e rash nos pacientes em tratamento com telaprevir. A anemia grave, o rash cutâneo e os sintomas anorretais foram responsáveis pela suspensão de tratamento para o BOC e para o TVR (BRASIL 2013; GAETANO, 2013; DAVITKOV, 2016).

No tratamento convencional com Interferon e Ribavirina já eram descritos muitos efeitos colaterais, como um risco elevado de causar leucopenia severa e depressão importante com idéias de suicídio, ocorrendo principalmente em função do tempo de tratamento. Os efeitos precoces mais comuns eram leucopenia, plaquetopenia e síndrome gripal. E os efeitos tardios principais eram alopecia e hipersensibilidade brônquica, além de alterações auditivas e retinopatias, menos frequentes (BRASIL, 2002).

Após iniciar o uso dos IP as evidências científicas mostraram que seu tratamento resultava em uma maior frequência de efeitos adversos e menor taxa de RVS quando comparados aos novos antivirais de ação direta que estavam em estudo. Desta forma a OMS publicou uma recomendação em julho de 2016 de que o

telaprevir e o boceprevir não deveriam mais ser utilizados no tratamento da hepatite C associado com interferon peguilado e ribavirina. No ano de 2015 o Brasil já havia publicado um novo PCDT para tratamento da hepatite C com outros medicamentos, motivado pela ocorrência de baixo índice de cura, longo tempo de tratamento, desconforto posológico e muitos efeitos adversos que exigiam manejo complexo com uso dos IP e em Maio de 2016 a CONITEC publicou um Relatório de Recomendação sobre a exclusão do Telaprevir e Boceprevir (PELLUZ, 2013; KOLIH, 2014; BRASIL, 2015; WHO, 2016; KLEIN, 2016; BACH, 2017; CONITEC, 2016).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Um estudo observacional, transversal e retrospectivo sobre pacientes assistidos em um ambulatório de hepatologia de um hospital universitário da cidade de Salvador na Bahia que realizaram tratamento para hepatite C crônica com os medicamentos inibidores de protease, Boceprevir ou Telaprevir, associados à ribavirina e interferon, denominado terapia tripla.

Este ambulatório de Hepatologia atende pacientes de todo o estado. Funciona durante a semana, com atendimento por equipes de médicos hepatologistas professores e residentes que realizam o acompanhamento de pacientes com diagnóstico de hepatite C e outras hepatopatias. No ambulatório de hepatologia ocorria o atendimento médico e os pacientes com indicação de tratamento para hepatite C eram encaminhados a uma farmácia ambulatorial de referência da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), localizada em outro hospital. De posse da prescrição e outros documentos os pacientes eram cadastrados para iniciar a terapia com os medicamentos de uso oral e subcutâneos fornecidos pela farmácia de referência.

Este serviço de farmácia era centralizado e atendia todos os pacientes da Bahia para tratamento da hepatite C e de outras patologias contempladas pelo componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF). Neste serviço são fornecidos também medicamentos para tratamento de doença de Crohn, retocolite

ulcerativa, hepatite autoimune, pancreatite, esclerose múltipla, esclerose amiotrófica, asma, hipertensão pulmonar, transplantado hepático, renal ou cardíaco, doença de Wilson, esclerodermia, psoríase, acne e ictiose; cumprindo as determinações dos PCDT publicados para cada uma das indicações. Disponha de profissionais farmacêuticos, uma assistente social, auxiliares e técnicos de enfermagem, auxiliares de farmácia, arquivista e técnicos administrativos. Funciona vinculado a um serviço hospitalar, com suporte para realização de exames laboratoriais dos pacientes assistidos.

Os pacientes com indicação de algum dos tratamentos disponíveis deveria se cadastrar neste serviço apresentando a prescrição e relatório do médico, junto com outros formulários e exames exigidos no PCDT. Neste momento era criada uma pasta do paciente para anexar todos os documentos do cadastro e os registros das dispensações mensais de medicamentos e resultados de exames apresentados ao longo da terapia. Estas pastas ficavam arquivados na farmácia. Poderiam ser cadastrados pacientes oriundos de qualquer serviço de hepatologia, serviços ambulatoriais de referência ou clínicas particulares, desde que apresentem os documentos exigidos.

Todos os pacientes eram atendidos pelo farmacêutico e recebiam todas as orientações necessárias sobre o uso dos medicamentos e possíveis complicações. Os pacientes em tratamento para hepatite C deveriam retornar ao serviço semanalmente para aplicação do interferon, e o controle destas aplicações era realizado por meio de registro em um cartão que era entregue ao paciente. Os pacientes que apresentavam quadro de anemia, neutropenia e plaquetopenia realizavam coleta de sangue para avaliação antes da aplicação do interferon. Caso fosse evidenciada alteração no exame laboratorial com valores limites ou inferiores aos preconizados no PCDT, era feito contato com o médico assistente para proceder a intervenção definida. Mensalmente os pacientes recebiam os medicamentos de uso oral, conforme prescrição, quando passavam por nova avaliação com o farmacêutico do serviço.

Os cuidados farmacêuticos efetuados nessa unidade de dispensação reservam-se à avaliação da prescrição médica quanto à dose e indicação do tratamento,

checagem dos resultados de exames apresentados para início da terapia e exames subsequentes, entrevista do paciente antes de iniciar terapia para avaliação de possíveis interações medicamentosas e comportamentos ou patologias que possam interferir na terapia, esclarecimento dos pacientes a respeito do tratamento e eventos adversos potenciais, contato com médico assistente caso existisse alguma necessidade de intervenção, dispensação do medicamento prescrito, registros sobre o uso e solicitação de exames necessários na monitorização dos eventos adversos que pudessem ser realizados na unidade hospitalar vinculada.

Neste serviço foram selecionados todos os pacientes que iniciaram terapia tripla até março de 2015 e eram acompanhados no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário, identificados por meio da prescrição ou relatório médico desta instituição, arquivados na pasta do paciente. Deste modo foram selecionados tanto pacientes virgens de tratamento quanto aqueles que já haviam realizado tratamento convencional anteriormente, identificados como pacientes experimentados. O período foi limitado até esta data para possibilitar a avaliação da RVS nos exames de cargas virais realizados seis meses depois de concluído o tratamento, dentro do período de coleta do estudo. As fontes de dados foram as pastas localizadas na farmácia de referência e os prontuários no serviço de arquivo médico do hospital universitário e o banco de dados do laboratório de infectologia deste hospital. A coleta foi realizada utilizando como instrumento um questionário semiestruturado com questões a respeito dos dados demográficos e a história clínica do paciente (Anexo A).

Para avaliação do desfecho final do tratamento foram consideradas as seguintes denominações utilizadas em PCDT do tratamento da hepatite C:

- Resposta virológica ou resposta viral (RV): quando a carga viral era indetectável no final do tratamento;
- Resposta virológica sustentada (RVS): quando a carga viral se mantinha indetectável após 24 semanas do fim do tratamento;
- Não respondedor: quando a carga viral era detectável no final do tratamento;
- Recidivante: quando o paciente apresentou carga viral indetectável ao final do tratamento, mas não atingiu RVS.

Os eventos adversos que motivaram a suspensão do tratamento foram agrupados seguindo a classificação de órgãos e sistemas em eventos hematológicos (anemia, neutropenia, trombocitopenia, hemorragia e trombose), eventos cutâneos (rush, prurido e alterações na pele), eventos hepático (descompensação da cirrose ou desequilíbrio hepático), eventos renais (disfunção renal), eventos psiquiátricos (alterações do humor e outros distúrbios psiquiátricos) ou outros eventos (infecções, neuropatia periférica, dores intensas e queda do estado geral).

A ocorrência de suspeita de reação adversa moderada foi considerada quando os pacientes interromperam o tratamento devido ao desenvolvimento de um evento adverso ou usaram algum medicamento para tratamento do evento. As suspeitas de reação adversa grave foram consideradas quando os pacientes necessitaram de hospitalização ou transfusão durante o tratamento. E as fatais foram consideradas nas situações de óbito durante o tratamento.

As variáveis independentes ou preditoras coletadas foram idade, sexo, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), tratamento prévio, IP utilizado no tratamento, tempo de tratamento com IP, comorbidades antes do tratamento, outros medicamentos em uso, história prévia de alergia a medicamento, etílica e tabagismo, carga viral antes do tratamento, genótipo do vírus da hepatite C, grau de fibrose apresentado e presença de cirrose. E as variáveis dependentes ou de desfecho escolhidas para análise foram o tipo de resposta final ao tratamento, o motivo de suspensão de tratamento, ocorrência de resposta virológica sustentada (RVS), eventos adversos observados e intervenções utilizadas.

Para avaliação dos fatores associados à suspeita de RAM grave foram consideradas as variáveis idade, comorbidades, uso de outros medicamentos, história de alergia prévia a medicamentos, e o uso de álcool e fumo ao iniciar tratamento. Na avaliação dos fatores relacionados à RVS foram consideradas as variáveis idade, gênero, realização de tratamento prévio, resposta a este tratamento prévio e a existência de cirrose ou outras comorbidades, carga viral prévia e comprometimento hepático (grau de fibrose e inflamação).

Os dados foram agrupados utilizando um banco de dados construído em planilhas do programa da Microsoft Office Excel e depois transportados para o software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) 20.0 e então poder proceder a análise descritiva, utilizando as frequências absolutas e relativas dos dados. Por se tratar de estudo de corte transversal, foi utilizada a Razão de Prevalência (RP) para identificar a força de associação entre determinado fator e os desfechos, RAM grave e RVS. A razão de prevalência consiste no quociente entre a prevalência dos casos expostos e a prevalência dos casos não expostos e quanto maior o valor encontrado entre as associações, maior a possibilidade da existência do fator de risco estar relacionado à ocorrência do evento.

Este estudo faz parte de um projeto multicêntrico retrospectivo envolvendo os pacientes em tratamento para hepatite C nos centros de assistência a saúde das cidades de Florianópolis, Ribeirão Preto, Salvador, Pelotas e Porto Alegre. O projeto multicêntrico do qual este estudo faz parte foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE: 27185514. 3.1001.0121). O mesmo tem parecer aprovado pelo CEP do Hospital Universitário Professor Edgard Santos – HUPES – UFBA em 08/04/2016 (Número 1.484.594).

5. RESULTADOS

Para participação neste estudo foram selecionados 184 (60,3%) pacientes que eram assistidos pelo ambulatório de hepatologia do Hospital Universitário, de um total de 305 pacientes que utilizaram Boceprevir (23,6%) ou Telaprevir (76,4%) para tratamento da hepatite C na cidade de Salvador, Bahia, no período avaliado. Os pacientes selecionados se dividiam em 144 (78,3%) que iniciaram terapia tripla com Telaprevir e 40 (21,7%) com Boceprevir, sendo que 130 pacientes (70,6%) fizeram o esquema tríplice associado a Interferon tipo A e apenas 47 (25,5%) utilizaram o tipo B.

Boa parte da população estudada foi de idosos (38%), sendo significativamente mais numerosos no grupo que usou Boceprevir (50%). Para todo o grupo de pacientes a idade média encontrada foi de 56 anos e houve

predominância do gênero masculino (70%). Não foi possível coletar dados em relação a raça, pois não haviam registros desta informação. A maioria dos pacientes (58,7%) residia na cidade de Salvador e os demais eram procedentes de alguma outra cidade da Bahia. Muitos registros não tinham informação sobre o grau de escolaridade do paciente (47,3%) e sobre a atividade profissional desenvolvida (47,3%). Alguns pacientes tiveram acesso ao tratamento via demanda judicial (8,1%). Na **tabela 1** são apresentadas as características demográficas dos pacientes.

TABELA 1 - Frequências das características sociodemográficas da população em tratamento para hepatite c com BOC ou TVR, acompanhada em um hospital universitário.

VARIÁVEL		TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
		n	%	n	%
NÚMERO DE PACIENTES (N = 184)		144	78,3	40	21,7
IDADE: Média: 56 anos/ DP: 8,47 anos					
FAIXA ETÁRIA:	IDOSOS (≥ 60 anos):	50	34,7	20	50,0
SEXO:	MASCULINO	84	58,3	28	70,0
	FEMININO	60	41,7	12	30,0
PROCEDÊNCIA DA CAPITAL	SALVADOR	85	59,0	23	57,5
	NÃO INFORMADO	5	3,5	0	-
ESCOLARIDADE:	ANALFABETO	1	0,7	0	-
	1º GRAU INCOMPLETO	17	11,8	3	7,5
	1º GRAU COMPLETO	6	4,17	3	7,5
	2º GRAU INCOMPLETO	23	16,0	7	17,5
	2º GRAU COMPLETO	22	15,3	3	7,5
	SUPERIOR	8	5,6	4	10,0
	NÃO INFORMADO	67	46,5	20	50,0
PROFISSIONAL ATIVO (se manteve trabalhando)		50	34,7	14	35,0
	NÃO INFORMADO	71	49,3	16	40,0
VIA DE ACESSO AO TRATAMENTO					
	CEAF	132	91,7	30	75,0
	JUDICIAL	10	6,9	5	12,5
	NÃO INFORMADO	2	1,4	5	12,5
VIA DE ACESSO A EXAMES MÉDICOS					
	Somente HUPES	81	56,2	21	52,5
	Outras do SUS	92	63,9	26	65,0
	PARTICULAR	59	41,0	15	37,5
	PLANO DE SAÚDE	40	27,8	12	30,0

CEAF = Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

HUPES = Hospital Universitário Professor Edgard Santos

SUS = Sistema Único de Saúde

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

Os casos dos pacientes que tiveram acesso à terapia por meio de ação judicial em sua maioria ocorreram em 2013 (14/ 93,3%), como um caso ocorrendo em 2012. Os pacientes deste grupo tiveram atendimento inicial para solicitação da terapia apenas no SUS. A maioria já havia realizado tratamento anteriormente (11/ 73,3%) e apresentavam características de carga viral elevada > 800.000UI/ml (7/46,7%), presença de comorbidade (9/ 60%) e ausência de cirrose (8/ 53,3%).

Sobre as características clínicas dos paciente ao iniciar terapia foi possível observar que a maioria era de paciente experimentado, ou seja, já havia utilizado algum tratamento antes (56,5%) e 50% destes pacientes apresentavam resposta virológica ao tratamento anterior. Os pacientes que realizaram tratamento prévio poderiam ser considerados como respondedores a este tratamento quando encerravam terapia com carga viral indetectável, e posteriormente eram considerados recidivantes a esta terapia, pois necessitaram novo tratamento com IP. Ou eles poderiam ser não respondedores, nulo ou parcial, encerrando terapia com carga viral detectável. Alguns registros não possuíam informação sobre tratamento prévio (8,7%). Além da infecção pelo HCV, muitos pacientes relataram ter outra patologia concomitante (69%). Apenas um paciente em todo o grupo apresentava coinfeção pelo vírus da hepatite B (HBV) e somente dois eram coinfectados por HIV, número muito reduzido para analisar correlação com o HCV. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com base nos dados de peso e altura registrados no início do tratamento, sendo que 15,8% não possuíam estes dados e também 15,8% tiveram IMC maior ou igual a 30kg/m², valores definidos como obesidade segundo as diretrizes brasileiras de obesidade (ABESO, 2016).

O grau de fibrose mais prevalente foi o F3 (82/ 44,6%), seguido do F4 com 43 casos (23,4%). Mas também houveram pacientes F2 e F1 em uso da terapia, com 38 (20,7%) e 2 (1,1%) casos, respectivamente. Para 19 pacientes (10,3%) não foi possível obter esta informação. O grau de atividade inflamatória mais frequente foi A1(62/ 33,7%), seguido de A2 (34/ 18,5%) e 33 (17,9%) eram A0, ou seja, sem inflamação hepática. Mas, para 47 pacientes (25,5%), não foi possível obter esta informação. O genótipo identificado foi do tipo 1, em 177 pacientes (96,2%). Para os demais pacientes esta informação não foi encontrada.

Os dados clínicos apresentados no início da terapia com os IPs estão descritos na **tabela 2**.

TABELA 2 – Dados clínicos iniciais da população em tratamento para hepatite c com boceprevir ou telaprevir, acompanhada em um hospital universitário.

VARIÁVEL	TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
	n	%	n	%
NÚMERO DE PACIENTES (N = 184)	144	78,3	40	21,7
TRATAMENTO PRÉVIO:				
SIM	79	54,9	25	62,5
NÃO INFORMADO	10	6,9	6	1,5
RESPOSTA AO TRATAMENTO PRÉVIO:				
RESPONDEDOR/ RECIDIVANTE	40	27,8	12	30,0
PARCIAL	2	1,4	0	-
NULO	36	25,0	10	25,0
NÃO INFORMADO	66	45,8	18	45,0
COMORBIDADE:				
DIABETES	24	16,7	8	20,0
HIPERTENSÃO	50	34,7	12	30,0
DISLIPIDEMIA	2	1,4	1	2,5
ESTEATOSE	10	6,9	3	7,5
CIRROSE:				
SIM	58	40,3	10	25,0
NÃO INFORMADO	4	2,8	2	5,0
OBESIDADE:				
IMC \geq 30	24	16,7	5	12,5
NÃO INFORMADO	21	14,6	8	20,0
USO DE ÁLCOOL:				
SIM	15	10,4	4	10,0
NÃO INFORMADO	10	6,9	4	10,0
USO DE FUMO:				
SIM	21	14,6	7	17,5
NÃO INFORMADO	8	5,5	1	2,5
CARGA VIRAL INICIAL:				
\leq 400.000 UI/ml	29	20,1	9	22,5
\geq 800.000 UI/ml	83	57,6	24	60,0
NÃO INFORMADO	7	4,9	1	2,5
SCORE METAVIR:				
FIBROSE F1	0	-	2	5,0
FIBROSE F2	28	19,4	10	25,0
FIBROSE F3	68	47,2	14	35,0
FIBROSE F4	35	24,3	8	20,0
NÃO INFORMADO	13	9,0	6	15,0
ATIVIDADE A0	26	18,0	7	17,5
ATIVIDADE A1	47	32,6	15	37,5
ATIVIDADE A2	27	18,7	7	17,5
ATIVIDADE A3	7	4,9	0	-
NÃO INFORMADO	37	25,7	11	27,5

IMC = Índice de massa corporal

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

O desfecho clínico final observado foi a resposta virológica sustentada (RVS), ocorrida tanto em situações de tratamento completo, quanto em situações de interrupção da terapia por abandono ou evento adverso. Foram observados os seguintes desfechos para cada paciente: falha terapêutica, abandono da terapia, interrupção por ocorrência de evento adverso ou resposta virológica ao tratamento (RV). Em algumas situações o paciente interrompia o tratamento antes do prazo estabelecido de 24 ou 48 semanas, devido abandono ou suspensão por intolerância aos eventos adversos cutâneos, hematológicos, renais, dentre outros desenvolvidos durante o tratamento, mas já com carga viral negativa, considerado respondedor à terapia. Um total de 119 (64,7%) pacientes concluiu tratamento para hepatite C com IP apresentando resposta virológica, ou seja, HCV-RNA indetectável. Em 3 casos não foi possível determinar a resposta. No entanto, apenas 80 (43,5%) pacientes mantiveram resposta virológica sustentada (RVS), com HCV-RNA indetectável até seis meses após o término do tratamento. Não foi possível obter dados que confirmassem a RVS para quatro pacientes. Na **figura 5** é possível observar os dados referentes aos desfechos da terapia nos grupos que utilizaram Telaprevir e nos grupos de Boceprevir.

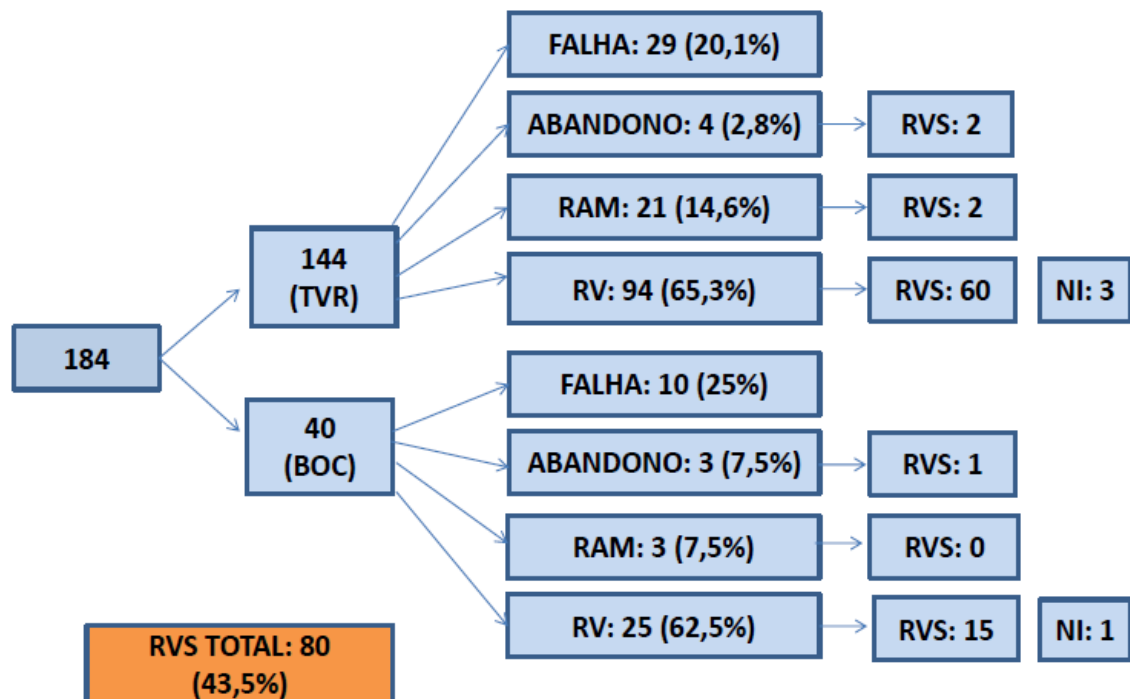


Figura 5: Fluxograma sobre os desfechos da terapia com Telaprevir e Boceprevir.

De todos os pacientes em tratamento, 39 (21,2%) tiveram que interromper terapia devido a uma falha na resposta terapêutica. Estes casos englobam os pacientes que apresentaram uma queda de mais de dois logs do HCV-RNA até a semana 12 de tratamento, mas chegando ao final do tratamento com HCV-RNA detectável (7 casos, 3,6%), ou não apresentaram queda de pelo menos dois logs do HCV-RNA em até 12 semanas de tratamento (32 casos, 17,4%). Um total de 7 pacientes (3,8%) foram considerados como abandono de terapia, pois não retornaram para receber medicamentos e nos prontuários arquivados no Complexo Hupes não havia registro de continuação de acompanhamento, mas foi possível resgatar resultados de exames dos mesmos após as 24 semanas da interrupção do tratamento.

