

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Karin Hepp Schwambach

**Efetividade e segurança do sofosbuvir,
daclatasvir e simeprevir no tratamento
da hepatite C**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

2019

Catálogo na Publicação

Schwambach, Karin Hepp

Efetividade e segurança do sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir no tratamento da hepatite C / Karin Hepp Schwambach. -- 2019.

118 p. : tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2019.

Orientador(a): Carine Raquel Blatt.

1. Hepatite C crônica. 2. Antivirais de ação direta. 3. Efetividade . 4. Segurança. 5. Custo. I. Título.

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

Karin Hepp Schwambach

Efetividade e segurança do sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir no tratamento da hepatite C

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor.

Orientadora: Dra. Carine Raquel Blatt

Porto Alegre

2019

DAS UTOPIAS

Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!
Mario Quintana

AGRADECIMENTOS

À Deus por me mostrar o caminho da perseverança mesmo nos momentos mais difíceis.

À Ana Luísa, meu amor maior, por me apoiar mesmo quando estive ausente.

Ao meu marido Leonardo, sempre meu porto seguro.

Aos meus pais por acreditarem sempre que a educação é o maior investimento.

À minha orientadora Carine Blatt pela orientação, amizade e compreensão em todos os momentos.

À UFCSPA e ao PPG Hepatologia pela oportunidade e pela acolhida humanizada.

Às acadêmicas de farmácia Júlia Lourenço e Ingrid Reinhardt pelo apoio na coleta e organização dos dados.

Ao colega farmacêutico, Rafael, por abrir as portas do seu trabalho no SAE-Hepatites.

Às colegas do HMIPV Adriana, Claudia, Estelita, Nilcéa, Paula e Sandra, pela acolhida, pela amizade e por me mostrar o real sentido de trabalho em equipe.

À minha amiga Soraya pelo apoio e incentivo em mais esta jornada.

RESUMO

Introdução: Os antivirais de ação direta (AAD) utilizados no tratamento da hepatite C crônica demonstram altas taxas de eficácia, são bem tolerados e considerados seguros. Os dados de vida real podem contribuir na consolidação de evidências que envolvem o processo de cuidado ao paciente e os aspectos relevantes para o sucesso da terapia. **Objetivos:** Investigar a efetividade e segurança do tratamento da hepatite C com os AAD sofosbuvir, simeprevir e daclastavir, associados ou não com ribavirina e alfapeginterferon em pacientes com hepatite C crônica em um centro especializado no sul do Brasil e discutir a relação entre custo e efetividade do tratamento. **Métodos:** Foi conduzida uma coorte retrospectiva com 257 pacientes que iniciaram o tratamento da hepatite C entre março e agosto de 2016, em um centro especializado em Porto Alegre/RS. Foram avaliados os desfechos do tratamento, reações adversas e adesão ao tratamento. Em um subgrupo de 148 pacientes, que iniciaram o tratamento entre abril e junho de 2016, foram analisadas as potenciais interações entre os medicamentos utilizados no tratamento da hepatite C e outros medicamentos utilizados. Esta análise foi realizada nas bases de dados Truven Health Analytic/DynaMed Plus and Hep-C Interactions. No cálculo de custos, foram considerados apenas os custos diretos com os medicamentos antivirais, por unidade, de acordo com registros de compras públicas. Foi calculado o custo total do tratamento por paciente e o custo por cura, expresso em Resposta Viral Sustentada (RVS). **Resultados:** Foram acompanhados 253 pacientes, dos quais 90,9% dos pacientes obtiveram RVS, 2% não responderam ao tratamento, 2% apresentaram recidiva e um desistiu do tratamento, 8,7% dos pacientes apresentaram algum problema de adesão ao tratamento. Não houve casos de descontinuação do tratamento por eventos adversos a medicamentos. Na análise multivariada, a co-infecção com HIV e o tempo de tratamento mais longo foram associados à melhor resposta ($p = 0,028$ e $p = 0,02$, respectivamente). Um total de 1433 reações adversas a medicamentos foram identificadas, com uma média de 5,6 por paciente, e todas foram classificadas como leves. Os mais frequentes foram cefaléia (55,7%), astenia (47,3%), apetite alterado (41,9%), pele seca (37,2%), náusea / vômito (35,9%). No subgrupo de no qual foram avaliadas as interações medicamentosas, foram identificadas 328 doenças crônicas (71 doenças diferentes), sendo que 88,5% dos pacientes tinham pelo menos uma doença crônica. Os pacientes relataram o uso de 474 medicamentos (121 medicamentos diferentes), com média de 3,2 medicamentos por paciente. Foram identificadas 265 interações medicamentosas potenciais, classificadas como importantes (6,0%), com significância clínica (20,7%) e sem significado clínico ou com dados insuficientes (69,4%). Pacientes cirróticos tiveram maior número médio de interações

medicamentosas potenciais do que pacientes não cirróticos (2,51 x 0,79, p = 0,000). Em relação ao custo do tratamento, o custo médio para os pacientes do genótipo 1 foi de US \$ 5.862,31 e US \$ 6.310,34 / cura; enquanto para os pacientes do genótipo 3 o custo foi de US \$ 5.144,27 e US \$ 5.974,76 / cura. Os preços dos medicamentos adquiridos são cerca de 30% menores quando comparados aos preços estimados durante o processo de incorporação no Sistema Único de Saúde. Conclusões: Os resultados indicaram boas taxas de efetividade com diferentes combinações dos medicamentos usados para o tratamento da hepatite C, além de um perfil de segurança satisfatório. Os preços dos medicamentos estão em torno de 30% menores quando comparados aos valores estimados na incorporação, no entanto, continuam elevados considerando a realidade brasileira.

Palavras chave: hepatite C crônica; antivirais de ação direta; efetividade; segurança; custo

ABSTRACT

Introduction: Direct-acting antivirals (DAA) used to treat chronic hepatitis C demonstrate high efficacy rates, are well tolerated and considered safe. Real-life data can contribute to the consolidation of evidence involving the patient care process and aspects relevant to the success of therapy. **Objectives:** To investigate the effectiveness and safety of hepatitis C treatment with DAA sofosbuvir, simeprevir and daclastavir, associated or not with ribavirin and alfapeginterferon in chronic hepatitis C patients in a specialized center in southern Brazil, and to discuss the relationship between cost and effectiveness. of treatment. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted with 257 patients who started hepatitis C treatment between March and August 2016 at a specialized center in Porto Alegre / RS. Treatment outcomes, adverse reactions, and treatment adherence were assessed. In a subgroup of 148 patients who started treatment between April and June 2016, potential interactions between drugs used to treat hepatitis C and other drugs used were analyzed. This analysis was performed on the Truven Health Analytic / DynaMed Plus and Hep-C Interactions databases. In costing, only direct costs with antiviral drugs per unit were considered, according to public procurement records. The total cost of treatment per patient and cost per cure, expressed as Sustained Viral Response (SVR), were calculated. **Results:** 253 patients were followed up, of which 90.9% of the patients had SVR, 2% did not respond to treatment, 2% relapsed and one withdrew treatment, 8.7% of the patients had some treatment adherence problem. There were no cases of discontinuation of treatment for adverse drug events. In multivariate analysis, co-infection with HIV and longer treatment time were associated with better response ($p = 0.028$ and $p = 0.02$, respectively). A total of 1433 adverse drug events were identified, with an average of 5.6 per patient, and all were classified as mild. The most frequent were headache (55.7%), asthenia (47.3%), abnormal appetite (41.9%), dry skin (37.2%), nausea / vomiting (35.9%). In the subgroup in which drug interactions were evaluated, 328 chronic diseases (71 different diseases) were identified, with 88.5% of patients having at least one chronic disease. Patients reported the use of 474 medications (121 different medications), with an average of 3.2 medications per patient. We identified 265 potential drug interactions, classified as important (6.0%), with clinical significance (20.7%) and without clinical significance or with insufficient data (69.4%). Cirrhotic patients had a higher average number of potential drug interactions than non-cirrhotic patients (2.51×0.79 , $p = 0.000$). Regarding the cost of treatment, the average cost for genotype 1 patients was \$ 5,862.31 and \$ 6,310.34 / cure; while for genotype 3 patients the cost was \$ 5,144.27 and \$ 5,974.76 / cure. The prices of medicines purchased are about 30%

lower compared to the prices estimated during the process of incorporation into the Unified Health System. **Conclusions:** The results indicated good effectiveness rates with different combinations of drugs used to treat hepatitis C, as well as a satisfactory safety profile. Drug prices are around 30% lower when compared to the estimated values of incorporation, however, remain high considering the Brazilian reality.