Para 24 pacientes (13%) houve interrupção da terapia devido a algum tipo de intolerância ou evento adverso que não foi possível controlar. Estes eventos foram subdivididos segundo órgãos e sistemas acometidos e classificados em reações de tipo hematológicas, cutâneas, hepáticas, renais, psiquiáticas e outras, quando não se enquadravam em alguma das características citadas. Vários pacientes apresentaram mais de um evento adverso e estes muitas vezes estavam relacionados a órgãos e sistemas diferentes, portanto um mesmo paciente foi incluído em mais de uma das classificações estabelecidas neste estudo para os tipos de reações desenvolvidas na interrupção do tratamento, a depender do órgão ou sistema afetado. Foram registrados 4 (2,2%) óbitos durante o tratamento, devido complicações ocorridas da doença. Não foi possível realizar a validação das suspeitas de reações ocorridas, por supressão de dados necessários para estabelecimento da causalidade, e as reações classificadas como hepáticas não puderam ser diferenciadas como correlacionadas ou não à doença. A **tabela 3** demonstra estes desfechos.

TABELA 3 – Desfechos clínicos do tratamento para hepatite c com boceprevir ou telaprevir, dos pacientes acompanhados no ambulatório de hepatologia do complexo hupes.

VARIÁVEL	TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
	n (NI)	%	n (NI)	%
NÚMERO DE PACIENTES (N = 184)	144	78,3	40	21,7
INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO:				
FALHA TERAPÊUTICA	29	20,1	10	25,0
ABANDONO*	4	2,8	3	7,5
EVENTO ADVERSO	21	13,2	3	7,5
EVENTO ADVERSO NA INTERRUPÇÃO :				
	(n=21)	%	(n=3)	%
HEMATOLÓGICO	5	23,8	0	-
CUTÂNEO	2	9,5	1	33,3
HEPÁTICO	9	42,9	0	-
RENAL	2	9,5	0	-
PSIQUIÁTRICO	0	-	1	33,3
OUTROS	7	33,3	2	66,6
RELATO DE ÓBITO DURANTE TRATAMENTO:	3 (2)	2,1	1 (1)	2,5

*Abandono: pacientes interromperam terapia, mas realizaram exames de carga viral após 24 semanas.

NI = Não informado; RV = resposta virológica (conclusão do tratamento com carga viral negativa)

RVS = resposta virológica sustentada (manutenção da carga viral negativa até 24 semanas após fim do tratamento)

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

Ocorreram inúmeros eventos adversos durante a terapia para cada um dos pacientes, sendo que muitos não motivaram a interrupção do tratamento e podiam ser decorrentes do tratamento ou da patologia. Os eventos adversos identificados com maior frequência para ambos medicamentos foram anemia (56,3% para TVR e 52,5% para BOC), prurido (62,5% para TVR e 45,0% para BOC) e situação descrita pelo clínico como adinamia, fadiga ou astenia (56,9% para TVR e 57,5% para BOC). Na **tabela 4** foram relacionados todos os eventos adversos relatados pelos pacientes ao longo do período de tratamento com os IP e pode ser observada a frequência dos eventos por medicamento.

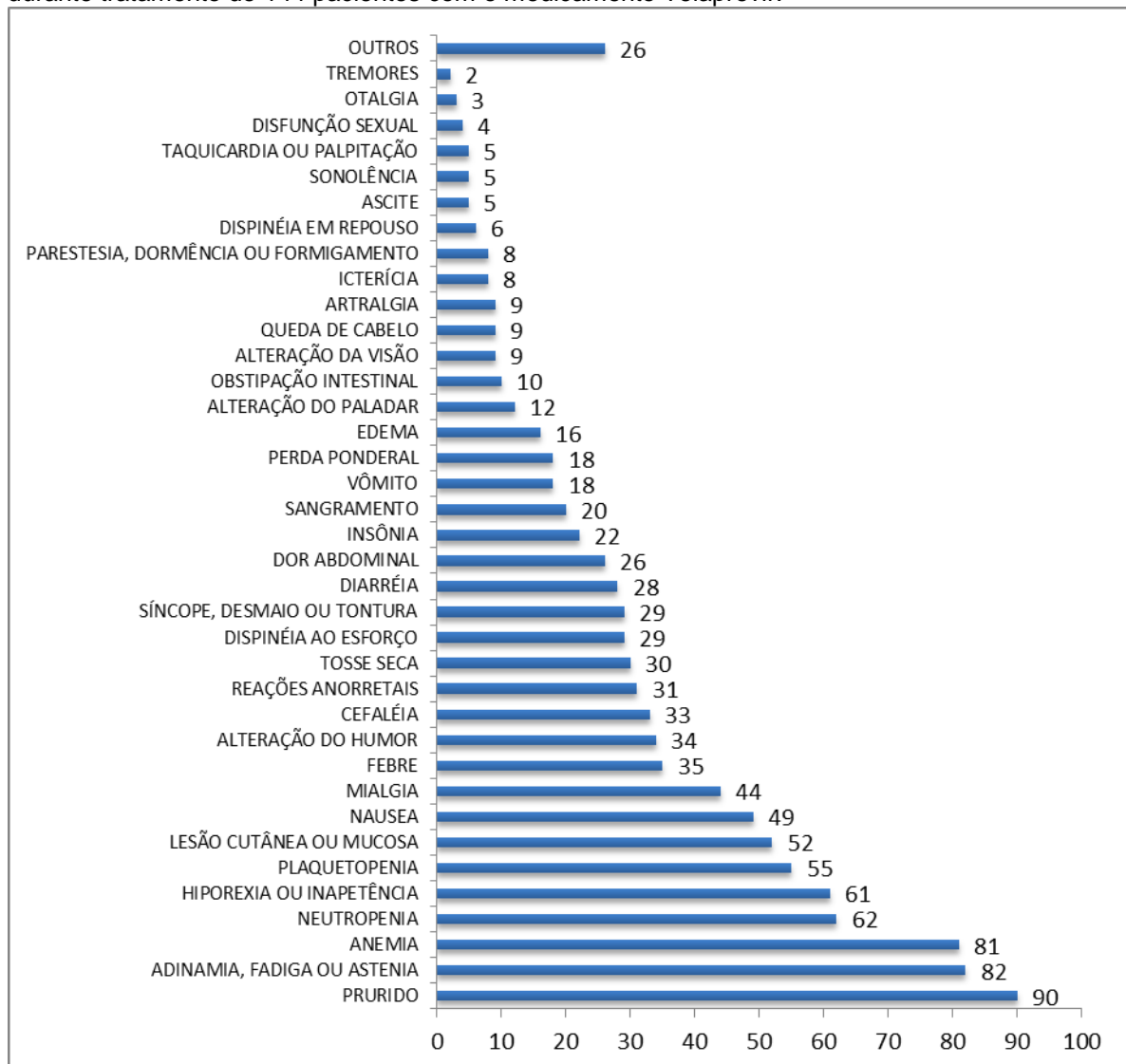
TABELA 4 – Eventos adversos relatados durante tratamento com Telaprevir e Boceprevir.

VARIÁVEL	TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
	n	%	n	%
NÚMERO DE PACIENTES (N = 184)	144	78,3	40	21,7
ANEMIA	81	56,3	21	52,5
NEUTROPENIA	62	43,1	17	42,5
PLAQUETOPENIA	55	38,2	16	40,0
PRURIDO	90	62,5	18	45,0
LESÃO CUTÂNEA OU MUCOSA	52	36,1	13	32,5
NAUSEA	49	34,0	14	35,0
VÔMITO	18	12,5	5	12,5
ALTERAÇÃO DO PALADAR	12	8,3	8	20,0
HIPOREXIA OU INAPETÊNCIA	61	42,4	16	40,0
DIARRÉIA	28	19,4	8	20,0
ADINAMIA, FADIGA OU ASTENIA	82	56,9	23	57,5
DISPINÉIA AO ESFORÇO	29	20,1	7	17,5
DISPINÉIA EM REPOUSO	6	4,2	0	-
ALTERAÇÃO DO HUMOR	34	23,6	9	22,5
ALTERAÇÃO DA VISÃO	9	6,3	2	5,0
CEFALÉIA	33	22,9	8	20,0
INSÔNIA	22	15,3	7	17,5
REAÇÕES ANORRETAIS	31	21,5	2	5,0
EDEMA	16	11,1	3	7,5
ICTERÍCIA	8	5,6	0	-
SANGRAMENTO	20	13,9	4	10,0
MIALGIA	44	30,6	14	35,0
FEBRE	35	24,3	8	20,0
TOSSE SECA	30	20,8	5	12,5
SÍNCOPE, DESMAIO OU TONTURA	29	20,1	10	25,0
DOR ABDOMINAL	26	18,1	6	15,0
PERDA PONDERAL	18	12,5	5	12,5
OBSTIPAÇÃO INTESTINAL	10	6,9	3	7,5
QUEDA DE CABELO	9	6,3	0	-
ARTRALGIA	9	6,3	3	7,5
OTALGIA	3	2,1	0	-
DISFUNÇÃO SEXUAL	4	2,8	1	2,5
ASCITE	5	3,5	0	-
PARESTESIA, DORMÊNCIA OU FORMIGAMENTO	8	5,6	0	-
TREMORES	2	1,4	0	-
SONOLÊNCIA	5	3,5	1	2,5
TAQUICARDIA OU PALPITAÇÃO	5	3,5	1	2,5
OUTROS	26	18,1	8	20,0

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

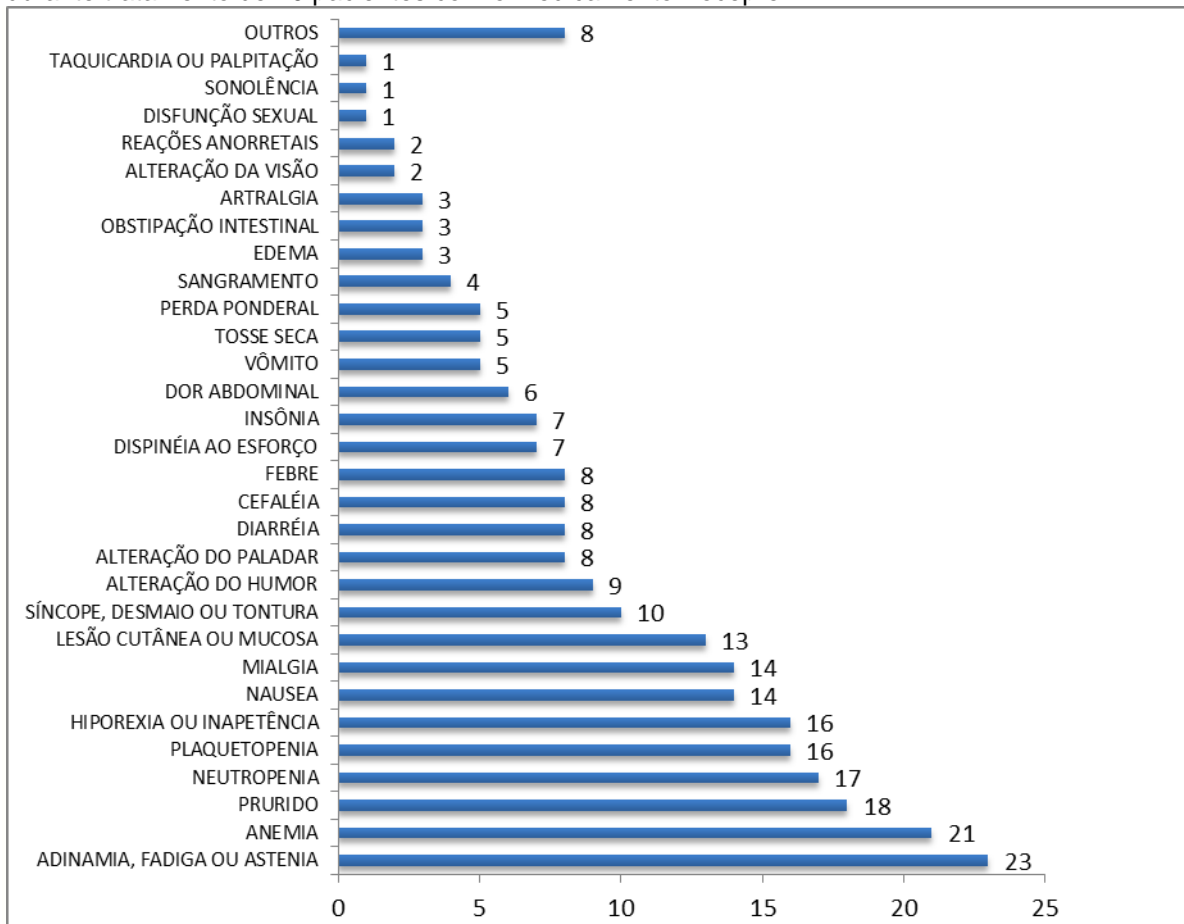
Os eventos adversos considerados foram coletados de registros de evoluções médicas sobre o paciente, realizados nas consultas feitas ao longo do tratamento, ou dos registros efetuados nas pastas arquivados no serviço de farmácia. Não havia referência sobre notificação destes eventos à ANVISA ou ao setor de farmacovigilância existente no hospital. A maioria dos pacientes relatou a ocorrência de mais de um dos eventos adversos descritos. Os **gráficos 1 e 2** a seguir demonstram os eventos adversos mais frequentes relatados pelos pacientes durante o tratamento com Telaprevir ou Boceprevir.

GRÁFICO 1 – Número de casos de cada um dos eventos adversos mais frequentemente relatados durante tratamento de 144 pacientes com o medicamento Telaprevir.



FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

GRÁFICO 2 – Número de casos de cada um dos eventos adversos mais frequentemente relatados durante tratamento de 40 pacientes com o medicamento Boceprevir.



FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

Muitos eventos adversos motivaram o uso de alguma intervenção para controle, podendo ser redução das doses de RBV ou IFN, administração de outro medicamento, realização de transfusão de hemocomponentes ou hospitalização durante tratamento. Houve necessidade de aplicar diferentes estratégias de intervenção em um mesmo paciente para alguns casos. A intervenção mais comumente usada foi a administração do medicamento Eritropoietina em 36,4% dos pacientes em tratamento com algum dos IP que apresentaram anemia, conforme recomendação do PCDT. Seguida pela intervenção de administração do medicamento Filgastrima em 33,1% dos pacientes com neutropenia elevada. A ocorrência menos comum no manejo dos eventos adversos foi a necessidade de transfusão, somente em 2,2% dos pacientes de TVR. Foi registrada redução da dose prescrita de RBV para 17,9% dos pacientes em tratamento, ocorrendo em 18,8% dos casos com TVR e em 15% dos casos com BOC. A redução de dose de

IFN foi menos frequente, 5,4%, e ocorreu principalmente nos pacientes em uso de TVR (6,3%) em comparação ao BOC (2,5%). A necessidade de hospitalização em decorrência de complicações ocorridas durante o tratamento teve frequência de 9,2%, maior para usuários de TVR (9,7%) do que BOC (7,5%). Na **tabela 5** foram relacionadas as intervenções utilizadas, além da frequência de suspeita de RAM moderada, grave e fatal consideradas.

TABELA 5 – Intervenções utilizadas no manejo dos eventos durante tratamento com Telaprevir e Boceprevir e frequência de suspeita de RAM moderada, grave e fatal durante tratamento.

VARIÁVEL	TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
	n	%	N	%
NÚMERO DE PACIENTES (N = 184)	144	78,3	40	21,7
INTERVENÇÕES:				
REGISTRO DE USO DE FILGASTRIMA	47	32,6	14	35,0
SEM INFORMAÇÃO	2	1,4	0	-
REGISTRO DE USO DE ERITROPOETINA	53	36,8	14	35,0
SEM INFORMAÇÃO	2	1,4	0	-
REDUÇÃO DA DOSE DE RIBAVIRINA	27	18,8	6	15,0
SEM INFORMAÇÃO	8	5,6	1	2,5
REDUÇÃO DA DOSE DE INTERFERON	9	6,3	1	2,5
SEM INFORMAÇÃO	10	6,9	1	2,5
RELATO DE REALIZAÇÃO DE TRANSFUÇÃO	4	2,8	0	-
SEM INFORMAÇÃO	13	9,0	2	5,0
RELATO OCORRÊNCIA DE HOSPITALIZAÇÃO	14	9,7	3	7,5
SEM INFORMAÇÃO	11	7,6	2	5,0
OCORRÊNCIA DE SUSPEITA DE RAM:				
SUSPEITA DE RAM MODERADA	91	63,2	24	60,0
SUSPEITA DE RAM GRAVE	14	9,7	3	7,5
SUSPEITA DE RAM FATAL	3	2,1	1	2,5

RAM = reação adversa a medicamento

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

Os pacientes que interromperam tratamento devido evento adverso ou que usaram alguma intervenção medicamentosa para manejo do evento adverso foram considerados com suspeita de RAM moderada. Aqueles com incapacidade persistente ou significativa, que necessitaram de hospitalização ou transfusão durante tratamento foram considerados como casos de suspeita de reação adversa a medicamento grave. Os que ou foram a óbito durante tratamento foram considerados com suspeita de RAM fatal.

A suspeita de reação adversa grave ocorreu em 17 casos (9,2%), sendo que 9,7% foram para os pacientes em uso de TVR e 7,5% para BOC, e demonstrou associação positiva principalmente com sexo feminino e idade superior a 60 anos. P Na **tabela 6** estão apresentados os resultados das associações verificadas entre a ocorrência do evento adverso e a prevalência de comorbidade (hipertensão, diabetes e cirrose), de idade maior que sessenta anos, do uso de outros medicamentos, de história de alergia prévia a medicamentos, do uso de álcool e fumo ao iniciar tratamento.

TABELA 6 – Relação entre as suspeita de RAM grave ao tratamento com Telaprevir e Boceprevir e os fatores de risco associados.

VARIÁVEL		SUSPEITA DE RAM GRAVE			RP
		NÃO	SIM	NI	
GÊNERO	MASCULINO	96	6	10	
	FEMININO	58	11	3	2,83
IDADE ≥ 60 ANOS	NÃO	105	3	6	
	SIM	49	14	7	7,70
ALGUMA COMORBIDADE	NÃO	49	4	4	
	SIM	105	13	9	1,46
HIPERTENSÃO	NÃO	102	10	10	
	SIM	52	7	3	1,38
DIABETES	NÃO	127	13	12	
	SIM	27	4	1	1,46
USO DE OUTRO MEDICAMENTO	NÃO	35	4	2	
	SIM	94	10	9	0,91
	NI	25	3	2	
HISTÓRIA DE RAM PRÉVIA	NÃO	129	13	9	
	SIM	13	2	1	1,45
	NI	12	2	3	

NI = Não informado (valores desconsiderados o cálculo para RP)

RP = Razão de prevalência entre o evento suspeita de RAM grave e a exposição de risco (>1 = associação positiva)

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

Na avaliação da associação de fatores relacionados à RVS foi também analisada a razão de prevalência entre a apresentação de RVS e idade, gênero, realização de tratamento prévio, resposta a este tratamento prévio e a existência de cirrose ou outras patologias concomitantes, como hipertensão, diabetes, HIV, HBV, obesidade, dislipidemia, esteatose hepática ou outras. A medida relativa com valor maior a 1 sugere que a exposição ao fator analisado está associado a apresentação de resposta ao tratamento.

TABELA 7 – Observação sobre a associação da RVS ao tratamento com Telaprevir e Boceprevir e fatores característicos do paciente.

VARIÁVEL		APRESENTAÇÃO DE RVS			RP
		NÃO	SIM	NI	
GÊNERO	MASCULINO	60	49	3	1,02
	FEMININO	40	31	1	0,98
IDADE ≥ 60 ANOS	NÃO	60	51	3	1,08
	SIM	40	29	1	0,93
TRATAMENTO PRÉVIO	NÃO	37	25	2	0,92
	SIM	58	44	2	1,08
	NI	5	11	0	
RESPOSTA PRÉVIA	NÃO	37	12	1	0,41
	SIM	21	30	1	2,40
	NI/NA	42	38	2	
EVIDÊNCIA DE CIRROSE	NÃO	55	53	2	1,36
	SIM	42	24	2	0,73
	NI	3	3	0	
OUTRA PATOLOGIA	NÃO	29	25	3	1,01
	SIM	71	55	1	0,99
CARGA VIRAL INICIAL	ATÉ 400.000UI/ml	39	29	0	0,95
	> 800.000 UI/ml	59	46	1	1,05
	NI	2	5	1	
ATIVIDADE INFLAMATÓRIA	A0 ou A1	51	42	2	1,09
	A2 ou A3	24	17	1	0,92
	NI	25	21	1	
GRAU DE FIBROSE	F1 ou F2	19	21	0	1,26
	F3 ou F4	70	52	3	0,79
	NI	11	7	1	

NI = Não informado/ NA= Não se aplica (valores desconsiderados o cálculo para RP)

RP = Razão de prevalência entre o evento RVS e a exposição de risco (>1 = associação positiva)

RVS = Resposta virológica sustentada (manter HCV-RNA negativo 24 semanas após fim do tratamento)

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

Conforme dados apresentados na **tabela 7** observa-se que a RVS não apresentou associação relevante com gênero, idade, existência de outra patologia concomitante, carga viral inicial, realização de tratamento prévio e atividade inflamatória hepática. Mas teve uma discreta associação positiva com o sexo feminino, idade menor que 60 anos, ausência de comorbidades, realização de tratamento prévio ou carga viral inicial superior a 800.000UI/ml. Os fatores que demonstraram maior associação com a RVS foram apresentação de resposta ao tratamento prévio, ausência de cirrose e um menor grau de fibrose (F1 ou F2) ao iniciar terapia.

6. DISCUSSÃO

Este estudo apresenta os primeiros resultados na Bahia sobre a avaliação da terapia tripla para tratamento da hepatite C utilizando Boceprevir e Telaprevir. Os dados analisados demonstraram uma RVS por intenção de tratar muito inferior ao descrito nos estudos de incorporação destes medicamentos. Os números para a RVS publicados nos ensaios clínicos usados na incorporação eram próximos a 70 ou 80% (WILBY, 2014) e este estudo demonstrou uma RVS de 43,5%. Os estudos de efetividade terapêutica também demonstraram taxas de RVS inferior para TVR e BOC, de aproximadamente 60% (ALMEIDA, 2015; GIMENEZ-MANZORRO, 2015; SALMERON, 2015; KLEIN, 2016). São poucos os dados disponíveis sobre a experiência com estes fármacos na prática clínica (GONZALES-GRANDE, 2016), principalmente no Brasil (ALMEIDA, 2015; MIOTTO, 2016; BORBA, 2017).

Os estudos usados para justificar incorporação destes novos medicamentos foram ensaios clínicos, que são essenciais para avaliação da eficácia terapêutica de novos medicamentos, mas sabe-se que em ensaios clínicos os pacientes são selecionados por meio de critérios rigorosos de inclusão, possuem atendimento padronizado e, muitas vezes, são acompanhados de forma diferenciada. Sendo assim pode ser esperada uma resposta viral inferior quando esta terapia é utilizada em condições de vida real, principalmente que os estudos usados para incorporação destes medicamentos no SUS incluíram poucos pacientes com condições de acordo com os critérios indicados pelo PCDT para uso do tratamento. Os pacientes que apresentavam cirrose e grau de fibrose mais elevado tinham preferência para ser tratados e foram os menos prevalentes nos estudos de incorporação. (BOURLIERE, 2012; VELOSA, 2011; MANNS, 2012).

Por outro lado, outros fatores também podem interferir no padrão de RVS como a condição clínica do paciente e seu histórico de tratamentos anteriores. Pacientes virgens de tratamento apresentaram melhor padrão de RVS e pacientes cirróticos e com carga viral elevada podem ter menor sucesso com a terapia (HEZODE, 2014; BORBA, 2017; BACH, 2017). Neste estudo a não realização de tratamento prévio não demonstrou associação importante com a apresentação de RVS, mas o fato de ter apresentado resposta a este tratamento anteriormente,

mesmo com recidiva posterior, sugeriu uma associação positiva com a RVS (RP = 2,40). A condição clínica de cirrose é a que mais apresenta interferência sobre a RVS nos estudos sobre a utilização destes medicamentos (BOURLIERE, 2012). Neste estudo os pacientes não cirróticos também apresentaram melhores resultados de RVS (RP = 1,36), mas sem muita força de associação.

Outra condição clínica que tem demonstrado interferência sobre a RVS é o valor inicial da carga viral de HVC, pois em situações de baixas taxas de carga viral no início do tratamento pode também ser observada melhor RVS (BORBA, 2017). Este estudo demonstrou uma boa taxa de RVS para pacientes com carga viral inicial maior que 800.000 UI/ml (43,4%), no entanto, para aqueles com carga viral HCV-RNA menores que 100.000 UI/ml a frequência de RVS foi superior, com 57,1%. Portanto, os fatores com maior associação a uma baixa taxa de RVS foram grau de fibrose F4 e cirrose, condição bem descrita na literatura, mas são os pacientes com maior necessidade de proteção quanto às complicações da doença, necessitando dos benefícios da terapia (SALMERON, 2015).

A população deste estudo apresenta características semelhantes a outras publicações sobre o tema. Quanto à idade dos pacientes, estudos epidemiológicos demonstram que a idade média no Brasil de pacientes portadores do vírus da hepatite C é condizente com o que foi demonstrado neste estudo, 56 anos, com a maioria apresentando idade superior a 60 anos. A apresentação da maioria dos casos com idade mais avançada pode estar relacionada à característica da doença, que é silenciosa com detecção geralmente tardia, após cronificação (ALVES, 2014; KRETZER, 2014; SBH, 2014). Pode-se observar que a maioria dos pacientes com faixa etária mais elevada fazia parte do grupo que utilizou boceprevir. Este fato pode ser explicado pelas condições estabelecidas em PCDT para indicação deste tratamento, onde pacientes acometidos de complicações da doença ou outras patologias eram preferencialmente elencados para uso deste esquema terapêutico.

A indicação da terapia com os IPs ocorreu conforme recomendação do PCDT, que estabelece critérios para definir o medicamento recomendado e condições do uso (BRASIL, 2013). Todos os pacientes com genótipo identificado eram do tipo 1 e a maioria foi de pacientes com grau de fibrose Metavir F3/F4,

portanto eram pacientes mais comprometidos e debilitados, com um quadro de doença hepática avançada. O fato do telaprevir e boceprevir ser utilizado em associação com interferon e ribavirina elevou a ocorrência de eventos adversos já descritos nos ensaios clínicos para estas novas drogas quando somados aos efeitos indesejados já conhecidos com o uso do tratamento convencional. Desta forma eram aguardados desfechos desfavoráveis e maior custo no uso de controles para estes efeitos quando se tinha a recomendação deste esquema terapêutico para pacientes com maior comprometimento hepático, fato já previsto no PCDT quando disponibilizava medicamentos e orientações de conduta para manejo de eventos adversos graves e enfatizava o atendimento em centros especializados.

A recomendação era de que pacientes com grau de fibrose mais moderados deveriam ter tratamento adiado, mas a quantidade de pacientes de fibrose Metavir F1 e F2 no estudo foi superior a 20%. No entanto, alguns pacientes realizaram tratamento sem a identificação do grau de fibrose, pois existiam situações em que a biópsia não estava indicada por possibilidade de agravar o quadro do paciente, devido condição invasiva do exame, e não havia disponibilidade de outro método no serviço público que pudesse evidenciar o grau de fibrose. A falta de disponibilidade de recursos para uma melhor qualidade da assistência é um problema frequente nos serviços públicos de saúde e prejudica os pacientes com maior dificuldade de acesso, como aqueles com pior situação financeira (VICTORA, 2011).

O Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estabelecem que seja garantido o direito dos pacientes ao acesso universal e gratuito ao medicamento e assistência médica. Todos os pacientes deste estudo receberam os medicamentos para o tratamento através do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo que a maioria (88%) recebeu diretamente pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, já que preenchiam critérios estabelecidos no PCDT. Os demais pacientes usaram uma via judicial para ter acesso ao tratamento. O uso da via judicial, apesar de ocorrido em menor número pode ser explicado pela morosidade no processo de incorporação e disponibilização de novas tecnologias. O Telaprevir e Boceprevir foram registrados no FDA, EMA e ANVISA em períodos similares, meados do ano 2011 e só começaram a ser utilizados por recomendação de PCDT em 2013. Este

trâmite lento pode estimular a precipitação dos prescritores que anseiam pela utilização de novas terapêuticas disponíveis para melhor assistência do seu paciente com doença hepática avançada.

Apesar do tratamento para hepatite C ser disponibilizado pelo SUS, muitos pacientes utilizaram serviços particulares e planos privados de saúde para realização dos exames médicos exigidos para poder iniciar a terapia, o que evidencia as dificuldades em garantir a equidade do acesso à saúde. Um estudo realizado no Brasil que avaliou a assistência à saúde dos pacientes com hepatites constatou deficiências e dificuldades de acesso aos exames de diagnóstico e ao monitoramento da doença nos pacientes infectados (KUBOTA, 2014). O SUS garante o acesso à saúde a qualquer brasileiro, mas a elitização da saúde fere o princípio de equidade do SUS. Pacientes com acesso a planos de saúde têm maior facilidade para realização de procedimentos diagnósticos e assistenciais exigidos nos protocolos clínicos para disponibilização dos medicamentos fornecidos pelo CEAF. No entanto os planos de saúde muitas vezes não são cobrados pelos diversos tratamentos de alto custo disponibilizados pelo SUS aos pacientes que possuem planos privados. Este processo de elitização também gerou divergências na qualidade da assistência prestada durante a terapia, pois muitos pacientes que desenvolveram eventos adversos necessitaram da disponibilização imediata de suportes de emergência e assistência médica, devido necessidade de intervenções como internação hospitalar e atendimentos especializados, e aqueles pacientes que dispunham de um plano privado de saúde eram mais facilmente assistidos neste sentido. Os padrões estabelecidos para avaliação da resposta virológica também eram complexos, exigiam exames de carga viral com maior frequência e em semanas específicas durante a terapia para definição da continuidade ou interrupção do tratamento, mas pacientes que dependiam do serviço público tinham mais dificuldades para realização periódica destes exames. Não foi possível fazer a checagem destes exames de carga viral periódica neste estudo, pois não havia arquivo ou registro de muitos destes resultados.

Uma das recomendações na implantação deste tratamento era que os serviços de saúde tivessem uma estrutura adequada e equipe multiprofissional qualificada para o acompanhamento do paciente, composta por médico, enfermeiro,

psicólogo ou assistente social e farmacêutico, devido a possíveis complicações relacionadas ao tratamento (BRASIL, 2013; RASI, 2014). Por esta dificuldade os centros de referência não foram instalados em diferentes regiões, mas também esta abordagem multidisciplinar exigida não se sustentou por muito tempo no centro dispensador na Bahia, onde permaneceram atuando apenas três farmacêuticos, uma assistente social e profissionais técnicos de enfermagem. Esta centralização das unidades de referência também podem acarretar problemas sobre o acesso da população ao tratamento. Neste estudo foi possível observar que a maioria dos pacientes era residente na cidade de Salvador, onde estava localizado o centro de referência que dispensava os medicamentos. Levando em consideração a extensão territorial do estado da Bahia e a posologia do esquema terapêutico da terapia tripla, que muitas vezes exigia avaliação semanal do paciente, é possível concluir que muitos pacientes não puderam ser tratados pela dificuldade de acesso à terapia. Durante o período de estudo foram identificados apenas 305 pacientes que iniciaram tratamento com a terapia tripla neste centro dispensador de referência, sendo este o único da Bahia. Considerando a população e a estimativa de prevalência da doença no estado, supõe-se que aproximadamente 250 mil baianos tenham hepatite C, desta forma este número de pacientes em terapia tripla pode ser considerado limitado (MARTINS, 2011; IBGE, 2014). Os critérios estabelecidos em PCDT para eleição dos pacientes que poderiam receber a terapia tripla também pode ter sido um fator limitante no número de pacientes, já que restringia o uso em pacientes com hepatite C (CONITEC, 2016).

A segurança sobre o tratamento já demonstrava ser baixa desde a incorporação, com incidência de eventos adversos limitantes ao paciente que exigiriam maior cautela no uso dos medicamentos e condução da terapia (RASI, 2014; HAYNES, 2015). O próprio protocolo clínico determinava critérios para liberação do tratamento, de acordo com sua condição clínica e patologias existentes. Também elencava uma relação de medicamentos proibidos para associação durante o tratamento com o IP, para que não houvesse interferências na resposta terapêutica ou riscos ao paciente, devido interações medicamentosas potenciais importantes (BOURLIERE, 2012; BRASIL, 2013; MAASOUMY, 2013; WILBY, 2014). Estudos de vida real ocorridos a partir da comercialização destes medicamentos apresentaram maior frequência de eventos adversos e inclusive com recomendação de interrupção da terapia por consequência das complicações (DAVITKOV, 2016;

KAVAGUCHI, 2016). Neste estudo a frequência de evento adverso foi elevada com predominância de anemia e prurido, como descrito na literatura (MIOTTO, 2016). A anemia também pode ser agravada pelo uso associado à ribavirina, que causa hemólise aos eritrócitos. Neste estudo também foram relatados eventos ainda não descritos para este tratamento como alterações na visão, sangramentos, alopecia, disfunção sexual, parestesia ou formigamento dos membros inferiores e taquicardia ou palpitação. Os medicamentos da terapia convencional já estavam associados a eventos adversos importantes e a inclusão destes novos medicamentos demonstrou ter piorado o perfil de segurança da terapia.

Os ensaios clínicos usados para incorporação dos IPs demonstravam que a frequência de eventos adversos durante o tratamento era elevada e a maioria dos pacientes referia a ocorrência de pelo menos um evento durante algum momento da terapia, no entanto, os descreviam como eventos manejáveis, sem a necessidade de interrupção de tratamento. Algumas publicações já relataram a ocorrência de reações adversas graves que levaram à interrupção do tratamento, tendo demonstrado uma frequência de eventos graves nos tratamentos de 49,9%, sendo em sua maioria hepáticos, e os óbitos relacionados ao tratamento tiveram frequência de 2,2% (KAWAGUCHI, 2015; DAVITKOV, 2016). A interrupção do tratamento devido eventos adversos não tolerados pelo paciente neste estudo foi de 13%, sendo o número de casos muito maior para os pacientes em uso de telaprevir (87,5%), condizente com as publicações que evidenciavam que o uso do telaprevir estava relacionado com maior frequência de evento adverso e interrupção da terapia devido a estes eventos (KAWAGUCHI, 2015; DAVITKOC, 2016).

A ocorrência de morbidade e mortalidade relacionada a medicamentos está associada a alguns fatores considerados de risco como os extremos de idade, a presença de comorbidades e uso simultâneo de mais medicamentos. Além de fatores hereditários que também podem interferir na resposta individual do paciente, pois são os que podem levar a maior susceptibilidade do organismo para o desenvolvimento de reações adversas (WHO, 2000). Este estudo também demonstrou associação discreta entre a ocorrência de suspeita de RAM grave com características dos pacientes como sexo feminino, idade superior a 60 anos, presença de outras patologias e história de alergia prévia a medicamentos. O

comprometimento hepático, principalmente em pacientes cirróticos, pode ser também considerado um fator potencializador de evento adverso, inclusive exigindo maior cuidado durante o tratamento (BOURLIERE, 2012).

Por meio deste estudo foi possível observar que a rede de assistência disponibilizada para atendimento dos pacientes em tratamento para hepatite C não se adequava totalmente às recomendações do PCDT, onde estava definido que para realização da terapia com os IP era necessária a seleção de serviços que garantissem o manejo adequado do tratamento, com disponibilização de equipe multiprofissional e de internação hospitalar para os casos de urgência e emergência (BRASIL, 2013). No que se refere ao serviço de dispensação dos medicamentos deste estudo, o mesmo era centralizado, atendia todos os pacientes em tratamento para hepatite C do estado da Bahia, não estava situado em local próximo ao ambulatório de assistência médica e não contava com todos os profissionais exigidos no PCDT. Na ocorrência de eventos adversos e outras intercorrências durante o tratamento, os médicos eram contatados por telefone ou documento escrito entregue ao paciente encaminhado para avaliação clínica e o farmacêutico deste serviço não tinha acesso imediato aos registros relacionados ao acompanhamento médico ambulatorial. Tais condições poderiam dificultar a adesão do paciente ao tratamento e geravam perda de informação sobre os resultados da terapia e eventos apresentados para algum dos serviços, devido avaliações dissociadas (CASSIANI, 2005; RASI, 2014).

Para minimizar os problemas de realização deste tipo de estudo retrospectivo e em função das limitações do serviço farmácia, foram confrontados os registros de dois serviços distintos, médico e farmacêutico, e realizada checagem dos resultados de exames de carga viral arquivados no laboratório de infectologia. No entanto, alguns dados referentes a características demográficas e eventos adversos não puderam ser coletados por inexistência de registro. Apesar da qualidade dos registros em prontuários serem de fundamental importância na condução da assistência, a sobrecarga de trabalho dos profissionais de saúde atuantes dentro do serviço de assistência, o pouco tempo para atendimento de um grande número de pacientes, o número reduzido de profissionais com relação à demanda do serviço e outras inúmeras questões podem contribuir para a queda na qualidade dos registros em prontuário. No entanto, em um hospital universitário, como é o caso do centro de

referência onde foi realizado o estudo, esta é uma condição que não poderia ser observada, pois neles são formados os profissionais que devem manter valores técnicos e éticos, mas foi observado que existiu falha nos registros, certo que em número muito mais reduzido que as informações arquivadas no serviço de farmácia. A realização dos registros clínicos com responsabilidade durante o tratamento com novos medicamentos é fundamental para a realização de investigações e estudos que contribuam de forma significativa com a avaliação sobre a efetividade e perfil de segurança destes tratamentos e a qualidade da assistência prestada para melhoria da saúde do paciente.

Antes da publicação da recomendação da OMS em não mais utilizar os medicamentos telaprevir e boceprevir no tratamento da hepatite C e da recomendação da CONITEC pela suspensão deste tratamento, ocorridas em meados do ano de 2016, o Brasil já havia divulgado um novo PCDT para tratamento da hepatite C em 2015, onde não estavam incluídos o Boceprevir e Telaprevir. Este documento trazia a justificativa da melhor eficácia dos novos medicamentos, do menor índice de efeitos colaterais no tratamento e de esquemas sem uso de interferon. Esta modificação e publicação do novo protocolo de tratamento comprometeu a condução deste trabalho que teve uma mudança de enfoque, pois tinha uma proposta inicial de acompanhamento prospectivo dos pacientes, no entanto, logo no final do ano de 2014 houve decréscimo acentuado no número de pacientes incluídos para iniciar o tratamento, o que não permitia alcançar um número satisfatório de pacientes para as análises do estudo.

Na avaliação dos estudos utilizados para incorporação do Telaprevir e Boceprevir no SUS foi feita uma abordagem sobre melhor custo efetividade do tratamento (CONITEC, 2012), no entanto foi observado que a ocorrência das reações adversas e a necessidade de manejo constante dos eventos adversos, com uso de medicamentos, hospitalizações e necessidade de transfusão sanguínea implicavam um custo adicional que poderia ser significativo na conclusão da terapia. Devido dificuldades em acesso a alguns dados não foi possível realizar uma análise farmacoeconômica dos casos. No entanto, sabe-se que ocorreram diversas perdas de medicamentos no país devido sobras de Telaprevir e Boceprevir adquiridos pelo poder público que não puderam ser utilizados, mas este também foi um dado não contabilizado devido falta de informação. Ao longo da disponibilização da terapia

tripla os medicamentos eram solicitados através de uma lista de programação encaminhada à secretaria de saúde do estado com os nomes dos pacientes que necessitariam de medicamento. Ao final do processo, já em maio de 2016, foi devolvido ao estado da Bahia pela unidade dispensadora de referência um total de 2.520 comprimidos de Boceprevir e 126 comprimidos de Telaprevir, pois estes não eram mais contemplados pelo novo PCDT publicado e os pacientes tiveram tratamento com os IP descontinuados por eventos adversos ou por abandono.

A limitação maior deste estudo foi a ausência de informações nos prontuários, o que impossibilitou uma avaliação de associação entre alguns fatores demográficos ou clínicos e os desfechos. O nível de escolaridade e atividade profissional também não foi registrado em muitos casos, dado que poderia ter impacto no entendimento sobre o uso dos variados medicamentos com posologias distintas, caso não fosse aplicada linguagem adequada ao nível de compreensão de cada paciente. Um número razoável da população analisada apresentava boa escolaridade. Em torno de 30% dos pacientes tinham segundo grau em curso ou completo, e cerca de 35% desenvolviam alguma atividade profissional, demonstrando um perfil de pacientes de boa instrução. A informação sobre o resultado da carga viral seis meses após encerramento do tratamento é fundamental para a confirmação de RVS e avaliação da efetividade da terapia e cura do paciente, no entanto não foi encontrada em alguns prontuários. A qualidade dos registros dos serviços de saúde é imprescindível para a continuidade da assistência e resolução de problemas, principalmente em um serviço ambulatorial onde o paciente é acompanhado por profissionais de saúde diferentes.

7. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados apresentados neste estudo evidenciam que a terapia tripla com o uso dos medicamentos boceprevir e telaprevir, autorizados para uso no tratamento da hepatite C, apresentaram efetividade terapêutica muito inferior aos resultados demonstrados nos ensaios clínicos utilizados para justificar a incorporação das novas drogas. Nestes ensaios a inclusão destes novos medicamentos resultou em RVS muito superior ao tratamento convencional já existente e praticado nos serviços públicos de saúde. Na observação dos dados coletados neste estudo também

ficou evidente que a inclusão destes medicamentos à terapia convencional incrementou o padrão de eventos adversos já descritos com a terapia dupla com interferon e ribavirina. Esta maior incidência de eventos durante a terapia complicou a condução do tratamento, levando a interrupção ou abandono e exigindo manejos e intervenções que provavelmente implicaram em custo significativo. Desta forma, questiona-se se houve algum erro ou precipitação na incorporação destes novos medicamentos.

Com este estudo foi possível gerar mais informações com relação ao perfil de segurança do tratamento para hepatite C com os inibidores de protease de primeira geração, além de demonstrar a baixa efetividade do tratamento quando aplicado em condições de vida real. Apesar de ter utilizado uma metodologia retrospectiva, este estudo demonstrou ser um importante instrumento para análise de uma política pública da Assistência Farmacêutica, pois fez uma avaliação de vida real sobre os resultados de uma intervenção incorporada para tratamento de uma patologia crônica de relevância mundial. Estas avaliações se fazem necessárias, pois existe discrepância entre o perfil de pacientes selecionados para estudos de registros de novos medicamentos e aqueles tratados em vida real, além de contribuir para um histórico sobre os tratamentos da hepatite C.

O estudo envolveu pacientes de diferentes municípios da Bahia, apesar de ter maior concentração de pacientes da capital Salvador. Os pacientes eram atendidos tanto na rede pública de serviços de saúde como na rede privada, com exames realizados em diferentes laboratórios, sem padronização a respeito dos exames a serem realizados e o período de execução durante o tratamento. Os dados encontrados refletem problemas na assistência aos pacientes, onde muitas vezes os serviços são insuficientes, desde infraestrutura até recursos humanos. Havia recomendação pelo PCDT de acompanhamento dos pacientes até seis meses após o final da terapia, mas a falta destes registros em muitos prontuários revela que modelos teóricos sugeridos nem sempre podem ser corretamente executados quando não há completa adequação em todo o processo e existem dificuldades estruturais limitantes.

A hepatite C é uma doença de notificação compulsória no Brasil, portanto de grande importância sanitária da hepatite C. As condições para uma assistência necessária e os registros sobre os resultados do tratamento devem ser sempre mantidos para possibilitar monitoramento adequado, já que pacientes que não atingem resposta ao tratamento podem ter recidiva da carga viral elevada ou complicações da doença. A boa qualidade dos registros também possibilita a realização de estudos e avaliações que minimizariam a repetição futura de erros eventuais ocorridos em todo o processo de assistência ao paciente. Uma alternativa para a melhoria da qualidade dos registros e manutenção de fontes de informação seria a criação de estratégias para um melhor acompanhamento na incorporação de novos medicamentos, como a obrigatoriedade de estudos pós-comercialização pelas agências reguladoras ou fiscalizadoras, o que possibilitaria a obtenção de dados mais fidedignos a respeito dos efeitos da terapia e facilitaria a condução do tratamento e de possíveis complicações.

8. REFERÊNCIAS

1. Almeida, PRL. et al. Interferon convencional versus interferon peguilado associados à ribavirina no tratamento de pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite c (genótipo 1) e da imunodeficiência humana. *Arq Gastroenterol*; 46(2), abr.-jun., 2009.
2. Almeida, PRL. et al. Triple Therapy In Chronic Hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. *Arq Gastroenterol*; 52(1); jan-mar, 2015.
3. Alves, MR. et al. Perfil epidemiológico dos casos de hepatite C em uma diretoria regional de saúde da Bahia. *Rev. pesquis. cuid. Fundam*; 6(3): 889-896, jul.-set. 2014.
4. Ascione A et al . Boceprevir or telaprevir in hepatitis C virus chronic infection: The Italian real life experience. *World J Hepatol*.8; 8(22):949-56; Aug, 2016.
5. Azevedo, FKS. F et al. Assessment of the treatment of chronic hepatitis C in the state of Mato Grosso, central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*; 107(2): 217-223, March 2012.
6. Bach, TA. et al. Outcomes of treatment with direct-acting antivirals for infection with hepatitis C virus genotypes 1–4 in an ambulatory care setting. *J Health Syst Pharm*; 74 (5) Suplemento 1: S1-S9, Mar 01, 2017.
7. Bichoupan, K. et al, Factors associated with success of telaprevir- and boceprevir-based triple therapy for hepatitis C vírus infection. *World J Hepatol*; 18; 9(11): 551-561, April, 2017.
8. Borba, HHL. et al. Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of HCV genotype 1 patients: a multicenter longitudinal study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*; 1359-64, 2017
9. Bourliere, M. et al. Future treatment of patients with HCV cirrhosis. *Liver International*; 32(Suppl 1): 113-9, Feb. 2012.
10. Brandão, A. et al. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 9(3), 2001.
11. Callefi, LA. et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in real-world patients with hepatitis C vírus genotype 1 infection in Brazil: a multicenter study. *CLINICS*;72(6):378-385, 2017.
12. Campiotto, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*; 38(1): 41-49, 2005.
13. Cassiani, S. Patient safety and the paradox in medication use. *Rev Bras Enferm*, 58(1): 95-9; jan-fev. 2005.