Keywords: chronic hepatitis C; direct acting antivirals; effectiveness; safety; cost

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

- Quadro 1.** Distribuição dos AADs de acordo com sítio de ação farmacológico.....15
- Figura 1.** Evolução do tratamento da hepatite C e respectivas taxas de RVS.....18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAD: antivirais de ação direta

AASLD-IDSAs: *American Association for the Study of Liver Disease- Infectious Disease Society of America*

AME: Assessoria de Medicamentos Especiais

BOC: boceprevir

CHC: carcinoma hepatocelular

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CV: carga viral

DAC: daclatasvir

EBR: elbasvir

GZR: grazoprevir

HIV: vírus da imunodeficiência humana

INF: interferon

ITT: intenção de tratar

LDV: ledipasvir

MPR: razão de posse de medicamentos

MS: Ministério da Saúde

NI: não informado

OBV / PTV / r ± DSV ± RBV: associação dos fármacos ombitasvir, paritaprevir dihidratado/ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado (Em estudos internacionais é utilizada a nomenclatura paritaprevir como sinônimo de veruprevir)

OBV / VER r ± DSV ± RBV (ou 3D): associação dos fármacos ombitasvir hidratado, veruprevir dihidratado/ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PCR: reação em cadeia da polimerase

PEG-INF: alfapeginterferon

RAM: reação adversa a medicamentos

RBV: ribavirina

RNA: ácido ribonucleico

RVS: resposta viral sustentada

SIM: simeprevir

SOF: sofosbuvir

SUS: Sistema Único de Saúde

TEL: telaprevir

TR: teste rápido

VEL: velpatasvir

VHB: vírus da hepatite B

VHC: vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Hepatite C.....	14
2.2 Tratamento da Hepatite C Crônica.....	16
2.3 Efetividade e Segurança do Tratamento da Hepatite C Crônica.....	19
2.4 Cuidado Farmacêutico e Adesão ao Tratamento da Hepatite C Crônica.....	26
2.5 Aspectos Econômicos do Tratamento da Hepatite C Crônica.....	29
3. JUSTIFICATIVA.....	33
4. OBJETIVOS.....	34
REFERÊNCIAS.....	35
5. RESULTADOS.....	43
5.1 Artigo 1-Adherence, adverse drug reaction and effectiveness to Chronic Hepatitis C treatment: real life results from pharmacist clinical practice in a specialized center in Brazil.....	44
5.2. Artigo 2-Effectiveness and potential drug interactions in antiviral therapy for the treatment of chronic hepatitis C: real-life data from a specialized center in southern Brazil.....	61
5.3 Artigo 3-Cost and effectiveness of the treatment of chronic hepatitis C in Brazil: real-world data.....	80
6. CONCLUSÕES.....	97
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	98
Anexo A-Pareceres consubstanciados do projeto de pesquisa.....	99
Apêndice A- Instrumento de coleta de dados.....	109

1.INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou em 2015 que 71 milhões de pessoas no mundo vivem com o vírus da hepatite C (VHC) (1) e destes, de 60 a 79% dos portadores desenvolverão doença hepática crônica necessitando de assistência à saúde especializada e de alta complexidade (2). No Brasil, a notificação compulsória de hepatite viral foi iniciada em 1996 e mais de 200 mil casos foram notificados entre 1999 e 2017 (3).

O VHC é transmitido fundamentalmente por via parenteral, a partir do uso de drogas injetáveis, material não esterilizado como agulhas e seringas, transfusão de sangue e derivados sem rastreamento. A transmissão vertical pode ocorrer, ainda que de forma menos comum. A transmissão sexual ainda é pouco frequente (1). Raramente causa infecção aguda sintomática e os sintomas são inespecíficos e autolimitados, sendo a doença dificilmente diagnosticada na fase aguda (1, 4).

Em geral a infecção pelo VHC desencadeia um processo inflamatório que pode desencadear fibrose, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) anos após a exposição ao agente infeccioso (1, 4, 5). A hepatite C se mostra como um problema de saúde pública, já que as suas complicações são graves, trazendo prejuízos para o indivíduo e para a sociedade, como qualidade de vida prejudicada e perda de produtividade no trabalho (6, 7). A OMS propõe como formas de controle desta grave doença o diagnóstico precoce, esclarecimento da população quanto aos fatores de risco, além de acesso ao tratamento (1).

Atualmente o tratamento recomendado em protocolos internacionais (8-10) e nacional (11) é baseado nos medicamentos antivirais de ação direta (AAD), que agem em diferentes sítios do vírus, proporcionando altas taxas de eficácia e perfil de segurança adequada (4,12).

Há um aumento dos esforços em todo o mundo, a fim de reduzir o impacto global da hepatite C através da implementação de ações programáticas que podem aumentar a conscientização sobre a hepatite viral e também melhorar a vigilância, prevenção e tratamento (1, 13).

Em 2016, a OMS propôs a “Estratégia do Setor Saúde Global sobre a Hepatite Viral 2016-2021: Rumo ao Fim da Hepatite Viral” visando estabelecer estratégias globais capazes de alcançar o objetivo de eliminação de hepatite viral como problema de saúde pública até 2030 e reduzir os novos casos em 90% e em 65% a mortalidade a elas associada (2). É importante considerar que devido à variabilidade na epidemiologia e na infraestrutura de saúde pública, diferentes países precisam de estratégias específicas para lidar com a hepatite C. Estas estratégias podem ser desenvolvidas buscando-se melhorar os resultados do tratamento através

da avaliação e incorporação de medicamentos novos e eficazes a um preço sustentável, além de elaborar diretrizes clínicas para o tratamento da hepatite C e desenvolver campanhas de conscientização e diagnóstico direcionadas à população (14). O Brasil é signatário do documento da OMS e o Ministério da Saúde (MS) tem desenvolvido ações para estimar levantar dados epidemiológicos da doença, estabelecer metas em relação a números de casos a serem testados, diagnosticados e tratados e avaliar os custos necessários para alcançar as metas desejadas (3).

No Brasil, o tratamento da hepatite C está disponível no sistema público de saúde e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vêm sendo revisados periodicamente. Esta revisão permite a avaliação de novas tecnologias disponíveis, visando obter maior efetividade, com menos efeitos adversos e buscando o aprimoramento do cuidado. A abordagem multidisciplinar é essencial para promover o cuidado integral, proporcionando individualização na abordagem e contribuindo para a adequada adesão ao tratamento (15, 16, 17).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hepatite C

A infecção pelo VHC pode causar hepatite aguda e crônica, mas os sintomas precoces aparecem em somente cerca de 20% das pessoas. A cura espontânea ocorre dentro de seis meses da infecção em 15-45% dos indivíduos infectados mesmo sem tratamento. Os restantes 55-85% desenvolvem infecção crônica, que pode levar a fibrose progressiva e cirrose. O risco de cirrose varia de 15% a 30% após 20 anos de infecção pelo VHC. A cada ano, aproximadamente 1 a 3% pessoas com cirrose progridem para CHC. O risco de progressão para cirrose e CHC depende de características pessoais e comportamentos. Uso de álcool, coinfeção com vírus da hepatite B (VHB) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV) e imunossupressão devido a qualquer causa aumentam o risco de desenvolver cirrose ou CHC (10, 12, 18). Além da progressão da doença hepática, podem ocorrer diversas manifestações extra-hepáticas, como crioglobulinemia, linfoma de células B, porfiria cutânea tardia, líquen plano, neuropatia e glomerulopatias. Estas manifestações contribuem para tornar a doença complexa (11, 18).

A transmissão do VHC ocorre principalmente por via parenteral, através de uso de drogas injetáveis com compartilhamento de seringas, reutilização ou esterilização inadequada de equipamentos médicos ou odontológicos (seringas e agulhas), transfusão de sangue e hemoderivados não rastreados. Também pode ocorrer transmissão sexual ou vertical, no entanto, esses modos de transmissão são muito menos comuns (1, 11).