14. Cerqueira, E. Paraná, R. et al. Ocorrência de hepatites virais na microrregião de feira de santana, bahia. *Rev B.S.Publica*; 34(4.ind.), Jul./2011.
15. Chen, S. Morgan, T. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int. J. Med. Sci*; 3(2):47-52, 2006.
16. Codes, L. et al. Comparative Study of Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 in Salvador, Bahia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*; 7(6):409-417, 2003.
17. Cuthebert, J. Hepatitis C: Progress and Problems. *Clinical Microbiology Reviews*; 505-532. Oct, 1994.
18. Davitkov, P. et al. Treatment selection choices should not be based on benefits or costs alone: a head-to-head randomized controlled trial of antiviral drugs for hepatitis c. *PLoS One*; 11 (10): e0163945, 2016.
19. Dubuisson, J. et al. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *Journal of Hepatology*; 61(j S3–S13), 2014.
20. Farci, P. MILESTONES IN LIVER DISEASE (A commentary). *Journal of Hepatology*; 36: 582–585, 2002.
21. Ferreira, P. et al. Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*; 19(4):363–368, 2015.
22. Focaccia, R. et al. Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the Municipality of São Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. *Braz J Infect Dis*; 2(6): 269-284, Dec, 1998.
23. Fonseca, J. History of viral hepatitis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 43(3):322-330, mai-jun, 2010.
24. Fonteles, MMF. et al. Reaction caused by drugs acting in nervous system: records analysis of a farmacovigilance center in Brazil. *Rev. Psiq Clín.*; 36(4):137-44, 2009.
25. Gallotti, R. Eventos adversos – O que são? *Rev Assoc Med Bras*; 50(2): 109-26. 2004.
26. Gaetano, IN., Reau N. Hepatitis C: Management of Side Effects in the Era of Direct-Acting Antivirals. *Curr Gastroenterol Rep*; 15: 305, 2013.
27. Gedday A, et al. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Int Med*. 31;5(1):8-17. Mar, 2017.

28. Gimenez-Manzorro, A. et al. Cost-effectiveness and safety of telaprevir and boceprevir for chronic hepatitis C in real-world clinical practice. *Gastroenterol Hepatol*; 38 (10): 575-82, 2015.
29. Gray E, et al. Effectiveness of triple therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C genotype 1 infection: application of propensity score matching in a national HCV treatment registry. *BMC Health Serv Res*.19;17(1):288. Apr, 2017.
30. Gonzales-Grande, R. et al. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*; 22(4): 1421-32, Jan, 2016.
31. Hanus, JS. et al. Incidence of hepatitis C in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 48(6):665-673, Nov-Dec, 2015,
32. Hayes, C N. et al. Emerging treatments for chronic hepatitis C. *Journal of the Formosan Medical Association*;114: 204-215, 2015.
33. Hezode, C. et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*; 147(1): 132-142.e4, Jul. 2014.
34. Jang, J Y. et al. New treatments for chronic hepatitis C. *The Korean Journal of Hepatology*, 6: 263-277; 2010.
35. Kawaguchi, Y. et al. Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated Interferon α -2band Ribavirin Triple Therapy in Japanese Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1b. *Intern Med* 54: 2551-2560, 2015.
36. Kiser J. et al. Review and Management of Drug Interactions with Boceprevir and Telaprevir. *Hapatology*; 55(5), 2012.
37. Klein, F. et al. Two-Year Follow-Up Analysis of Telaprevir-Based Antiviral Triple Therapy for HCV Recurrence in Genotype 1 Infected Liver Graft Recipients as a First Step towards Modern HCV Therapy. *Hepat Res Treat*; 8325467, 2016.
38. Kohli A. et al. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*; 312:631–640, 2014.
39. Kretzer IF. et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: silent epidemic--data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *The Scientific World Journal*: 827849, 2014.
40. Kubota, k. et al. Análise da assistência à saúde aos pacientes com hepatites virais B e C no estado do Amapá. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*; 35(4):597-605, 2014.
41. López-Sepúlveda, R. et al. Seguridad de boceprevir y telaprevir en la práctica clínica habitua. *Farm Hosp.*,38(1):44-49; 2014.

42. Lozano, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380: 2095–128; 2012.
43. Maasoumy, B. Port, K. Markova, AA. et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PloS one* 8: e55285, 2013.
44. Mangia A, et al. Efficacy and safety profile of boceprevir- or telaprevir-based triple therapy or dual peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C: the real-world PegBase observational study. *Ann Gastroenterol.* 30(3):327-343; Mar, 2017.
45. Manns, M. et al. Phase III results of Boceprevir in treatment naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Liver International*, Nov, 2012.
46. Marrero-Álvares, P. et al. Estudio de utilización de boceprevir y telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Farm Hosp.*38(1):30-37, 2014.
47. Martins, T. et al. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras*; 57(1):107-112,2011.
48. Miotto N, et al. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. *Braz J Med Biol Res.* 23;49(7). Jun, 2016.
49. Morais-de-Jesus, M. et al. Hepatitis C Virus Infection as a Traumatic Experience. *Plos One*, 9(10). Oct, 2014.
50. Noblat, ACB. et al. Prevalence of hospital admission due to adverse drug reaction in Salvador, Bahia. *Rev Assoc Med Bras*, 57(1):42-45; 2011.
51. Paim, J. Travassos, C. Almeida, C. Bahia, L. et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*; 377: 1778-1797, 2011.
52. Paraná, R. et al. Acute Sporadic Non-A, Non-B Hepatitis in Northeastern Brazil: Etiology and Natural History. *Hepatology*, July 1999.
53. Paraná, R. et al. HCV infection in northeastern brazil: unexpected high prevalence of genotype 3a and absence of African genotypes. *Arq Gastroenterol*; 37(4), out.-dez. 2000.
54. Pelluz, C. et al. Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica. *Farmacia Hospitalaria*; 37(6):489-493, 2013.
55. Rasi, M. et al. "Fighting an uphill battle": experience with the HCV triple therapy: a qualitative thematic analysis. *BMC Infect Dis*; 14: 507. Sep, 2014.

56. Salimur, R. Hepatitis C: A new future everyday. *Bangladesh J Medicine*. 27 : 74-77; 2016.
57. Salmerón, J. et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in clinical practice: Hepatitis C virus patients with advanced fibrosis. *Gastroenterol*, 14; 21(30): 9163-9174; Aug, 2015.
58. Schaefer, E. Chung, R. Anti-Hepatitis C Virus Drugs in Development. *Gastroenterology*, 142:1340-1350; 2012.
59. Senín A, et al. Aplastic Anemia and Severe Myelosuppression with Boceprevir or Simeprevir-Containing Hepatitis C Virus Treatment. *Ann Hepatol*.16(2):312-317; Mar-Apr, 2017.
60. Setter-Jr. H, et al. Telaprevir, boceprevir, filgrastim e alfaepoetina para o tratamento da hepatite C. *Annals of Hepatology*; 16 (5): 727-733, Set-Oct 2017.
61. Silva, L K. et al. Prevalence of hepatitis C virus in urban and rural populations of Northeast Brazil – pilot study. *Arq Gastroenterol*, 32: 168-71; 1995.
62. Silva, L K. et al. HEPATITIS C VIRUS GENOTYPES IN A NORTHEASTERN AREA OF BRAZIL. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 62(2): 257–260, 2000
63. Silva, L.K. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and HCV genotypes among hemophiliacs in the State of Bahia, Northeastern Brazil: analysis of serological and virological parameters. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine* 38(6):496-502, nov-dez, 2005.
64. Silva, L.J. et al. Outcomes of viral hepatitis c treatment in the central ambulatory of universidade de caxias do sul. *ACM. Arquivos catarinenses de medicina*. jan-mar; 44(1): 27-34; 2015.
65. Souza, T. et al. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*; 35(4):519-532, 2014
66. Spindelboeck W, et al. Triple Therapy with First Generation Protease Inhibitors for Hepatitis C Markedly Impairs Function of Neutrophil Granulocytes.. *PLoS One*. 3;11(3):e0150299. Mar, 2016.
67. Stahmeyer JT, et al. Outcomes and Costs of Treating Hepatitis C Patients in the Era of First Generation Protease Inhibitors - Results from the PAN Study. *PLoS One*. 28;11(7):e0159976. Jul, 2016.
68. Strauss, E. Hepatitis C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34(1):69-82, jan-fev, 2001.
69. Velosa, J. Boceprevir e Telaprevir: na Rota da Cura da Hepatite C. *J Port Gastreterol.*; Lisboa, 18(4), jul. 2011.

70. Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet* 377: 2042-2053, 2011.
71. Wilby, K. et al. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol*; 26(4); April, 2012.
72. Zarife, M.A. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in north-eastern Brazil: a population-based study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100, 663—668; 2006.
73. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP, 2016. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>.
74. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Medidas para ampliar qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Informes Técnicos Institucionais. *Rev Saúde Pública*, 37(6):821-4; 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v37n6/18030.pdf>.
75. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Manual do Usuário. Notivisa – Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária. Anexo 3. Formulário para Notificação de Eventos Adversos à Medicamento – Profissional da Saúde. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/manual/ea_medicamento_profissional.pdf.
76. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 01. Distrito Federal – DF, 2012. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Boceprevir_Telaprevir_final.pdf.
77. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Telaprevir, boceprevir, filgrastim e alfaepoetina para o tratamento da hepatite C. Relatório de Recomendação, nº 222. Maio/2016. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Boceprevir_Telaprevir_final.pdf.
78. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília – DF, 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfecoes.pdf.
79. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais Ano III - nº 1. Brasília – DF, 2012. Disponível em:

http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_epidemiol_gico_hepatites_virais_2012_ve_12026.pdf

80. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Suplemento 1 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções. Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Brasília – DF, 2013. Em: http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2011/07/suplemento_1_protocolo_hep_c.pdf
81. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>
82. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais Ano V - nº 01. Brasília – DF, 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2016/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais>.
83. Ministério de Estado da Saúde (Brasil). Secretaria de políticas de saúde. Coordenação nacional de DST e Aids. Política Nacional de DST e Aids: princípios e diretrizes / Coordenação Nacional de DST e Aids. 1. ed. _ Brasília: Ministério da Saúde, 1999.
84. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Programa Nacional de Hepatites Virais: avaliação da assistência as hepatites virais no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Programa Nacional de Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
85. Ministério de Estado da Saúde (Brasil). PORTARIA Nº 529, DE 1º DE ABRIL DE 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Alexandre Rocha Santos Padilha, 2013.
86. Ministério de Estado da Saúde (Brasil). PORTARIA Nº 2080, DE 31 DE OUTUBRO DE 2003. Institui o Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais. providências. Humberto Campos, 2003.
87. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS : como se envolver [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

88. Organização Mundial da Saúde – OMS. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação / Organização Mundial da Saúde. Brasília: OPAS/OMS, 2004
89. Organización Mundial de la Salud – OMS. Hepatite C – Nota descriptiva. Abril de 2017. Disponível em : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
90. Organização Pan- Americana da Saúde - OPAS. Dia Mundial da Hepatite 2016: "Conheça a hepatite e aja agora". http://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=334%3Adia-mundial-da-hepatite-2016&Itemid=183&lang=pt. Acesso em 19/10/2016.
91. Sociedade Brasileira de Hepatologia - SBH. Consenso sobre Hepatite C Crônica. 2014. Disponível em: <http://sbhepatologia.org.br/pdf/consenso-sobre-hepatite-cronica.pdf>. Acesso em 21/10/2016.
92. World Health Organization - WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public, 2012. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js19132en/>
93. World Health Organization - WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. The Importance of Pharmacovigilance.(Safety monitoring of medicinal products), 2002. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>
94. World Health Organization - WHO. Guidelines for the Screening, Care And Treatment Of Persons With Hepatitis C Infection. April 2014.
95. World Health Organization. Hepatitis C fact sheet. Update July 2016. Geneva. Disponível em: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>). Acesso em 19/10/2016
96. World Health Organization - WHO. Global hepatitis report, 2017. ISBN 978-92-4-156545-5. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitisreport2017/en/>

ANEXO A

FICHA DE COLETA

NÚMERO DA FICHA: SSA _____

PRONTUÁRIO: _____

DADOS INICIAIS

Nome: _____

Contatos: _____

Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____ Município: _____

Escolaridade: () Analfabeto () 1º grau incompleto () 1º grau completo

() 2º grau incompleto () 2º grau completo () Superior () Não informado

Gênero: () Feminino () Masculino () não informado

Cor: () Branca () Amarela () Parda () Negro () Indígena () Não informado

DADOS INICIAIS

Peso inicial: _____ Peso final: _____ Altura: _____

PROFISSÃO

Profissão: _____ Ativo: () não () sim () não informado

TERAPIA PRESCRITA

MEDICAMENTO:

() BOCEPREVIR ou () TELAPREVIR + () PEG Inf A ou () PEG Inf B

VIA DE ACESSO:

() Componente especializado () Ação Judicial () Sub-comitê

INSTITUIÇÃO DE ORIGEM:

() SUS () Particular (Plano de saúde? _____)

() HUPES () SEMAE () CEDAP () outro _____

Médico responsável: _____ CRM: _____

INÍCIO O TRATAMENTO

Início do Tratamento: ___/___/___ Lead in: () Não () Sim (_____)

Término do Tratamento: ___/___/___ Resultado: (_____)

Total de semanas de tratamento: _____ Total de semanas do uso do IP: _____

HÁBITOS

Relato do uso de álcool pré-tratamento: () não () sim () não informado

Relato do uso de fumo pré-tratamento: () não () sim () não informado

TRATAMENTO PRÉVIO

Já fez tratamento para Hepatite C anteriormente? () não () sim () não informado (NI)

Ano? _____ Teve resposta ao tratamento prévio? () não () sim () NI

Tipo de resposta:

() Recidivante () Resp. parcial () Resp. nulo () Breakthrough () NI

OUTROS

PCR pré-tratamento: Carga Viral Inicial: _____ Log: _____ () NI

Transplantado: () não () sim () não informado (NI)

COMORBIDADES

() HIV () HBV () DM () HAS () Obesidade () Dislipidemia () Esteatose hepática. Outra: _____

Cirrótico*? () não () sim () NI (*Indivíduos F4 demonstrado por biópsia e/ou com cirrose clínica)

Cirrose definida pela clínica? () não () sim

Sinais de Cirrose:

() variz de esôfago () ascite () esplenomegalia () não informado

Faz uso de outros medicamentos durante o tratamento?

() sim () não () não informado (Qual? _____)

Já apresentou alguma vez reações alérgicas a algum tipo de medicamento?

() sim () não () não informado (Qual? _____)

GRAU DA DOENÇA

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

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

Genótipo: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () NI

() Fibro Scan Data ___/___/___ Resultado: ___Kpa

MELD: Creatinina pré: _____ Bilirruína total pré: _____ INR pré: _____

DESFECHOS

Suspensão por RAM: () não () sim () NI

Qual RAM? () Anemia () Neutropenia () Plaquetopenia () Reações cutâneas

() Outra(_____) NI (9)

Suspensão por PCR: () Regra de parada () Breakthrough () Recidiva

*Regra de parada: de acordo com o protocolo. *Recidiva: RNA detectado após 3 meses

*Breakthrough: os primeiros RNA estão não detectado, mas voltam a ser detectado posteriormente durante o tratamento.

Abandono: () não () sim () NI

Recidiva: () não () sim () NI

Com resposta no final: () não () sim () NI

Com RVS (24 sem após término): () não () sim () NI

Óbito devido a complicações da doença ou tratamento: () não () sim () NI

Óbito por outras causas (Qual? _____)

EVENTO ADVERSO DURANTE TRATAMENTO

Anemia: () não () sim () NI

Neutropenia: () não () sim () NI

Plaquetopenia: () não () sim () NI

Reação Cutânea: () não () sim () NI

Náuseas e/ou Vômito: () não () sim () NI

Diarréia: () não () sim () NI

Alteração de humor (depressão/ irritabilidade): () não () sim () NI

Reações anorretais: () não () sim () NI

Outra (Qual? _____)

INTERVENÇÕES

Uso de Filgrastima: () não () sim () NI (n° total de ampolas usadas _____)

Uso de Eritropoetina: () não () sim () NI (n° total de ampolas usadas _____)


Redução da dose de Ribavirina: () não () sim () NI

Redução da dose de Interferon: () não () sim () NI

Transusão: () não () sim () NI

Hospitalização: () não () sim () NI (n° total de hospitalizações _____)

ANEXO B

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA - HUPES	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	

DADOS DA EMENDA

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

Pesquisador: Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 27185514.3.2004.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.484.594

Apresentação do Projeto:

Trata-se de respostas a pendências elencadas em parecer prévio. Vide Parecer: 1.407.260 emitido em 12/02/2016.

Objetivo da Pesquisa:

Vide Parecer: 1.407.260 emitido em 12/02/2016.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide Parecer: 1.407.260 emitido em 12/02/2016.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide Parecer: 1.407.260 emitido em 12/02/2016.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide Parecer: 1.407.260 emitido em 12/02/2016.

Recomendações:

Vide Parecer: 1.407.260 emitido em 12/02/2016.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram identificados no parecer 1.407.260/2016 as seguintes pendências:

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar		
Estado: Bahia	Cidade: Salvador	CEP: 40.110-080
UF: BA	Município: SALVADOR	
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140	E-mail: cep.hupes@gmail.com



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.434.594

1) Inserir no TCLE os contatos do pesquisador local e do CEP local. PENDENCIA RESOLVIDA, pois foi apresentado TCLE com os contatos requeridos;

2) Apresenta uma carta de aceite do Ambulatório de Hepatologia do COM-HUPES, assinada pelo prof. Dr. Raymundo Paraná, em data não especificada. PENDENCIA RESOLVIDA, pois foi apresentado carta com data.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço:	Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	CEP:	40.110-060
Bairro:	Caneta		
UF:	BA	Município:	SALVADOR
Telefone:	(71)3283-8043	Fax:	(71)3283-8140
		E-mail:	cep.hupes@gmail.com

Página 02 de 04

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.494.994

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_559896E2.pdf	24/03/2016 15:54:41		Aceito
Outros	aceite.pdf	24/03/2016 15:52:55	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Outros	tcle.doc	24/03/2016 15:52:21	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	03/12/2015 11:50:01	Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat	Aceito
Folha de Rosto	Correcao.pdf	24/03/2015 13:47:33		Aceito
Outros	Folha de rosto_com data.jpg	25/04/2014 08:53:45		Aceito
Outros	Carta_Pelotas.jpg	25/04/2014 08:33:22		Aceito
Outros	carta de aceite_POA.jpg	25/04/2014 08:31:58		Aceito
Outros	Carta Aceite Ribeirao.pdf	25/04/2014 08:31:38		Aceito
Outros	Carta Aceite Centro Bahia.pdf	25/04/2014 08:31:05		Aceito
Outros	RESPOSTA_CEPSH.pdf	25/04/2014 08:30:44		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2014_465.doc	25/04/2014 08:29:46		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Hepatitis_Edital_ATS2013_Mara niRochaFarias.pdf	25/02/2014 11:54:04		Aceito
Outros	image2014-02-25-110234-3.JPG	25/02/2014 11:49:07		Aceito
Declaração de Pesquisadores	doc_ma.JPG	25/02/2014 11:48:16		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: csp.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Protocolo: 1.494.004

SALVADOR, 08 de Abril de 2016

Assinado por:
REGINA SANTOS
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Castelo CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-5140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

Página 04 de 04

APÊNDICE – ARTIGO EM PORTUGUÊS

AVALIAÇÃO DA TERAPIA TRIPLA PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA UTILIZANDO BOCEPREVIR E TELAPREVIR

Jane Meire Magalhães Carneiro*, Raymundo Paraná Ferreira Filho**, Lúcia Araújo Costa Beisl Noblat ***

*Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

** Professor Doutor Associado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia e Coordenador do Serviço de Gastro- Hepatologia do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos, BA, Brasil.

*** Professora Doutora Associada à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia e Gerente de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, BA, Brasil.

RESUMO

Introdução e Objetivo. Este estudo relata a experiência com o uso de Telaprevir e Boceprevir para tratamento da hepatite C crônica em um centro de referência da Bahia/ Brasil. O objetivo do estudo é demonstrar a efetividade do tratamento com a terapia tripla, descrever a frequência de eventos adversos ocorridos durante o uso e os fatores associados. **Materiais e Métodos.** Os pacientes com prescrição de Telaprevir ou Boceprevir foram identificados em um serviço de dispensação e selecionados aqueles acompanhados em um ambulatório de hepatologia de um hospital universitário. A efetividade terapêutica foi verificada pela resposta virológica sustentada (RVS) e os eventos adversos identificados nos relatos registrados a cada consulta médica ocorrida. Todos os dados foram analisados de forma descritiva e a razão de prevalência foi a medida de associação. **Resultados.** Do total de 305 pacientes que utilizaram boceprevir ou telaprevir foram selecionados 184 que eram acompanhados pelo ambulatório de hepatologia. A RVS por intenção de tratar foi de 44,9% com Telaprevir e 40% com Boceprevir. A frequência de eventos adversos foi elevada e motivou a interrupção da terapia de 13,2% pacientes quando usado Telaprevir e de 7,5% no uso de Boceprevir. As suspeitas de reação adversa grave apresentaram associação principalmente com a idade superior a 60 anos e o sexo feminino. **Conclusões:** Os resultados sobre o uso destes medicamentos demonstram que eles apresentavam efetividade muito inferior à apresentada nos estudos de incorporação, além de baixa segurança. Desta forma se faz necessário melhores procedimentos de análise na incorporação de novas tecnologias.

Palavras chave: Inibidores de Proteases, Hepatite C crônica, Efetividade do tratamento.

INTRODUÇÃO

As hepatites virais afetam cerca de 424 milhões de pessoas no mundo, e aproximadamente 1,4 milhões morrem a cada ano por complicações resultantes da infecção, como cirrose, insuficiência hepática e hepatocarcinoma, uma importante indicação de transplante hepático em adultos.^{1,2,3} A prevalência do Vírus da Hepatite C (HCV) é muito variada em todo o mundo e nas diferentes regiões do território

brasileiro, o que reflete as diferentes características epidemiológicas da população e as diferentes metodologias utilizadas nas estimativas.^{4,5,6} O estado da Bahia apresenta prevalência estimada de 1,7%.^{4,5,7}

O principal objetivo do tratamento da hepatite C é eliminar a infecção pelo HCV e prevenir as complicações da doença.^{8,9} Inicialmente o tratamento era realizado com os medicamentos interferon (INF), Ribavirina (RBV) e peginterferon (PEG-INF).¹⁰ O boceprevir (BOC) e o telaprevir (TVR) foram os primeiros antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C incluídos na terapia.⁸ Estes foram registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2011, o Comitê Nacional para a Incorporação de Tecnologia (CONITEC) aprovou sua incorporação ao arsenal terapêutico do Sistema Único de Saúde (SUS) em 2012 e o tratamento foi iniciado em 2013 com novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado pelo Ministério da Saúde, com promessas de maior eficácia terapêutica quando associados à terapia dupla com PEG-INF e RBV.^{11,12,13}

No entanto, esse avanço elevou a quantidade de eventos adversos que já envolvia o esquema tradicional de tratamento, gerando efeitos adversos hematológicos, dermatológicos e gastrointestinais que requeriam monitoramento cuidadoso e intervenções específicas para auxiliar a conclusão da terapia e atingir a resposta ao tratamento.^{14,15,16,17} Os dados sobre eficácia terapêutica e o perfil de segurança dos IP usados na incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) foram estabelecidos com base em poucos ensaios clínicos randomizados existentes.^{11,12} Havia pouca experiência sobre os efeitos desta terapia no período da incorporação, e dois anos após o início do uso foi publicado um novo PCDT com medicamentos mais eficazes e seguros, o que justificou a interrupção e exclusão do uso de boceprevir e telaprevir na prática clínica, aliado às complicações ocorridas durante o tratamento.^{18,19,20} No Brasil há poucas evidências científicas disponíveis sobre o uso do Boceprevir e Telaprevir e não há publicações sobre o tema na Bahia^{8,16,21,22}

O objetivo principal deste estudo é demonstrar a efetividade terapêutica e a frequência de eventos adversos relacionados ao uso dos inibidores de protease, Telaprevir e Boceprevir, em pacientes com hepatite C crônica acompanhados em um ambulatório de referência no município de Salvador, Bahia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os pacientes que iniciaram terapia tripla no centro dispensador de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) na Bahia com uso de telaprevir e boceprevir até março de 2015 foram identificados de forma retrospectiva, utilizando os registros arquivados neste centro. Destes foram selecionados os pacientes acompanhados em um ambulatório de hepatologia de um hospital universitário da cidade de Salvador na Bahia. No ambulatório de hepatologia ocorria o atendimento médico durante todo o tratamento e no serviço de farmácia do CEAF eram dispensados e administrados os medicamentos do tratamento, além de prestados os cuidados farmacêuticos.

As fontes de dados foram os registros localizados na farmácia do CEAF e no serviço de arquivo médico do hospital universitário e o banco de dados do laboratório de infectologia deste hospital. A coleta foi realizada utilizando questionário semiestruturado. O período foi definido para possibilitar avaliação da RVS, definida somente seis meses após encerramento da terapia.

Os desfechos finais considerados para o tratamento foram: resposta virológica (RV), quando a carga viral era indetectável no final do tratamento; resposta virológica sustentada (RVS), quando a carga viral se mantinha indetectável após 24 semanas do fim do tratamento; nulo de resposta, quando a carga viral não reduzia durante o tratamento ou era detectável no final da terapia.^{11,12,13}

Os eventos adversos que motivaram a suspensão do tratamento foram agrupados de acordo com a classificação de órgãos e sistemas em eventos hematológicos (anemia, neutropenia, trombocitopenia, hemorragia e trombose), eventos cutâneos (rush, prurido e alterações na pele), eventos hepáticos (descompensação da cirrose ou desequilíbrio hepático), eventos renais (disfunção renal), eventos psiquiátricos (alterações do humor ou outros distúrbios psiquiátricos) ou outros eventos (infecções, neuropatia periférica, dores intensas e queda do estado geral).

A suspeita de reação adversa moderada foi considerada quando os pacientes interromperam o tratamento devido ocorrência de algum evento adverso ou usaram algum medicamento para tratamento do evento. A suspeita de reação adversa grave foi considerada quando os pacientes necessitaram de hospitalização ou transfusão durante o tratamento. E as fatais foram consideradas nas situações de óbito durante o tratamento.^{23,24}

Para avaliação dos fatores associados à suspeita de RAM grave foram consideradas as variáveis: idade, comorbidades, uso de outros medicamentos, história de alergia prévia a medicamentos, e o uso de álcool e fumo ao iniciar tratamento. Na avaliação dos fatores relacionados à RVS foram consideradas as variáveis: idade, gênero, realização de tratamento prévio, resposta a este tratamento prévio e a existência de cirrose ou outras comorbidades, carga viral prévia e comprometimento hepático (grau de fibrose e inflamação da escala Metavir).

Os dados foram agrupados utilizando um banco construído em planilhas do programa da Microsoft Office Excel e as análises conduzidas no software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) 20.0. A análise foi descritiva, utilizando as frequências absoluta e relativa dos dados, além da Razão de Prevalência (RP) como medida de associação entre os fatores e o desfecho.

A razão de prevalência consiste no quociente entre a prevalência dos casos expostos e a prevalência nos casos não expostos e quanto maior o valor encontrado entre as associações maior a possibilidade da existência do fator de risco estar relacionado à ocorrência do evento. A medida relativa com valor maior a 1 sugere que a exposição ao fator analisado pode ser associada à apresentação de resposta ao tratamento.

Este estudo faz parte de um projeto multicêntrico ocorrido em Florianópolis, Ribeirão Preto, Salvador, Pelotas e Porto Alegre. O projeto multicêntrico foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE: 27185514.3.1001.0121) e do Hospital Universitário Professor Edgard Santos – HUPES – UFBA (1.484.594).

RESULTADOS

Para participação neste estudo foram selecionados 184 (60,3%) pacientes que eram assistidos pelo ambulatório de hepatologia do Hospital Universitário, de um total de 305 pacientes que utilizaram Boceprevir (23,6%) ou Telaprevir (76,4%) para tratamento da hepatite C na cidade de Salvador, Bahia, no período avaliado. Os pacientes selecionados se dividiam em 144 (78,3%) que iniciaram terapia tripla com Telaprevir e 40 (21,7%) com Boceprevir.

Para todo o grupo de pacientes a idade média encontrada foi de 56 anos, mas muitos tinham idade superior a 60 anos (38%), sendo mais numerosos no grupo que usou Boceprevir (50%). Houve predominância do gênero masculino (70%). Não

havia registros para coleta de informação sobre a raça ou etnia. A maioria dos pacientes (58,7%) residia na cidade de Salvador e os demais eram procedentes de alguma outra cidade da Bahia. Muitos registros não tinham informação sobre o grau de escolaridade do paciente (47,3%) e sobre a atividade profissional desenvolvida (47,3%). Alguns pacientes tiveram acesso ao tratamento via demanda judicial (8,1%). Na **tabela 1** são apresentadas as características demográficas dos pacientes.

TABELA 1 – Características dos pacientes do estudo (n=184)

VARIÁVEL		TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
		n	%	N	%
		144	78,3	40	21,7
FAIXA ETÁRIA:	IDOSOS (≥ 60 anos):	50	34,7	20	50,0
SEXO:	MASCULINO	84	58,3	28	70,0
	FEMININO	60	41,7	12	30,0
PROCEDÊNCIA DA CAPITAL	SALVADOR	85	59,0	23	57,5
	NÃO INFORMADO	5	3,5	0	-
ESCOLARIDADE:	ANALFABETO	1	0,7	0	-
	1º GRAU INCOMPLETO	17	11,8	3	7,5
	1º GRAU COMPLETO	6	4,17	3	7,5
	2º GRAU INCOMPLETO	23	16,0	7	17,5
	2º GRAU COMPLETO	22	15,3	3	7,5
	SUPERIOR	8	5,6	4	10,0
	NÃO INFORMADO	67	46,5	20	50,0
PROFISSIONAL ATIVO (se manteve trabalhando)		50	34,7	14	35,0
	NÃO INFORMADO	71	49,3	16	40,0
VIA DE ACESSO AO TRATAMENTO					
	CEAF	132	91,7	30	75,0
	JUDICIAL	10	6,9	5	12,5
	NÃO INFORMADO	2	1,4	5	12,5
VIA DE ACESSO A EXAMES MÉDICOS					
	HUPES	81	56,2	21	52,5
	SUS	92	63,9	26	65,0
	PARTICULAR	59	41,0	15	37,5
	PLANO DE SAÚDE	40	27,8	12	30,0

CEAF = Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

HUPES = Hospital Universitário Professor Edgard Santos

SUS = Sistema Único de Saúde

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

As características clínicas que os pacientes envolvidos no estudo apresentavam ao iniciar a terapia estão descritas na **tabela 2**.

TABELA 2 – Dados clínicos iniciais da população em tratamento com boceprevir ou telaprevir.

VARIÁVEL		TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
		n	%	N	%
NÚMERO DE PACIENTES (N = 184)		144	78,3	40	21,7
TRATAMENTO PRÉVIO:	SIM	79	54,9	25	62,5
	NÃO INFORMADO	10	6,9	6	1,5
RESPOSTA AO TRATAMENTO PRÉVIO:					
	RESPONDEDOR/ RECIDIVANTE	40	27,8	12	30,0
	PARCIAL	2	1,4	0	-
	NULO	36	25,0	10	25,0
	NÃO INFORMADO	66	45,8	18	45,0
COMORBIDADE:	DIABETES	24	16,7	8	20,0
	HIPERTENSÃO	50	34,7	12	30,0
	DISLIPIDEMIA	2	1,4	1	2,5
	ESTEATOSE	10	6,9	3	7,5
CIRROSE:	SIM	58	40,3	10	25,0
	NÃO INFORMADO	4	2,8	2	5,0
OBESIDADE:	IMC \geq 30	24	16,7	5	12,5
	NÃO INFORMADO	21	14,6	8	20,0
USO DE ÁLCOOL:	SIM	15	10,4	4	10,0
	NÃO INFORMADO	10	6,9	4	10,0
USO DE FUMO:	SIM	21	14,6	7	17,5
	NÃO INFORMADO	8	5,5	1	2,5
CARGA VIRAL INICIAL:	\leq 400.000 UI/ml	29	20,1	9	22,5
	\geq 800.000 UI/ml	83	57,6	24	60,0
	NÃO INFORMADO	7	4,9	1	2,5
ESCORE METAVIR:	FIBROSE F1	0	-	2	5,0
	FIBROSE F2	28	19,4	10	25,0
	FIBROSE F3	68	47,2	14	35,0
	FIBROSE F4	35	24,3	8	20,0
	NÃO INFORMADO	13	9,0	6	15,0
	ATIVIDADE A0	26	18,0	7	17,5
	ATIVIDADE A1	47	32,6	15	37,5
	ATIVIDADE A2	27	18,7	7	17,5
	ATIVIDADE A3	7	4,9	0	-
	NÃO INFORMADO	37	25,7	11	27,5

IMC = Índice de massa corporal

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

A maioria dos pacientes incluídos no estudo era experimentado, ou seja, já havia utilizado algum tratamento antes (56,5%) e 50% destes pacientes apresentaram resposta virológica a este tratamento anterior na época, mas recidivaram posteriormente. Além da infecção pelo HCV, muitos pacientes relataram

ter outra patologia concomitante (69%). Apenas um paciente em todo o grupo apresentava coinfeção pelo vírus da hepatite B (HBV) e somente dois eram coinfectados por HIV, número muito reduzido para analisar a correlação com o HCV. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com base nos dados de peso e altura registrados no início do tratamento, sendo que 15,8% não possuíam estes dados e também 15,8% tiveram IMC maior ou igual a 30kg/m², valores definidos como obesidade segundo as diretrizes brasileiras de obesidade.²⁵

Os casos dos pacientes que tiveram acesso à terapia por meio de ação judicial em sua maioria ocorreram em 2013 (14/ 93,3%), com um caso ocorrendo em 2012. Os pacientes deste grupo tiveram atendimento inicial para solicitação da terapia apenas no SUS. A maioria já havia realizado tratamento anteriormente (11/ 73,3%) e também eram pacientes que apresentavam características de carga viral elevada > 800.000UI/ml (7/46,7%), presença de comorbidade (9/ 60%) e ausência de cirrose (8/ 53,3%).

O desfecho clínico de resposta virológica sustentada (RVS) foi observado tanto em situações de conclusão do tratamento quanto em situações de interrupção da terapia por abandono ou evento adverso. Em algumas situações o paciente interrompia o tratamento antes do prazo estabelecido de 24 ou 48 semanas, devido intolerância aos eventos ou por abandono, mas já com carga viral negativa, considerado respondedor à terapia. Um total de 119 (64,7%) pacientes concluiu tratamento para hepatite C com IP apresentando resposta virológica, ou seja, HCV-RNA indetectável. No entanto, apenas 80 (43,5%) pacientes mantiveram resposta virológica sustentada (RVS). Na **figura 1** é possível observar os dados referentes aos desfechos da terapia nos grupos que utilizaram Telaprevir e nos grupos de Boceprevir.

De todos os pacientes em tratamento, 39 (21,2%) tiveram que interromper terapia, devido uma falha na resposta terapêutica. Estes casos englobam os pacientes que apresentaram uma queda da carga viral até a semana 12 de tratamento, mas chegando ao final do tratamento detectável (7 casos, 3,6%), ou não apresentaram queda da carga viral (32 casos, 17,4%). Um total de 7 pacientes (3,8%) foram considerados como abandono de terapia, pois não retornou para receber medicamentos e nos prontuários arquivados no Complexo Hupes não havia registro de continuação de acompanhamento, mas foi possível resgatar resultados de exames dos mesmos após as 24 semanas da interrupção do tratamento.

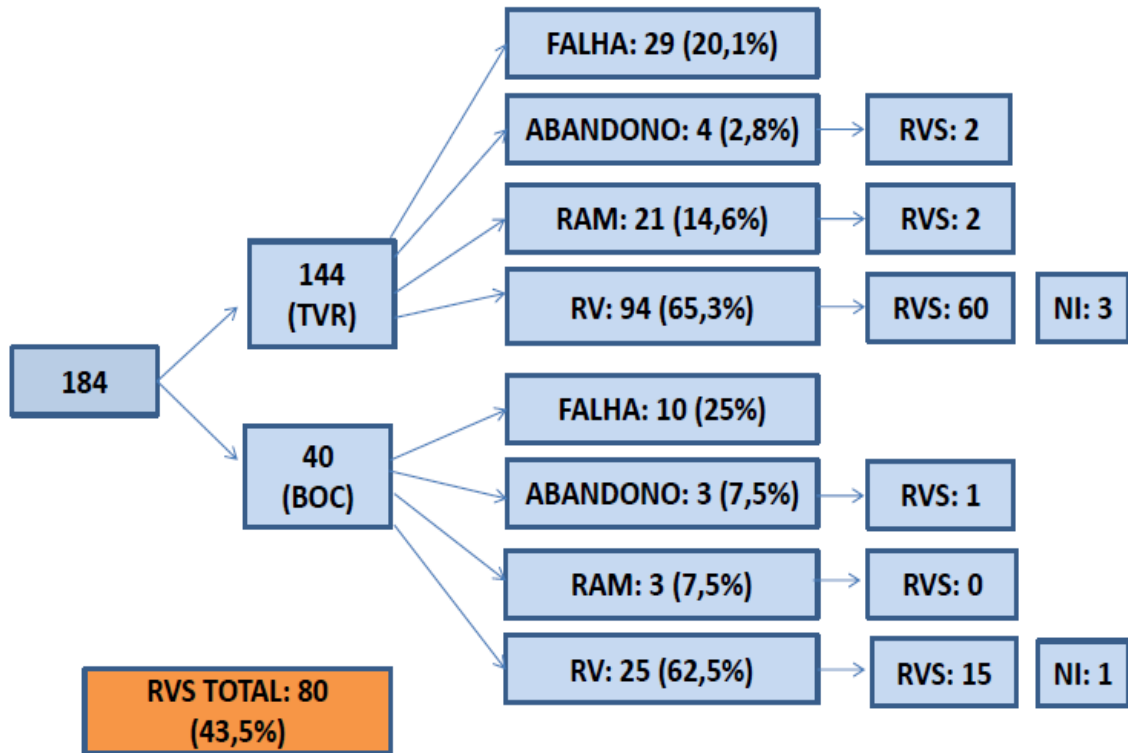


Figura 1: Fluxograma sobre os desfechos da terapia com Telaprevir e Boceprevir.

Para 24 pacientes (13%) houve interrupção da terapia devido algum tipo de intolerância ou evento adverso que não foi possível controlar. Estes eventos foram subdivididos segundo órgãos e sistemas acometidos e classificados em reações de tipo hematológicas, cutâneas, hepáticas, renais, psiquiáticas e outras, quando não se enquadravam em alguma das características citadas. As reações classificadas como hepáticas não puderam ser diferenciadas como correlacionadas ou não à doença, devido impossibilidade de validação das suspeitas de reações ocorridas.

Muitos eventos adversos motivaram o uso de alguma intervenção para controle. Houve necessidade de aplicar métodos diferentes de intervenção em um mesmo paciente para alguns casos. Na **tabela 3** estão descritos os eventos adversos ocorridos conforme classificação estabelecida no estudo e os desfechos quanto às intervenções utilizadas.

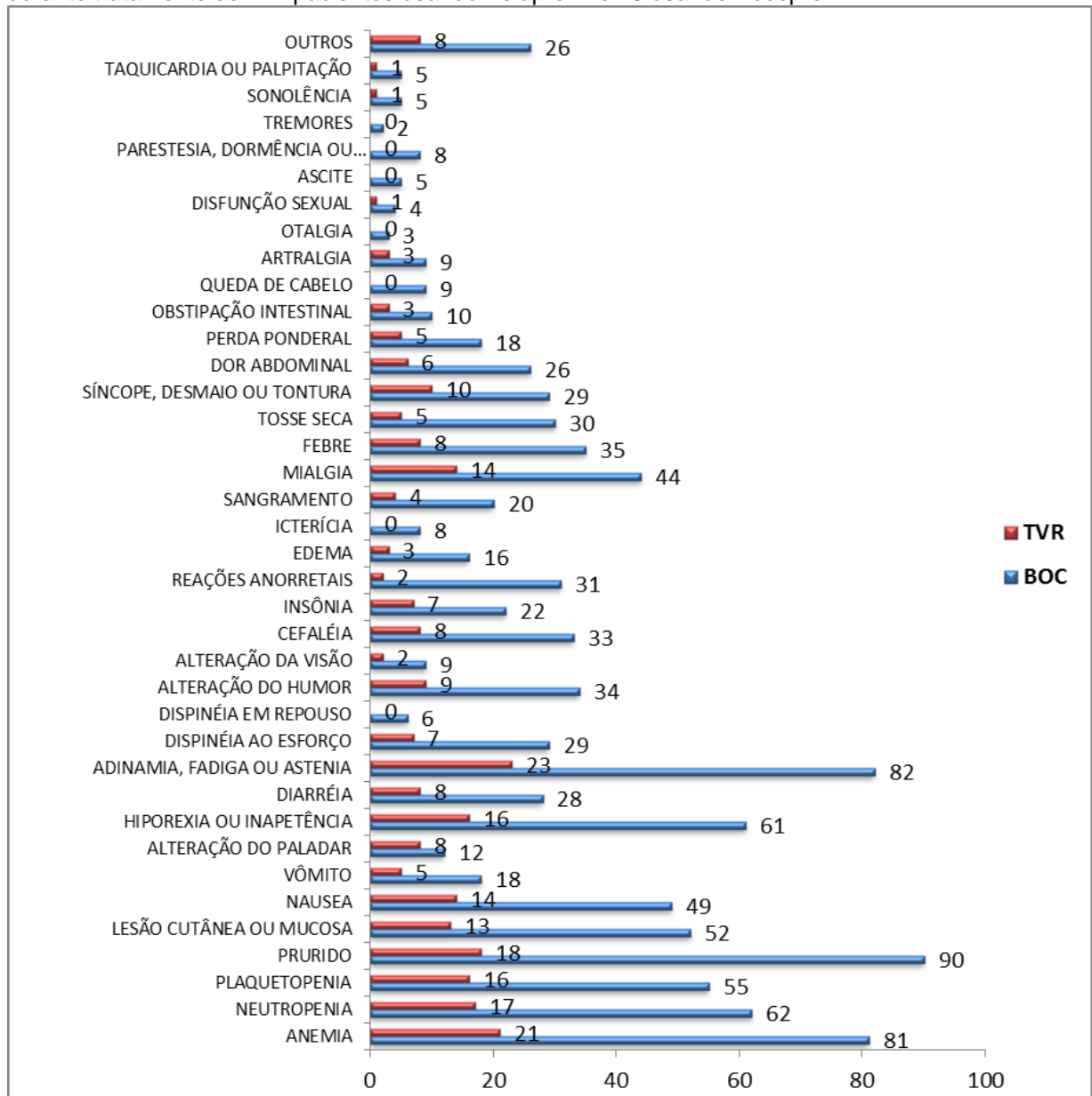
TABELA 3 – Classificação dos eventos adversos ocorridos e manejo destes eventos:

VARIÁVEL	TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
	n (NI)	%	n (NI)	%
NÚMERO DE PACIENTES (N = 184)	144	78,3	40	21,7
OCORRÊNCIA DE SUSPEITA DE RAM:				
SUSPEITA DE RAM MODERADA	91	63,2	24	60,0
SUSPEITA DE RAM GRAVE	14	9,7	3	7,5
SUSPEITA DE RAM FATAL	3	2,1	1	2,5
EVENTO ADVERSO NA INTERRUPTÃO:				
	(n=21)	%	(n=3)	%
HEMATOLÓGICO	5	23,8	0	-
CUTÂNEO	2	9,5	1	33,3
HEPÁTICO	9	42,9	0	-
RENAL	2	9,5	0	-
PSIQUIÁTRICO	0	-	1	33,3
OUTROS	7	33,3	2	66,6
INTERVENÇÕES:				
REGISTRO DE USO DE FILGASTRIMA	47	32,6	14	35,0
SEM INFORMAÇÃO	2	1,4	0	-
REGISTRO DE USO DE ERITROPOETINA	53	36,8	14	35,0
SEM INFORMAÇÃO	2	1,4	0	-
REDUÇÃO DA DOSE DE RIBAVIRINA	27	18,8	6	15,0
SEM INFORMAÇÃO	8	5,6	1	2,5
REDUÇÃO DA DOSE DE INTERFERON	9	6,3	1	2,5
SEM INFORMAÇÃO	10	6,9	1	2,5
RELATO DE REALIZAÇÃO DE TRANSFUÇÃO	4	2,8	0	-
SEM INFORMAÇÃO	13	9,0	2	5,0
RELATO OCORRÊNCIA DE HOSPITALIZAÇÃO	14	9,7	3	7,5
SEM INFORMAÇÃO	11	7,6	2	5,0

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

Ocorreram diferentes eventos adversos durante a terapia para cada um dos pacientes, muitos destes não motivaram a interrupção do tratamento e podem ter ocorrido em decorrência do tratamento ou da patologia. A maioria dos pacientes relatou a ocorrência de mais de um dos eventos adversos descritos e não havia referência sobre notificação destes eventos à ANVISA ou ao setor de farmacovigilância existente no hospital. A **figura 2** demonstra os eventos adversos mais frequentes relatados pelos pacientes durante o tratamento com Telaprevir ou Boceprevir.