Alguns grupos populacionais estão ou estiveram mais expostos à transmissão tais como profissionais de saúde, pessoas que utilizam drogas injetáveis, povos indígenas e minorias, prisioneiros, migrantes, homens que fazem sexo com homens, pessoas coinfectadas com HIV, doentes renais crônicos e pessoas que receberam transfusão de sangue. Esses indivíduos necessitam de medidas específicas de prevenção, testes, cuidados e tratamento (1, 19).

O diagnóstico da hepatite C é feito por meio da detecção de anticorpos anti-VHC realizada em ambiente laboratorial, com testes sorológicos, como Elisa (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Os exames que podem ser realizados fora do ambiente laboratorial são os testes por imunocromatografia de fluxo, mais conhecidos como teste rápido (TR) (11).

O anti-VHC é um marcador que indica contato prévio com o vírus, não permitindo diferenciar uma infecção resolvida naturalmente de uma infecção ativa. Para a confirmação de uma infecção ativa, é realizado um teste molecular, que detecta o RNA do vírus. Os testes

moleculares quantitativos, ou testes de carga viral (CV), quantificam o número de cópias de genomas virais circulantes (11).

O teste para identificação do VHC-RNA por método de biologia molecular está indicado para confirmar o diagnóstico de hepatite C crônica imediatamente antes de iniciar o tratamento, e na 12^a ou 24^a semana após o término do tratamento, para avaliar a eficácia terapêutica. A mensuração do HCV-RNA deve ser realizada por metodologia de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real com limite de detecção de menos de 12 UI/mL (8, 9).

Das 71 milhões de pessoas vivendo com o VHC no mundo, 2,3 milhões viviam coinfectadas com VHC e HIV. Estimativas obtidas a partir de modelagem sugerem que, em todo o mundo, em 2015, ainda havia 1,75 milhão de novas infecções por VHC (taxa de incidência global: 23,7 por 100.000). A infecção por VHC é distribuída de forma desigual no mundo. As regiões da Europa (incluindo Turquia e Rússia) e do Mediterrâneo Oriental são mais afetadas, mas há variações na prevalência entre e dentro dos países (2).

O VHC possui uma alta variabilidade genética, com pelo menos seis genótipos diferentes e múltiplos subtipos (12), com distribuição variável pelo mundo (1).

No Brasil, estima-se também, que entre 1,4 e 1,7 milhões de portadores de hepatite C desconhecem o diagnóstico. Entre 1999 a 2017, foram identificados e notificados no Brasil 331.855 casos de hepatite C, considerando apenas um marcador – anti-VHC ou VHC-RNA – reagente. Já considerando os casos que possuíam ambos os marcadores reagentes, foram detectados 160.105 casos. Na análise da distribuição dos casos com anti-VHC e HCV-VHC reagentes por região, 63,2% ocorreram no Sudeste; 25,2% no Sul; 5,9% no Nordeste; 3,2% no Centro-Oeste; e 2,5% no Norte (3). O genótipo 1 é o mais prevalente, seguido pelo genótipo 3 (3, 5).

A prevalência de cirrose no grupo tratado variou de 38,8% a 54,9% nos estudos brasileiros (20,21,22,23,24), pois o protocolo vigente até 2018 preconizava que somente pacientes com graus mais avançados de dano hepático, manifestações extra-hepáticas da doença e coinfectados teriam direito ao tratamento pelo sistema público de saúde (25).

O perfil dos pacientes avaliados em estudos de vida real, conduzidos no Brasil demonstrou que a maioria são homens (55,2 a 64,8%), com idade média em torno de 58 anos (20,21,22,23,24,26). Estudo multicêntrico, observacional e transversal, realizado em 15 centros do Brasil entre janeiro de 2016 e junho de 2017, com dois mil pacientes, demonstrou que o tempo entre o diagnóstico e o início do acompanhamento em um centro de referência foi de 22,9 meses. Os motivos mais comuns para a realização do teste que levou ao diagnóstico foram exames de rotina (33,2%) e doação de sangue (19%). Clínicos gerais diagnosticaram a maioria

dos pacientes (30,1%). O estágio de fibrose foi avaliado principalmente por biópsia hepática (61,5%) e 31,3% dos pacientes eram cirróticos no momento do diagnóstico (26).