FIGURA 2 – Número de casos de cada um dos eventos adversos mais frequentemente relatados durante tratamento de 144 pacientes usando Telaprevir e 40 usando Boceprevir.



BOC = Boceprevir; TVR = Telaprevir.

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

A suspeita de reação adversa demonstrou associação positiva principalmente com sexo feminino e idade superior a 60 anos. Para identificar se houve associação foi avaliada a razão de prevalência entre a ocorrência do evento adverso e a prevalência de comorbidade (hipertensão, diabetes e cirrose), de idade maior que sessenta anos, do uso de outros medicamentos, de história de alergia prévia a medicamentos, do uso de álcool e fumo ao iniciar tratamento. A **tabela 4** demonstra os resultados das associações verificadas.

TABELA 4 – Relação entre apresentação de suspeita de RAM grave ao tratamento com Telaprevir e Boceprevir e os fatores de risco associados.

VARIÁVEL		SUSPEITA DE RAM GRAVE			RP
		NÃO	SIM	NI	
GÊNERO	MASCULINO	96	6	10	
	FEMININO	58	11	3	2,83
IDADE ≥ 60 ANOS	NÃO	105	3	6	
	SIM	49	14	7	7,70
APRESENTAR COMORBIDADE	NÃO	49	4	4	
	SIM	105	13	9	1,46
APRESENTAR HIPERTENSÃO	NÃO	102	10	10	
	SIM	52	7	3	1,38
APRESENTAR DIABETES	NÃO	127	13	12	
	SIM	27	4	1	1,46
USO DE OUTRO MEDICAMENTO	NÃO	35	4	2	
	SIM	94	10	9	0,91
	NI	25	3	2	
TER HISTÓRIA DE RAM PRÉVIA	NÃO	129	13	9	
	SIM	13	2	1	1,45
	NI	12	2	3	

NI = Não informado (valores desconsiderados o cálculo para RP)

RP = Razão de prevalência entre o evento suspeita de RAM grave e a exposição de risco (>1 = associação positiva)

RAM = reação adversa a medicamento

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

A RVS não apresentou associação relevante com gênero, idade, existência de outra patologia concomitante, carga viral inicial, realização de tratamento prévio e atividade inflamatória hepática. Mas teve uma discreta associação positiva com o sexo feminino, idade menor que 60 anos, ausência de comorbidades, realização de tratamento prévio ou carga viral inicial superior a 800.000UI/ml. Os fatores que demonstraram associação positiva com a RVS foram apresentação de resposta ao tratamento prévio e um menor grau de fibrose (F1 ou F2) ao iniciar terapia. Os dados referentes a estas associações podem ser observados na **tabela 5**.

TABELA 5 – Observação sobre a associação da RVS ao tratamento com Telaprevir e Boceprevir e fatores característicos do paciente.

VARIÁVEL		APRESENTAÇÃO DE RVS			RP
		NÃO	SIM	NI	
GÊNERO	MASCULINO	60	49	3	1,02
	FEMININO	40	31	1	0,98
IDADE ≥ 60 ANOS	NÃO	60	51	3	1,08
	SIM	40	29	1	0,93
TRATAMENTO PRÉVIO	NÃO	37	25	2	0,92
	SIM	58	44	2	1,08
	NI	5	11	0	
RESPOSTA PRÉVIA	NÃO	37	12	1	0,41
	SIM	21	30	1	2,40
	NI/NA	42	38	2	
EVIDÊNCIA DE CIRROSE	NÃO	55	53	2	1,36
	SIM	42	24	2	0,73
	NI	3	3	0	
OUTRA COMORBIDADE	NÃO	29	25	3	1,01
	SIM	71	55	1	0,99
CARGA VIRAL INICIAL	ATÉ 400.000UI/ml	39	29	0	0,95
	> 800.000 UI/ml	59	46	1	1,05
	NI	2	5	1	
ATIVIDADE INFLAMATÓRIA	A0 ou A1	51	42	2	1,09
	A2 ou A3	24	17	1	0,92
	NI	25	21	1	
GRAU DE FIBROSE	F1 ou F2	19	21	0	1,26
	F3 ou F4	70	52	3	0,79
	NI	11	7	1	

NI = Não informado/ NA= Não se aplica (valores desconsiderados o cálculo para RP)

RP = Razão de prevalência entre o evento RVS e a exposição de risco (>1 = associação positiva)

RVS = Resposta virológica sustentada (manter HCV-RNA negativo 24 semanas após fim do tratamento)

FONTE: Dados obtidos dos prontuários dos pacientes acompanhados em um serviço de hepatologia de um hospital universitário e serviço de farmácia do CEAF.

DISCUSSÃO

Este estudo apresenta os primeiros resultados na Bahia sobre uma avaliação da terapia tripla para tratamento da hepatite C utilizando Boceprevir e Telaprevir. São poucos os dados disponíveis sobre a experiência com estes fármacos na prática clínica, principalmente no Brasil.^{8,16} Neste estudo foi observada uma RVS por intenção de tratar muito inferior ao descrito nos estudos de incorporação destes medicamentos. Os números para a RVS publicados nos ensaios clínicos usados na incorporação eram próximos a 70 ou 80%¹⁸ e este estudo demonstrou uma RVS de 43,5%. Os estudos de efetividade terapêutica

também demonstraram taxas de RVS inferior para TVR e BOC, de aproximadamente 60%.^{8,14,26, 27}

Os estudos usados para justificar incorporação destes novos medicamentos foram ensaios clínicos, que são essenciais para avaliação da eficácia terapêutica de novos medicamentos, mas sabe-se que em ensaios clínicos os pacientes são selecionados por meio de critérios rigorosos de inclusão, possuem atendimento padronizado e, muitas vezes, são acompanhados de forma diferenciada. Sendo assim pode ser esperada uma resposta viral inferior à terapia quando esta é utilizada em condições de vida real, principalmente que os estudos usados para incorporação destes medicamentos no SUS incluíram poucos pacientes com condições de acordo com os critérios indicados pelo PCDT para uso do tratamento.^{9,28, 29}

Alguns fatores podem interferir no padrão de RVS como a condição clínica do paciente e seu histórico de tratamentos anteriores.^{14,30,31} Neste estudo a não realização de tratamento prévio não demonstrou associação importante com a apresentação de RVS, mas o fato de ter apresentado resposta a este tratamento anteriormente, mesmo com recidiva posterior, sugeriu uma associação positiva com a RVS (RP = 2,40). A condição clínica de cirrose é a que mais apresenta interferência sobre a RVS nos estudos sobre a utilização destes medicamentos.²⁸ Neste estudo os pacientes não cirróticos também apresentaram melhores resultados de RVS (RP = 1,36), mas sem muita força de associação.

Estudos epidemiológicos demonstram que a idade média no Brasil de pacientes portadores do vírus da hepatite C é condizente com o que foi demonstrado neste estudo, 56 anos, com a maioria apresentando idade superior a 60 anos. Este fato pode estar relacionado à característica da doença, que é silenciosa com detecção geralmente tardia, após.^{4,7,32,33} Pode-se observar que a maioria dos pacientes com faixa etária mais elevada fazia parte do grupo que utilizou boceprevir. Este fato pode ser explicado pelas condições estabelecidas em PCDT para indicação deste tratamento, onde pacientes acometidos de complicações da doença ou outras patologias eram preferencialmente elencados para uso deste esquema terapêutico.¹²

A indicação da terapia com os IPs ocorreu conforme recomendação do PCDT, pacientes genótipo tipo 1 e a maioria com grau de fibrose Metavir F3/F4, portanto eram pacientes mais comprometidos e debilitados, com um quadro de doença hepática avançada. O fato do telaprevir e boceprevir ser utilizado em

associação com interferon e ribavirina elevou a ocorrência de eventos adversos já descritos nos ensaios clínicos.^{34,35} Desta forma eram aguardados desfechos desfavoráveis e maior custo no uso de controle destes efeitos, fato já previsto no PCDT quando disponibilizava medicamentos e orientações de conduta para manejo de eventos adversos graves e enfatizava o atendimento em centros especializados.¹²

Todos os pacientes deste estudo receberam os medicamentos para o tratamento através do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo que a maioria (88%) recebeu diretamente pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, já que preenchiam critérios estabelecidos no PCDT. Os demais pacientes usaram a via judicial para ter acesso ao tratamento. O uso da via judicial, apesar de ocorrido em menor número pode ser explicado pela morosidade no processo de incorporação e disponibilização de novas tecnologias. O Telaprevir e Boceprevir foram registrados no FDA, EMA e ANVISA em períodos similares, meados do ano 2011 e só começaram a ser utilizados por recomendação de PCDT em 2013. Este trâmite lento pode estimular a precipitação dos prescritores que anseiam pela utilização de novas terapêuticas disponíveis para melhor assistência do seu paciente com doença hepática avançada.

Apesar do tratamento para hepatite C ser disponibilizado pelo SUS, muitos pacientes utilizaram serviços particulares e planos privados de saúde para realização dos exames médicos exigidos para poder iniciar a terapia, o que evidencia as dificuldades em garantir a equidade do acesso à saúde.³⁶ O SUS garante o acesso à saúde a qualquer brasileiro, mas a elitização dos processos fere o princípio de equidade do SUS. Pacientes que possuem planos de saúde particulares conseguem ter acesso mais facilitado a vários procedimentos de assistência exigidos pelos protocolos para receber os benefícios da assistência farmacêutica. Os padrões estabelecidos para avaliação da resposta virológica também eram complexos, exigiam exames de carga viral com maior frequência e em semanas específicas durante a terapia para definição da continuidade ou interrupção do tratamento, mas pacientes que dependiam exclusivamente do serviço público tinham mais dificuldades para realização periódica destes exames.

Uma das recomendações na implantação deste tratamento era que os serviços de saúde tivessem uma estrutura adequada e equipe multiprofissional habilitada para o acompanhamento do paciente, composta por médico, enfermeiro,

psicólogo ou assistente social e farmacêutico, devido a possibilidade de ocorrência de complicações.^{12,37} Por esta dificuldade os centros de referência não foram instalados em diferentes regiões no estado, mas esta abordagem multiprofissional exigida não se sustentou por muito tempo no centro dispensador de referência na Bahia, onde permaneceram atuando apenas farmacêutico, assistente social e técnicos de enfermagem. Esta centralização das unidades de referência pode ter influenciado problemas de acesso ao tratamento. A maioria dos pacientes era residente na cidade de Salvador, onde estava localizado o centro dispensador, mas devido a extensão territorial do estado da Bahia e a posologia do esquema terapêutico da terapia tripla, que muitas vezes exigia avaliação semanal, supõe-se que muitos pacientes não puderam ser tratados pela dificuldade de acesso à terapia. Durante o período de estudo foram identificados apenas 305 pacientes que iniciaram tratamento com a terapia tripla neste centro, sendo este o único da Bahia. Este número é muito baixo, considerando a população e a estimativa de prevalência da doença no estado.^{4,5}

A segurança sobre o tratamento já demonstrava ser reduzida desde a incorporação, com incidência de eventos adversos limitantes ao paciente que exigiriam maior cautela no uso dos medicamentos e condução da terapia.^{37,38} O próprio protocolo clínico determinava critérios para liberação do tratamento, de acordo com a condição clínica e patologias existentes. Também elencava uma relação de medicamentos proibidos para associação durante o tratamento com o IP, para que não houvesse interferências na resposta terapêutica ou riscos ao paciente, devido interações medicamentosas potenciais importantes.^{12,28,39} Neste estudo a frequência de evento adverso foi elevada com predominância de anemia e prurido, como descrito na literatura.^{11,12,16} Os medicamentos da terapia convencional já estavam associados a eventos adversos importantes e a inclusão destes novos medicamentos demonstrou ter piorado o perfil de segurança da terapia. Os ensaios clínicos usados para incorporação dos IPs demonstravam que a frequência de eventos adversos durante o tratamento era elevada, no entanto, os descreviam como eventos manejáveis, sem a necessidade de interrupção de tratamento,^{17,29} diferente do ocorrido neste estudo.

A ocorrência de eventos relacionados a medicamentos está associada a alguns fatores considerados de risco como os extremos de idade, a presença de comorbidades e uso simultâneo de mais medicamentos. Além de fatores hereditários

que também podem interferir na resposta individual do paciente.^{23,40} Este estudo demonstrou associação da ocorrência de suspeita de RAM grave com características dos pacientes principalmente no grupo do sexo feminino e de idade superior a 60 anos.

Por meio deste estudo foi possível observar que a rede de assistência disponibilizada para atendimento dos pacientes em tratamento para hepatite C não se adequava totalmente às recomendações do PCDT, onde estava definido que para realização da terapia com os IP era necessária a seleção de serviços que garantissem o manejo adequado do tratamento e suas complicações.^{12,37,41} No que se refere ao serviço de dispensação dos medicamentos deste estudo, o mesmo era centralizado, não estava situado em local próximo ao ambulatório de assistência médica e não contava com todos os profissionais exigidos no PCDT. Na ocorrência de eventos adversos e outras intercorrências durante o tratamento, os médicos eram contatados por telefone ou documento escrito entregue ao paciente encaminhado para avaliação clínica e o farmacêutico deste serviço não tinha acesso imediato aos registros relacionados ao acompanhamento médico ambulatorial.

Antes da publicação da recomendação da OMS em não mais utilizar os medicamentos telaprevir e boceprevir no tratamento da hepatite C e da recomendação da CONITEC pela suspensão deste tratamento, ocorridas em meados do ano de 2016, o Brasil já havia divulgado um novo PCDT para tratamento da hepatite C em 2015, onde não estavam incluídos o Boceprevir e Telaprevir. Este documento trazia a justificativa da melhor eficácia das novas drogas, do menor índice de efeitos colaterais no tratamento e de esquemas sem uso de interferon.^{19,20,42} Esta modificação e publicação do novo protocolo de tratamento comprometeu a condução deste trabalho que teve uma mudança de enfoque, pois tinha uma proposta inicial de acompanhamento prospectivo dos pacientes, no entanto, logo no final do ano de 2014 houve decréscimo acentuado no número de pacientes incluídos para iniciar o tratamento, o que não permitia alcançar um número satisfatório de pacientes para as análises do estudo.

Apesar da qualidade dos registros em prontuários serem de fundamental importância na condução da assistência, a sobrecarga de trabalho, o pouco tempo disponível para atendimento dos pacientes, o número reduzido de profissionais para atender a demanda diária, a desorganização e desestruturação dos serviços são

questões que podem ter contribuído para a queda na qualidade dos registros em prontuário encontrada neste estudo. No entanto, em um hospital universitário, como é o caso do centro de referência onde foi realizado o estudo, esta é uma condição que não poderia ser observada, pois neles são formados profissionais que devem manter valores técnicos e éticos. Algumas variáveis demográficas e clínicas não puderam ser avaliadas por falta de registros. E análises de custo também ficaram impossibilitadas por indisponibilidade de uma fonte dos dados necessários.

Os dados apresentados neste estudo evidenciam que a terapia tripla com o uso do boceprevir e telaprevir, autorizados para uso no tratamento da hepatite C, apresentaram efetividade terapêutica muito inferior aos resultados demonstrados nos ensaios clínicos utilizados para justificar a incorporação dos novos medicamentos^{19,22,27}. Nestes ensaios a inclusão destes novos medicamentos resultou em RVS muito superior ao tratamento convencional já existente e praticado nos serviços públicos de saúde¹⁰. Na observação dos dados coletados neste estudo também ficou evidente que a inclusão destes medicamentos à terapia convencional incrementou o padrão de eventos adversos já descritos com a terapia dupla com interferon e ribavirina. Esta maior incidência de eventos durante a terapia complicou a condução do tratamento, levando a interrupção ou abandono e exigindo manejos e intervenções que provavelmente implicaram em custo significativo.^{26,29,37,43.}

SUPORTE E FINANCIAMENTO

Este trabalho é baseado na dissertação de mestrado intitulada: “Avaliação da terapia tripla para tratamento da hepatite c crônica utilizando boceprevir e telaprevir”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, UFRGS/ UFBA. Faz parte de um estudo multicêntrico sobre “Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de telaprevir (TVR) ou de boceprevir (BOC) associado a interferon”, realizada com apoio financeiro do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Pesquisa de Efetividade Comparativa e coordenada pela professora Marení Rocha Farias. Os autores deste estudo declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Cuthebert, J. Hepatitis C: Progress and Problems. *Clin Microbiol Rev.* 1994; 7(4): 505-32. ID: mdl-7834603
2. Fonseca, J. History of viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010; 43(3): 322-330, mai-jun. ID: lil-548531
3. World Health Organization - WHO. Global hepatitis report, 2017. ISBN 978-92-4156545-5. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitisreport2017/en/>
4. Martins, T. et al. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57(1):107-112, jan-fev. ID: lil-576159
5. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais Ano III - nº 1. Brasília – DF, 2012. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>
6. Zarife, M.A. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in north-eastern Brazil: a population-based study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006; 100(7): 663-8, Jul. ID: mdl-16386279
7. Kretzer, I. F. et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: silent epidemic--data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *The Scientific World Journal.* 2014; 827849. ID: mdl-25013871
8. Almeida, P R L et al. Triple Therapy In Chronic Hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2015; 52(1): 14-17, jan-mar. ID: lil-746485
9. Velosa, J. Atualização Terapêutica. Boceprevir e Telaprevir: na Rota da Cura da Hepatite C. *J Port Gastroenterol.* 2011; 18(4): 186-190, jul.
10. Almeida, P R L et al. Interferon convencional versus interferon peguilado associados à ribavirina no tratamento de pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite c (genótipo 1) e da imunodeficiência humana. *Arq Gastroenterol.* 2009; 46(2): 132-137, abr-jun. ID: lil-517718
11. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C. Em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012>
12. Ministério da Saúde. Suplemento 1 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções. Brasília – DF, 2013. Disponível em: <http://www.funed.mg.gov.br>
13. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfeções. Brasília – DF, 2011. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/>
14. Salmerón, J. et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in clinical practice: Hepatitis C virus patients with advanced fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(30): 9163-74, Aug 14. ID: mdl-26290644
15. Gaetano IN, Reau N. Hepatitis C: Management of Side Effects in the Era of Direct-Acting Antivirals. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013; 15(1):305, jan. ID: mdl-23269576
16. Miotto, N. et al. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(7), Jun 23. ID: mdl-27356107
17. Kawaguchi, Y et al. Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated Interferon α -2b and Ribavirin Triple Therapy in Japanese Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1b. *Intern Med.* 2015; 54(20): 2551-60. ID: mdl-26466688

18. Wilby, K. et al. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol.* 2012; 26(4): 205-10, apr. ID: mdl-22506260
19. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções/ Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/>
20. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Telaprevir, boceprevir, filgrastim e alfaepoetina para o tratamento da hepatite C. Relatório de Recomendação, nº 222. Maio/2016. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Boceprevir_Telaprevir_final.pdf.
21. Azevedo, F K S F et al. Assessment of the treatment of chronic hepatitis C in the state of Mato Grosso, central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012; 107(2): 217-223, March. ID: mdl-22415261
22. Calfeff, LA. et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in real-world patients with hepatitis C virus genotype 1 infection in Brazil: a multicenter study. *CLINICS*;72(6):378-385, 2017.
23. World Health Organization - WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. The Importance of Pharmacovigilance. (Safety monitoring of medicinal products), 2002. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>
24. Organização Mundial da Saúde – OMS. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação / Organização Mundial da Saúde. Brasília: OPAS/OMS, 2004
25. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP, 2016. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fccc403e5da.pdf>.
26. Stahmeyer JT, et al. Outcomes and Costs of Treating Hepatitis C Patients in the Era of First Generation Protease Inhibitors - Results from the PAN Study. *PLoS One.* 28;11(7):e0159976. Jul, 2016.
27. Mangia A, et al. Efficacy and safety profile of boceprevir- or telaprevir-based triple therapy or dual peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C: the real-world PegBase observational study. *Ann Gastroenterol.* 30(3):327-343; Mar, 2017.
28. Bourliere, M et al. Future treatment of patients with HCV cirrhosis. *Liver Int.* 2012; 32 Suppl 1: 113-9, Feb. ID: mdl-22212581
29. Davitkov, P et al. Treatment selection choices should not be based on benefits or costs alone: a head-to-head randomized controlled trial of antiviral drugs for hepatitis c. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e0163945. ID: mdl-27741230
30. Bichoupan, K. et al, Factors associated with success of telaprevir- and boceprevir-based triple therapy for hepatitis C virus infection. *World J Hepatol;* 18; 9(11): 551-561, April, 2017.
31. Gray E, et al. Effectiveness of triple therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C genotype 1 infection: application of propensity score matching in a national HCV treatment registry. *BMC Health Serv Res.* 19;17(1):288. Apr, 2017.
32. Codes, L. et al. Comparative Study of Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 in Salvador, Bahia. *Braz J Infect Dis.* 2003;7(6):409-417, dez. ID: lil-357653

33. Campiotto, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38:(1) 41-49, jan. ID: mdl-15665987
34. Senín A, et al. Aplastic Anemia and Severe Myelosuppression with Boceprevir or Simeprevir-Containing Hepatitis C Virus Treatment. *Ann Hepatol.*16(2):312-317; Mar-Apr, 2017.
35. Spindelboeck W, et al. Triple Therapy with First Generation Protease Inhibitors for Hepatitis C Markedly Impairs Function of Neutrophil Granulocytes.. *PLoS One.* 3;11(3):e0150299. Mar, 2016.
36. Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet.* 2011; 377: 2042-53, Jun . ID: mdl-21561659
37. Rasi, M et al. "Fighting an uphill battle": experience with the HCV triple therapy: a qualitative thematic analysis. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 507. Sep, 18. ID: mdl-25231646
38. Haynes, C N et al. Emerging treatments for chronic hepatitis C. *J Formos Med Assoc.* 2015; 114(3): 204-15,Mar. ID: mdl-25300586
39. Gedday A, et al. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Int Med.* 31;5(1):8-17. Mar, 2017.
40. Cassiani, S. Patient safety and the paradox in medication use. *Rev Bras Enferm.* 2005; 58(1):95-99, jan-fev. ID: lil-435975
41. Setter-Jr. H, et al. Telaprevir, boceprevir, filgrastim e alfaepoetina para o tratamento da hepatite C. *Annals of Hepatology;* 16 (5): 727-733, Set-Oct 2017.
42. Organización Mundial de la Salud – OMS. Hepatite C – Nota descriptiva. Abril de 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
43. Ascione A et al . Boceprevir or telaprevir in hepatitis C virus chronic infection: The Italian real life experience. *World J Hepatol.*8; 8(22):949-56; Aug, 2016.

Correspondência e pedido de reimpressão:

Jane Meire Magalhães Carneiro. Mestranda, PPGAsFar / UFRGS/UFBA
Rua Silveira Martins, nº 95/ 706B. CEP 41150-000, Salvador, BA, Brasil.
Tels.: +55 71 988589278, +55 71 32839295
E-mail: jane_carneiro@yahoo.com.br

Evaluation of triple therapy for chronic hepatitis c treatment using boceprevir and teleprevir

Jane Meire Magalhães Carneiro*, Raymundo Paraná Ferreira Filho **, Lúcia Araújo Costa Beisl Noblat ***

* Post-graduation Program in Pharmaceutical Assistance, Federal University of Bahia, Salvador, BA, Brasil.

** Ph.D. Associate Professor at the Medicine School of Federal University of Bahia and Coordinator of the Gastro-Hepatology Service at the Professor Edgard Santos University Hospital, BA, Brasil.

*** Ph.D. Associate Professor at the Pharmacy School of Federal University of Bahia and Manager Chief of Teaching, Research and Extension Department at Professor Edgard Santos University Hospital, BA, Brasil.

SUMMARY

Introduction and Objective. This study reports the experience with the use of Telaprevir and Boceprevir for treatment of chronic hepatitis C in a reference center in Bahia / Brazil. The aim of the study is to demonstrate the effectiveness of treatment with triple therapy, to describe the frequency of adverse events occurring during use and associated factors. **Materials and methods.** Patients on prescription Telaprevir or Boceprevir were identified in a dispensing service and selected those followed in a hepatology outpatient clinic of a university hospital. The therapeutic effectiveness was verified by the Sustained Virological Response (SVR) and the adverse events identified in the reports recorded at each medical appointment. All data were analyzed descriptively and the prevalence ratio was the measure of association. **Results.** Of the total of 305 patients who used boceprevir or telaprevir, 184 were selected who were followed up by the hepatology clinic. The intention-to-treat SVR was 44.9% with Telaprevir and 40% with Boceprevir. The frequency of adverse events was high and led to the discontinuation of therapy in 13.2% of patients when using Telaprevir and 7.5% in the use of Boceprevir. Suspected serious adverse reactions were associated mainly with age over 60 years and females. **Conclusions:** The results on the use of these drugs demonstrate that they had a much lower effectiveness than those presented in the incorporation studies, besides low safety. Thus, better analysis procedures are required in the incorporation of new technologies.

Key words: Protease Inhibitors, Chronic Hepatitis C, Treatment Outcome.

INTRODUCTION

Viral hepatitis affects approximately 424 million people worldwide, and approximately 1.4 million die each year from complications resulting from infection, such as cirrhosis, hepatic insufficiency and hepatocellular carcinoma, an important indication for liver transplantation in adults.^{1,2,3} The prevalence of Hepatitis C Virus (HCV) is very varied across the world and in different regions of Brazil, reflecting the different epidemiological characteristics of the population and the different

methodologies used in the estimates.^{4,5,6} The state of Bahia has an estimated prevalence of 1.7% .^{4,5,7}

The main goal of treating hepatitis C is to eliminate HCV infection and prevent complications of the disease.^{8,9} Initially, the treatment was administered with interferon (INF), ribavirin (RBV) and peginterferon (PEG-INF).¹⁰ Boceprevir (BOC) and telaprevir (TVR) were the first direct-acting antivirals for hepatitis C virus included in therapy.⁸ These were registered with Anvisa in 2011, the National Committee for the Technology Incorporation (CONITEC) approved in 2012 and treatment was started in 2013 with a new Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT) published by the Ministry of Health, with promises of greater therapeutic efficacy when associated with dual therapy with PEG-INF and RBV.^{11,12,13}

However, this progression increased the amount of adverse events that already involved the traditional treatment regimen, generating haematological, dermatological and gastrointestinal adverse effects that required careful monitoring and specific interventions to aid in the completion of therapy and achieve response to treatment.^{14,15,16,17} The data on therapeutic efficacy and the safety profile of the PIs used in the incorporation into the Unified Health System (SUS) were established based on few existing randomized clinical trials.^{11,12}

There was little experience with the effects of this therapy at the time of incorporation, and two years after the start of use a new PCDT with more effective and safe medications was published, which justified the interruption and exclusion of the use of boceprevir and telaprevir in clinical practice, together with complications during treatment.^{18,19,20} In Brazil, there is little scientific evidence available on the use of Boceprevir and Telaprevir and there are no publications on the subject in Bahia.^{8,16,21,22}

The main objective of this study is to demonstrate the therapeutic efficacy and frequency of adverse events related to the use of protease inhibitors Telaprevir and Boceprevir in patients with chronic hepatitis C followed at a referral clinic in the city of Salvador, Bahia.

MATERIALS AND METHODS

Patients who started triple therapy at the drug dispensing center of the Specialized Pharmaceutical Assistance Component (CEAF) in Bahia using telaprevir and boceprevir until March 2015 were retrospectively identified using records filed at

this center. Of these, patients were followed up at a hepatology outpatient clinic of a university hospital in the city of Salvador, Bahia. In the hepatology outpatient clinic, medical care was provided throughout the treatment and in the CEAF pharmacy service, treatment drugs were dispensed and administered, in addition to pharmaceutical care.

The data sources were the records located in the CEAF pharmacy and in the medical archive service of the university hospital and the database of the infectology laboratory of this hospital. The collection was performed using semi-structured questionnaire. The period was defined to allow the evaluation of SVR, defined only six months after the end of therapy.

Final outcomes considered for treatment were: virological response (VR), when viral load was undetectable at the end of treatment; sustained viral response (SVR) when viral load remained undetectable 24 weeks after the end of treatment; null response when viral load did not decrease during treatment or was detectable at the end of therapy.^{11,12,13}

Adverse events leading to discontinuation of treatment were grouped according to the classification of organs and systems into hematological events (anemia, neutropenia, thrombocytopenia, haemorrhage and thrombosis), cutaneous events (rash, pruritus and skin changes), hepatic events (renal dysfunction, psychiatric events (mood changes or other psychiatric disorders), or other events (infections, peripheral neuropathy, severe pain, and decreased general condition).

Suspected moderate adverse reaction was considered when patients discontinued treatment due to the occurrence of any adverse events or used any medication to treat the event. Suspected serious adverse reaction was considered when patients required hospitalization or transfusion during treatment. Fatalities were considered in death situations during treatment.^{23,24}

To evaluate the factors associated with the suspicion of severe adverse events, the following variables were considered: age, comorbidities, use of other medications, history of allergies prior to medications, and use of alcohol and smoking when starting treatment. In the evaluation of factors related to SVR, the following variables were considered: age, gender, previous treatment, response to this previous treatment and the existence of cirrhosis or other comorbidities, previous viral load and liver impairment (degree of fibrosis and inflammation of the Metavir scale).

The data were grouped using a database built on Microsoft Office Excel spreadsheets and analyzes conducted in the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) 20.0 software. The analysis was descriptive, using the absolute and relative frequencies of the data, besides the Prevalence Ratio (PR) as a measure of association between the factors and the outcome.

The prevalence ratio consists of the quotient between the prevalence of the exposed cases and the prevalence in the non-exposed cases and the higher the value found among the associations the greater the possibility of the existence of the risk factor being related to the occurrence of the event. The relative measure with a value higher than 1 suggests that the exposure to the factor analyzed may be associated with the presentation of response to treatment.

This study is part of a multicenter project in Florianópolis, Ribeirão Preto, Salvador, Pelotas and Porto Alegre. The multicenter project was approved by the Ethics and Research Committee (CEP) in Human of the Federal University of Santa Catarina (CAAE: 27185514.3.1001.0121) and Professor Edgard Santos University Hospital - HUPES - UFBA (1,484,594).

RESULTS

In order to participate in this study, 184 (60.3%) patients who were assisted by the hepatology clinic of the University Hospital were selected from a total of 305 patients who used Boceprevir (23.6%) or Telaprevir (76.4%) for treatment of hepatitis C in the city of Salvador, Bahia, during the period evaluated. The selected patients were divided into 144 (78.3%) who started triple therapy with Telaprevir and 40 (21.7%) with Boceprevir.

For the entire group of patients the mean age was 56 years, but many were older than 60 years (38%), being more numerous in the group that used Boceprevir (50%). There was a predominance of male gender (70%). There were no records for gathering information about race or ethnicity. The majority of the patients (58.7%) lived in the city of Salvador and the others were from another city in Bahia.

Many records had no information about the degree of education of the patient (47.3%) and on the professional activity developed (47.3%). Some patients had access to treatment through a lawsuit (8.1%). Table 1 shows the demographic characteristics of the patients.

The clinical characteristics that the patients involved in the study presented at the beginning of the therapy are described in table 2. The majority of the patients included in the study were experienced, that is, they had used some treatment before (56.5%) and 50% of these patients presented a virological response to this previous treatment at the time, but later relapsed. In addition to HCV infection, many patients reported having another concomitant pathology (69%). Only one patient in the whole group had co-infection with the hepatitis B virus (HBV) and only two were coinfecting with immunodeficiency virus (HIV), a very small number to analyze the correlation with HCV. Body Mass Index (BMI) was calculated based on weight and height data recorded at the beginning of treatment, 15.8% of whom did not have these data and 15.8% had BMI greater than or equal to 30kg / m², values defined as obesity according to the Brazilian obesity guidelines.²⁵

The cases of patients who had access to therapy through legal action in most cases occurred in 2013 (14 / 93.3%), with one case occurring in 2012. The patients in this group had initial care to request the therapy only in the SUS . Most patients had previous treatment (11 / 73.3%) and were also patients with a high viral load > 800,000 IU / ml (7 / 46,7%), presence of comorbidity (9/60%) and absence of cirrhosis (8 / 53.3%).

Clinical outcome of sustained virological response (SVR) was observed both in treatment completion situations and in withdrawal or withdrawal therapy discontinuation situations. In some situations the patient interrupted the treatment before the established deadline of 24 or 48 weeks, due to event intolerance or abandonment, but already with a negative viral load, considered to be responding to the therapy. A total of 119 (64.7%) patients completed treatment for hepatitis C with PI presenting virological response, undetectable HCV-RNA. However, only 80 (43.5%) patients maintained a sustained virological response (SVR). In Figure 1 it is possible to observe the data regarding the therapy outcomes in the groups that used Telaprevir and in the Boceprevir groups.

Of all the patients undergoing treatment, 39 (21.2%) had to discontinue therapy, due to a failure in the therapeutic response. These cases included patients who presented a decrease in viral load up to week 12 of treatment but reached the end of detectable treatment (7 cases, 3.6%), or had no viral load drop (32 cases, 17.4% %). A total of 7 patients (3.8%) were considered as abandonment of therapy, since they did not return to receive medication and in the records filed in the Hupes

Complex there was no record of follow-up follow-up, but it was possible to retrieve results of their exams after 24 weeks after discontinuation of treatment.

For 24 patients (13%) there was interruption of therapy due to some type of intolerance or adverse event that could not be controlled. These events were subdivided according to organs and systems affected and classified in hematological, cutaneous, hepatic, renal, psychiatric and other reactions, when they did not fit into any of the mentioned characteristics. The reactions classified as hepatic could not be differentiated as correlated or not to the disease, due to the impossibility of validation of the suspicions of reactions occurred.

Many adverse events motivated the use of some intervention for control. There was a need to apply different methods of intervention in the same patient for some cases. Table 3 describes the adverse events that occurred according to the classification established in the study and the outcomes regarding the interventions used.

There were different adverse events during therapy for each of the patients, many of them did not cause discontinuation of treatment and may have occurred due to treatment or pathology. Most patients reported the occurrence of more than one of the adverse events described and there was no reference to reporting these events to ANVISA or to the existing pharmacovigilance sector at the hospital. The Figure 2 demonstrates the most frequent adverse events reported by patients during treatment with Telaprevir or Boceprevir.

The suspicion of adverse reaction showed a positive association mainly with female sex and age over 60 years. In order to identify if there was an association, the prevalence ratio between the occurrence of the adverse event and the prevalence of comorbidities (hypertension, diabetes and cirrhosis), aged over sixty years, the use of other medications, history of allergy to drugs , alcohol and tobacco use at the start of treatment. Table 4 shows the results of the associations verified.

The SVR did not present a relevant association with gender, age, existence of another concomitant pathology, initial viral load, previous treatment and inflammatory activity of the liver. However, it had a discrete positive association with the female sex, age less than 60 years, no comorbidities, previous treatment or initial viral load higher than 800,000 IU / ml. The factors that showed a positive association with SVR were the response to previous treatment and a lower degree of fibrosis (F1 or F2)

when initiating therapy. The data referring to these associations can be observed in table 5.

DISCUSSION

This study presents the first results in Bahia on an evaluation of triple therapy for treatment of hepatitis C using Boceprevir and Telaprevir. There are few data available on the experience with these drugs in clinical practice, mainly in Brazil.^{8,16} In this study an intention-to-treat SVR was observed that was much lower than that described in the incorporation studies of these drugs. The numbers for SVR published in the clinical trials used in the uptake were close to 70 or 80%¹⁸ and this study demonstrated an SVR of 43.5%. Therapeutic effectiveness studies also demonstrated lower RSV rates for TVR and BOC, approximately 60%.^{8,14,26,27}

The studies used to justify the incorporation of these new drugs were clinical trials, which are essential for evaluating the therapeutic efficacy of new drugs, but it is known that in clinical trials patients are selected through strict inclusion criteria, have standardized care and, are often accompanied in a differentiated way. Therefore, a lower viral response may be expected when the drug is used in real life conditions, especially since the studies used to incorporate these drugs into SUS included few patients with conditions according to the criteria indicated by the PCDT for treatment use.^{9,28, 29}

Some factors may interfere with the SVR pattern such as the patient's clinical condition and history of previous treatments.^{14,30,31} In this study, failure to perform prior treatment did not demonstrate an important association with SVR presentation, but the fact that it presented response to this treatment previously, even with subsequent relapse, suggested a positive association with SVR (PR = 2.40). The clinical condition of cirrhosis is the one that most presents interference with SVR in the studies on the use of these drugs.²⁸ In this study non-cirrhotic patients also presented better SVR results (PR = 1.36), but without much strength of association.

Epidemiological studies demonstrate that the mean age in Brazil of patients with hepatitis C virus is consistent with what was demonstrated in this study, 56 years, with the majority presenting age over 60 years old. This fact may be related to the characteristic of the disease, which is silent with generally late detection

after.^{4,7,32,33} It can be observed that the majority of the patients with the highest age group were part of the group that used boceprevir. This fact can be explained by the conditions established in PCDT for indication of this treatment, where patients suffering from complications of the disease or other pathologies were preferentially listed for use of this therapeutic scheme.¹²

The indication of therapy with the PIs occurred according to the recommendation of the PCDT, type 1 genotype patients and the majority with F3/F4 grade Metavir fibrosis, therefore they were more compromised and debilitated patients, with a picture of advanced liver disease. The fact that telaprevir and boceprevir were used in combination with interferon and ribavirin increased the occurrence of adverse events already described in the clinical trials.^{34,35} In this way, unfavorable outcomes and a higher cost in the use of control of these effects were expected, a fact already predicted in PCDT when it provided drugs and guidelines for management of serious adverse events and emphasized care in specialized centers.

All patients in this study received the drugs for treatment through the Unified Health System (SUS), and the majority (88%) received directly by the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF), since they fulfilled criteria established in the PCDT. The remaining patients used the judicial route to access treatment. The use of the judicial route, despite occurring in a smaller number can be explained by the slowness in the process of incorporation and availability of new technologies. Telaprevir and Boceprevir were registered in the FDA, EMA and ANVISA in similar periods, mid-year 2011 and only began to be used by recommendation of PCDT in 2013. This slow process can stimulate the precipitation of prescribers who crave the use of new available therapies to better assist your patient with advanced liver disease.

Although the treatment for hepatitis C is made available by SUS, many patients used private services and private health plans to perform the medical tests required to start therapy, which highlights the difficulties in guaranteeing fair access to health.³⁶ SUS guarantees access to health for any Brazilian citizen, but the elitism of lawsuits violates the principle of equity of SUS. Patients with private health plans are able to gain easier access to the various care procedures required by protocols to receive the benefits of pharmaceutical care. The established standards for virological response assessment were also complex, requiring more frequent testing of viral load and at specific weeks during therapy to define continuity or

discontinuation of treatment, but patients who depended exclusively on the public service had more difficulty performing periodic of these examinations.

One of the recommendations in the implementation of this treatment was that the health services had an adequate structure and a multiprofessional team enabled to follow up the patient, consisting of a doctor, nurse, psychologist or social worker and pharmacist, due to the possibility of complications.^{12,37} Because of this difficulty, reference centers were not installed in different regions in the state, but this multiprofessional approach required was not sustained for long at the reference dispensing center in Bahia, where only pharmacists, social workers and nursing technicians remained. This centralization of the reference units may have influenced problems of access to treatment.

Most of the patients were residents of the city of Salvador, where the dispensing center was located, but because of the territorial extension of the state of Bahia and the posology of the triple therapy regimen, which often required weekly evaluation, many patients could not be treated because of the difficulty in accessing therapy. During the study period, only 305 patients who started treatment with triple therapy at this center were identified, the latter being the only one in Bahia. This number is very low considering the population and the estimated prevalence of the disease in the state.^{4,5}

Treatment safety had already been shown to be reduced since the incorporation, with incidence of adverse events limiting the patient that would require greater caution in the use of medications and conduction of the therapy.^{37,38} The clinical protocol itself determined criteria for release of treatment, according to with the clinical condition and existing pathologies. It also listed a list of prohibited medications for combination during PI treatment, so that there were no interferences in the therapeutic response or risks to the patient due to important potential drug interactions.^{12,28,39} In this study the frequency of adverse events was elevated with prevalence of anemia and pruritus, as described in the literature.^{11,12,16}

Conventional therapy drugs were already associated with significant adverse events and the inclusion of these new drugs has shown to have worsened the safety profile of therapy. The clinical trials used to incorporate the PIs showed that the frequency of adverse events during treatment was high, however, they were described as manageable events, without the need for treatment interruption,^{17,29} different from that occurred in this study.

The occurrence of drug-related events is associated with some risk factors such as age extremes, the presence of comorbidities and the simultaneous use of more drugs. In addition to hereditary factors that may also interfere with the patient's individual response.^{23,40} This study demonstrated an association between the occurrence of suspected severe ADR and patient characteristics, mainly in the female group and older than 60 years.

Through this study it was possible to observe that the care network made available for the treatment of patients undergoing hepatitis C treatment did not fully comply with the recommendations of the PCDT, where it was defined that to perform the therapy with PIs, it was necessary to select services that would guarantee the adequate handling of the treatment and its complications.^{12,37,41} With regard to the service of dispensing the medicines of this study, it was centralized, it was not located near the health care clinic and did not have all the professionals required in the PCDT. In the occurrence of adverse events and other complications during treatment, physicians were contacted by phone or written document delivered to the patient referred for clinical evaluation and the pharmacist of this service did not have immediate access to records related to outpatient medical follow-up.

Prior to the publication of the WHO recommendation to no longer use the drugs telaprevir and boceprevir in the treatment of hepatitis C and CONITEC's recommendation for the suspension of this treatment, which occurred in the middle of 2016, Brazil had already disclosed a new PCDT for treatment of hepatitis C in 2015, where Boceprevir and Telaprevir were not included. This document presented the justification for the better efficacy of the new drugs, the lower index of side effects in the treatment and of schemes without the use of interferon.^{19,20,42} This modification and publication of the new treatment protocol compromised the conduct of this work, which had a change of focus, as it had an initial proposal for the prospective follow-up of the patients, however, as early as the end of 2014 there was a marked decrease in the number of patients included to start the treatment, which did not allow a satisfactory number of patients to be reached for the study analyzes.

Although the quality of records in records is of fundamental importance in the conduct of care, work overload, short time available for patient care, reduced number of professionals to meet daily demand, disorganization and disruption of services are issues that may contribute to the decrease in the quality of records in the medical records found in this study. However, in a university hospital, such as the

referral center where the study was conducted, this is a condition that could not be observed, because in them are trained professionals who must maintain technical and ethical values. Some demographic and clinical variables could not be evaluated due to lack of records. And cost analyzes were also made impossible by unavailability of a source of the required data.

The data presented in this study evidenced that triple therapy with the use of boceprevir and telaprevir, authorized for use in the treatment of hepatitis C, showed therapeutic effectiveness much lower than the results demonstrated in the clinical trials used to justify the incorporation of the new drugs.^{19,22,27} In these trials the inclusion of these new drugs resulted in SVR much higher than the conventional treatment already existing and practiced in public health services¹⁰. In observing the data collected in this study, it was also evident that the inclusion of these drugs in conventional therapy increased the pattern of adverse events already described with interferon and ribavirin double therapy. This higher incidence of events during therapy complicated the conduct of the treatment, leading to interruption or abandonment, and requiring management and interventions that were likely to have a significant cost.^{26,29,37,43}

FINANCIAL SUPPORT

This study is based on the master's thesis titled: "Evaluation of triple therapy for the treatment of chronic hepatitis c using boceprevir and telaprevir", presented to the Post-Graduation Program in Pharmaceutical Assistance, UFRGS / UFBA. It is part of a multicenter study on "Pharmacotherapeutic follow-up of patients taking telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC) associated with interferon", with financial support from the Ministry of Science, Technology and Innovation. Research of Comparative Effectiveness and coordinated by Professor Marení Rocha Farias. The authors of this study declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Cuthebert, J. Hepatitis C: Progress and Problems. *Clin Microbiol Rev.* 1994; 7(4): 505-32. ID: mdl-7834603
2. Fonseca, J. History of viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010; 43(3): 322-330, mai-jun. ID: lil-548531
3. World Health Organization - WHO. Global hepatitis report, 2017. ISBN 978-92-4156545-5. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitisreport2017/en/>
4. Martins, T. et al. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57(1):107-112, jan-fev. ID: lil-576159
5. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais Ano III - nº 1. Brasília – DF, 2012. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>
6. Zarife, M.A. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in north-eastern Brazil: a population-based study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006; 100(7): 663-8, Jul. ID: mdl-16386279
7. Kretzer, I. F. et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: silent epidemic--data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *The Scientific World Journal.* 2014; 827849. ID: mdl-25013871
8. Almeida, P R L et al. Triple Therapy In Chronic Hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2015; 52(1): 14-17, jan-mar. ID: lil-746485
9. Velosa, J. Atualização Terapêutica. Boceprevir e Telaprevir: na Rota da Cura da Hepatite C. *J Port Gastroenterol.* 2011; 18(4): 186-190, jul.
10. Almeida, P R L et al. Interferon convencional versus interferon peguilado associados à ribavirina no tratamento de pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite c (genótipo 1) e da imunodeficiência humana. *Arq Gastroenterol.* 2009; 46(2): 132-137, abr-jun. ID: lil-517718
11. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C. Em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012>
12. Ministério da Saúde. Suplemento 1 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções. Brasília – DF, 2013. Disponível em: <http://www.funed.mg.gov.br>
13. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfeções. Brasília – DF, 2011. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/>
14. Salmerón, J. et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in clinical practice: Hepatitis C virus patients with advanced fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(30): 9163-74, Aug 14. ID: mdl-26290644
15. Gaetano IN, Reau N. Hepatitis C: Management of Side Effects in the Era of Direct-Acting Antivirals. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013; 15(1):305, jan. ID: mdl-23269576
16. Miotto, N. et al. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(7), Jun 23. ID: mdl-27356107
17. Kawaguchi, Y et al. Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated Interferon α -2b and Ribavirin Triple Therapy in Japanese Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1b. *Intern Med.* 2015; 54(20): 2551-60. ID: mdl-26466688

18. Wilby, K. et al. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol.* 2012; 26(4): 205-10, apr. ID: mdl-22506260
19. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções/ Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/>
20. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Telaprevir, boceprevir, filgrastim e alfaepoetina para o tratamento da hepatite C. Relatório de Recomendação, nº 222. Maio/2016. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Boceprevir_Telaprevir_final.pdf.
21. Azevedo, F K S F et al. Assessment of the treatment of chronic hepatitis C in the state of Mato Grosso, central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012; 107(2): 217-223, March. ID: mdl-22415261
22. Calfeff, LA. et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in real-world patients with hepatitis C vírus genotype 1 infection in Brazil: a multicenter study. *CLINICS*;72(6):378-385, 2017.
23. World Health Organization - WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. The Importance of Pharmacovigilance. (Safety monitoring of medicinal products), 2002. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>
24. Organização Mundial da Saúde – OMS. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação / Organização Mundial da Saúde. Brasília: OPAS/OMS, 2004
25. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP, 2016. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fccc403e5da.pdf>.
26. Stahmeyer JT, et al. Outcomes and Costs of Treating Hepatitis C Patients in the Era of First Generation Protease Inhibitors - Results from the PAN Study. *PLoS One.* 28;11(7):e0159976. Jul, 2016.
27. Mangia A, et al. Efficacy and safety profile of boceprevir- or telaprevir-based triple therapy or dual peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C: the real-world PegBase observational study. *Ann Gastroenterol.* 30(3):327-343; Mar, 2017.
28. Bourliere, M et al. Future treatment of patients with HCV cirrhosis. *Liver Int.* 2012; 32 Suppl 1: 113-9, Feb. ID: mdl-22212581
29. Davitkov, P et al. Treatment selection choices should not be based on benefits or costs alone: a head-to-head randomized controlled trial of antiviral drugs for hepatitis c. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e0163945. ID: mdl-27741230
30. Bichoupan, K. et al, Factors associated with success of telaprevir- and boceprevir-based triple therapy for hepatitis C vírus infection. *World J Hepatol*; 18; 9(11): 551-561, April, 2017.
31. Gray E, et al. Effectiveness of triple therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C genotype 1 infection: application of propensity score matching in a national HCV treatment registry. *BMC Health Serv Res.*19;17(1):288. Apr, 2017.
32. Codes, L. et al. Comparative Study of Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 in Salvador, Bahia. *Braz J Infect Dis.* 2003;7(6):409-417, dez. ID: lil-357653

33. Campiotto, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38:(1) 41-49, jan. ID: mdl-15665987
34. Senín A, et al. Aplastic Anemia and Severe Myelosuppression with Boceprevir or Simeprevir-Containing Hepatitis C Virus Treatment. *Ann Hepatol.*16(2):312-317; Mar-Apr, 2017.
35. Spindelboeck W, et al. Triple Therapy with First Generation Protease Inhibitors for Hepatitis C Markedly Impairs Function of Neutrophil Granulocytes.. *PLoS One.* 3;11(3):e0150299. Mar, 2016.
36. Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet.* 2011; 377: 2042-53, Jun . ID: mdl-21561659
37. Rasi, M et al. "Fighting an uphill battle": experience with the HCV triple therapy: a qualitative thematic analysis. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 507. Sep, 18. ID: mdl-25231646
38. Haynes, C N et al. Emerging treatments for chronic hepatitis C. *J Formos Med Assoc.* 2015; 114(3): 204-15,Mar. ID: mdl-25300586
39. Geddawy A, et al. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Int Med.* 31;5(1):8-17. Mar, 2017.
40. Cassiani, S. Patient safety and the paradox in medication use. *Rev Bras Enferm.* 2005; 58(1):95-99, jan-fev. ID: lil-435975
41. Setter-Jr. H, et al. Telaprevir, boceprevir, filgrastim e alfaepoetina para o tratamento da hepatite C. *Annas of Hepatology;* 16 (5): 727-733, Set-Oct 2017.
42. Organizacion Mundial de la Salud – OMS. Hepatite C – Nota descriptiva. Abril de 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
43. Ascione A et al . Boceprevir or telaprevir in hepatitis C virus chronic infection: The Italian real life experience. *World J Hepatol.*8; 8(22):949-56; Aug, 2016.

Correspondence and request for reprint:

Jane Meire Magalhães Carneiro. Student for the Master's Degree, PPGAsFar /UFBA.
Silveira Martins Street, 95/ 706B, Cabula, Salvador, BA, Brasil. Zip code: 41150-000
Phone.: +55 71 988589278, +55 71 32839295
Eletronic address: jane_carneiro@yahoo.com.br

TABLE 1 – Baseline characteristics of hepatitis C infected patients treated with protease inhibitor telaprevir and boceprevir in Bahia, Brazil (n=184).

VARIABLE	TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
	n	%	n	%
	144	78,3	40	21,7
AGE: AGE \geq 60:	50	34,7	20	50,0
SEX: MALE	84	58,3	28	70,0
FEMALE	60	41,7	12	30,0
LIVES IN SALVADOR/ BAHIA/ BRAZIL:	85	59,0	23	57,5
UNKNOWN/NOT REPORTED:	5	3,5	0	-
LEVEL OF SCHOOLING:				
ILLITERATE	1	0,7	0	-
INCOMPLETE PRIMARY SCHOOL	17	11,8	3	7,5
COMPLETE PRIMARY SCHOOL	6	4,17	3	7,5
INCOMPLETE HIGH SCHOOL	23	16,0	7	17,5
COMPLETE HIGH SCHOOL	22	15,3	3	7,5
UNIVERSITY LEVEL	8	5,6	4	10,0
UNKNOWN/NOT REPORTED:	67	46,5	20	50,0
PROFESSIONAL ACTIVITY (PATIENT KEPT WORKING)	50	34,7	14	35,0
UNKNOWN/NOT REPORTED:	71	49,3	16	40,0
ROUTE OF ACCESS TO TREATMENT				
CEAF	132	91,7	30	75,0
LAWFUL	10	6,9	5	12,5
UNKNOWN/NOT REPORTED:	2	1,4	5	12,5
ROUTE OF ACCESS TO MEDICAL EXAMS				
HUPES	81	56,2	21	52,5
SUS	92	63,9	26	65,0
PRIVATE	59	41,0	15	37,5
HEALTH INSURANCE	40	27,8	12	30,0

CEAF = Specialized Component of Pharmaceutical Assistance

HUPES = University Hospital Professor Edgard Santos

SUS = Health Unic System

SOURCE: Data obtained from patients' charts accompanied at a hepatology service at a university hospital and pharmacy service at CEAF.

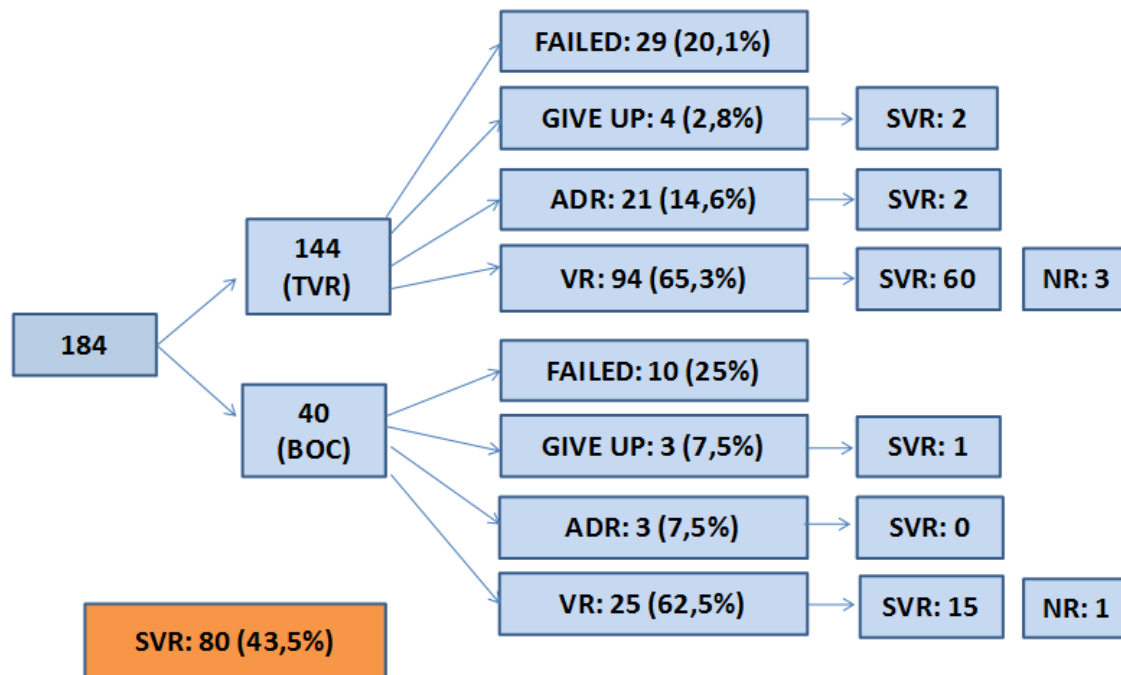
TABLE 2 – Baseline clinical characteristics of hepatitis C infected patients treated with protease inhibitor telaprevir and boceprevir in Bahia, Brazil (n=184).

VARIABLE		TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
		n	%	N	%
		144	78,3	40	21,7
PREVIOUS TREATMENT:	YES	79	54,9	25	62,5
	UNKNOWN/NOT REPORTED:	10	6,9	6	1,5
RESPONSE TO PREVIOUS TREATMENT:					
	RESPONDER/ RELAPSE	40	27,8	12	30,0
	PARTIAL RESPONDER	2	1,4	0	-
	NULL RESPONDER	36	25,0	10	25,0
	UNKNOWN/NOT REPORTED:	66	45,8	18	45,0
COMORBIDITY:	DIABETES	24	16,7	8	20,0
	HIGH BLOOD PRESSURE	50	34,7	12	30,0
	DYSLIPIDEMIA	2	1,4	1	2,5
	HEPATIC STEATOSIS	10	6,9	3	7,5
CIRRHOSIS:	YES	58	40,3	10	25,0
	UNKNOWN/NOT REPORTED:	4	2,8	2	5,0
OBSESITY:	BMI > 30 kg/m ²	24	16,7	5	12,5
	UNKNOWN/NOT REPORTED:	21	14,6	8	20,0
FORMER ALCOHOLIC:	YES	15	10,4	4	10,0
	UNKNOWN/NOT REPORTED:	10	6,9	4	10,0
FORMER SMOKERS:	YES	21	14,6	7	17,5
	UNKNOWN/NOT REPORTED:	8	5,5	1	2,5
HCV-RNA PREVIOUS:	≤ 400.000 UI/ml	29	20,1	9	22,5
	≥ 800.000 UI/ml	83	57,6	24	60,0
	UNKNOWN/NOT REPORTED:	7	4,9	1	2,5
INDICATION OF LIVER FIBROSIS					
METAVIR SCORE:	F1	0	-	2	5,0
	F2	28	19,4	10	25,0
	F3	68	47,2	14	35,0
	F4	35	24,3	8	20,0
	UNKNOWN/NOT REPORTED:	13	9,0	6	15,0
	A0	26	18,0	7	17,5
	A1	47	32,6	15	37,5
	A2	27	18,7	7	17,5
	A3	7	4,9	0	-
	UNKNOWN/NOT REPORTED:	37	25,7	11	27,5

BMI: BODY MASS INDEX

SOURCE: Data obtained from patients' charts accompanied at a hepatology service at a university hospital and pharmacy service at CEAF.

FIGURE 1 - Flowchart on the outcomes of Telaprevir and Boceprevir therapy of hepatitis C infected patients treated with protease inhibitor telaprevir and boceprevir in Bahia, Brazil.



ADR = ADVERSE DRUG REACTION

BOC = Boceprevir; TVR = Telaprevir.

NR = UNKNOWN/NOT REPORTED (values not considered in the calculation of the prevalence ratio)

RP = Prevalence ratio between the suspected event of severe ADR and the risk exposure (>1 = positive association)

SVR = sustained viral response (HCV-RNA negative 24 weeks after end of treatment)

VR = viral response (HCV-RNA negative in the end of treatment)

SOURCE: Data obtained from patients' charts accompanied at a hepatology service at a university hospital and pharmacy service at CEAF.

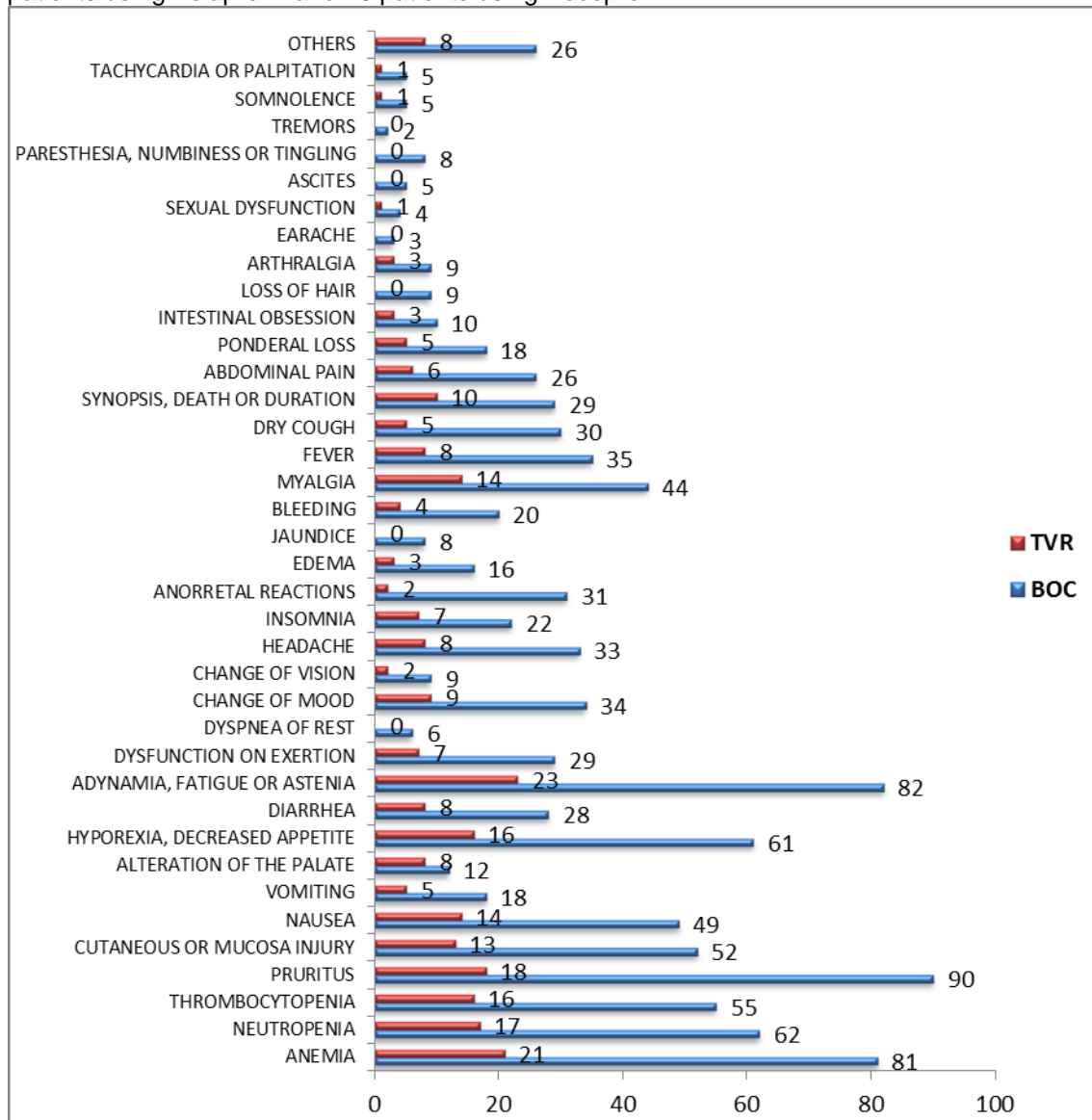
TABLE 3 – Classification of adverse events and interventions to control this events of hepatitis C infected patients treated with protease inhibitor telaprevir and boceprevir in Bahia, Brazil.

VARIABLE	TELAPREVIR		BOCEPREVIR	
	n	%	n	%
(N = 184)	144	78,3	40	21,7
SUSPECTED ADVERSE REACTION TO THE MEDICINAL PRODUCT:				
MODERATE	91	63,2	24	60,0
SEVERE	14	9,7	3	7,5
LETHAL	3	2,1	1	2,5
ADVERSE EVENT AT TREATMENT INTERRUPTION:				
	(n=21)	%	(n=3)	%
HEMATOLOGICAL	5	23,8	0	-
CUTANEOUS	2	9,5	1	33,3
HEPATIC	9	42,9	0	-
RENAL FUNCION	2	9,5	0	-
PSYCHIATRIC	0	-	1	33,3
OTHRES	7	33,3	2	66,6
INTERVENTIONS:				
FILGRASTIM USE:	47	32,6	14	35,0
UNKNOWN/NOT REPORTED:	2	1,4	0	-
ERYTHROPOIETIN USE:	53	36,8	14	35,0
UNKNOWN/NOT REPORTED:	2	1,4	0	-
RIBAVIRIN DOSE REDUCTION:	27	18,8	6	15,0
UNKNOWN/NOT REPORTED:	8	5,6	1	2,5
INTERFERON DOSE REDUCTION:	9	6,3	1	2,5
UNKNOWN/NOT REPORTED:	10	6,9	1	2,5
BLOOD TRANSFUSION:	4	2,8	0	-
UNKNOWN/NOT REPORTED:	13	9,0	2	5,0
HOSPITALIZATION:	14	9,7	3	7,5
UNKNOWN/NOT REPORTED:	11	7,6	2	5,0

ADR = ADVERSE DRUG REACTION

SOURCE: Data obtained from patients' charts accompanied at a hepatology service at a university hospital and pharmacy service at CEAF.

FIGURE 2 - Number of cases of adverse events most frequently reported during treatment of 144 patients using Telaprevir and 40 patients using Boceprevir.



BOC = Boceprevir; TVR = Telaprevir.

SOURCE: Data obtained from patients' charts accompanied at a hepatology service at a university hospital and pharmacy service at CEAF.

TABLE 4 - Relation between presentation of suspected severe ADR to treatment with Telaprevir and Boceprevir and associated risk factors.

VARIABLE	SUSPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION				
	NO	YES	NR	PR	
SEX	MALE	96	6	10	
	FEMALE	58	11	3	2,83
AGE ≥ 60	NO	105	3	6	
	YES	49	14	7	7,70
COMORBIDITY	NO	49	4	4	
	YES	105	13	9	1,46
HIGH BLOOD PRESSURE	NO	102	10	10	
	YES	52	7	3	1,38
DIABETES	NO	127	13	12	
	YES	27	4	1	1,46
USE OF ANOTHER MEDICINAL PRODUCT	NO		4		
		35		2	
	YES	94	10	9	0,91
PREVIOUS HISTORY OF A ADR	NR	25	3	2	
	NO	129	13	9	
	YES	13	2	1	1,45
	NR	12	2	3	

NR = UNKNOWN/NOT REPORTED (values not considered in the calculation of the prevalence ratio)

RP = Prevalence ratio between the suspected event of severe ADR and the risk exposure (>1 = positive association)

ADR = ADVERSE DRUG REACTION

SOURCE: Data obtained from patients' charts accompanied at a hepatology service at a university hospital and pharmacy service at CEAF.

TABLE 5 - Observation on the association of SVR to treatment with Telaprevir and Boceprevir and characteristic factors of the patient.

VARIABLE		SUSTAINED VIRAL RESPONSE			RP
		NO	YES	NR	
SEX	MALE	60	49	3	1,02
	FEMALE	40	31	1	0,98
AGE ≥ 60	NO	60	51	3	1,08
	YES	40	29	1	0,93
PREVIOUS TREATMENT	NO	37	25	2	0,92
	YES	58	44	2	1,08
	NR	5	11	0	
RESPONSE TO PREVIOUS TREATMENT	NO	37	12	1	0,41
	YES	21	30	1	2,40
	NR	42	38	2	
EVIDENCE OF CIRRHOSIS	NO	55	53	2	1,36
	YES	42	24	2	0,73
	NR	3	3	0	
OTHER COMORBIDITY	NO	29	25	3	1,01
	YES	71	55	1	0,99
HCV-RNA PREVIOUS:	≤ 400.000UI/ml	39	29	0	0,95
	> 800.000 UI/ml	59	46	1	1,05
	NR	2	5	1	
INDICATION OF INFLAMMATORY ACTIVITY (METAVIR SCORE)	A0 ou A1	51	42	2	1,09
	A2 ou A3	24	17	1	0,92
	NR	25	21	1	
INDICATION OF LIVER FIBROSIS (METAVIR SCORE)	F1 ou F2	19	21	0	1,26
	F3 ou F4	70	52	3	0,79
	NR	11	7	1	

NR = UNKNOWN/NOT REPORTED (values not considered in the calculation of the prevalence ratio)

RP = Prevalence ratio between the suspected event of severe ADR and the risk exposure (>1 = positive association)

SVR = SUSTAINED VIRAL RESPONSE (HCV-RNA negative 24 weeks after end of treatment)

SOURCE: Data obtained from patients' charts accompanied at a hepatology service at a university hospital and pharmacy service at CEAF.