2.2 Tratamento da Hepatite C Crônica

O objetivo principal do tratamento é a erradicação do vírus. Espera-se assim aumentar a expectativa de vida, diminuir a incidência de complicações da doença hepática crônica como cirrose, carcinoma hepatocelular e óbito, bem como diminuir a transmissão da infecção (1, 11). O sucesso do tratamento pode ser demonstrado pela Resposta Viroológica Sustentada (RVS), definida como a negatificação sanguínea do RNA viral, medida entre 12 e 24 semanas após o término do tratamento (1, 11). Assim, a RVS é considerada um desfecho objetivo, significando a cura (27).

Após o descobrimento do VHC, em 1989, o tratamento das pessoas infectadas tornou-se possível. O primeiro tratamento era baseado na ribavirina, posteriormente foi introduzido no mercado o interferon-alfa (INF) (5,28), uma citocina liberada pelas células hospedeiras na presença do patógeno. Quando administrado por via subcutânea, inibe a replicação do vírus e modula a resposta imune contra as células infectadas. Posteriormente, a adição de polietilenoglicol ao interferon (resultando no interferon-peguilado, PEG-INF), aumentou o tempo de meia-vida do medicamento, permitindo a aplicação semanal. O PEG-INF utilizado em conjunto com a ribavirina (RBV), um nucleosídeo inibidor, aumentou as taxas de cura, mas este regime não era bem tolerado. Alguns efeitos adversos podiam ser graves e as taxas de cura em estudos de vida real eram consideradas baixas, em torno de 40 e 65%, dependendo do genótipo do vírus, presença de cirrose, coinfeção por HIV e tratamento prévio (5, 28).

Os AADs de primeira geração, boceprevir (BOC) e telaprevir (TEL), foram aprovados para uso clínico em 2011 e o tratamento incluía o uso de INF e RBV. Esta associação mostrou-se efetiva no tratamento de pacientes com o genótipo 1 do vírus, apesar de causar freqüentes e severos efeitos adversos, especialmente em pessoas com estágios mais avançados da doença (5).

Os medicamentos antivirais de ação direta (AADs) de segunda geração foram aprovados por agências regulatórias em vários países a partir de 2014 para tratamento da hepatite C. Estes medicamentos atuam diretamente no ciclo de replicação viral e demonstram uma alta taxa de RVS, com menor duração dos tratamentos, administração oral e menos efeitos adversos (5, 27, 29).

Cada um destes medicamentos possui diferentes características, já que agem em diferentes sítios das proteínas virais, conforma descrito no Quadro 1.

Quadro 1. Distribuição dos AADs de acordo com sítio de ação farmacológico.

Inibidor De Protease NS3/4A	Inibidor do Complexo Enzimático NS5A	Inibidor da Polimerase NS5B (Análogo de Nucleotídeo)	Inibidor da Polimerase NS5B (Não-Análogo de Nucleotídeo)
Glecaprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir
Voxilaprevir	Velpatasvir		
Grazoprevir	Ledipasvir		
Paritaprevir	Ombitasvir		
Simeprevir	Pibrentasvir		
	Elbasvir		

Adaptado de (30).

A escolha do esquema de tratamento é realizada por meio de avaliação do genótipo do VHC, tratamento anterior e estadiamento da doença hepática. A utilização da RBV é indicada a pacientes portadores de preditores de má resposta ao tratamento, como diabetes e obesidade portadores de cirrose hepática, pacientes com resposta nula à terapia prévia e pacientes portadores de coinfeção com HIV, independentemente do grau de fibrose (8, 9, 11, 31).

Os PCDTs da hepatite C, tanto no âmbito nacional quanto no âmbito internacional, preconizam o uso de diferentes AADs utilizados em associação, com duração de tratamento que variam de 8 a 24 semanas. Tratamentos mais curtos, de apenas oito semanas, podem utilizar o medicamento pangenotípico Glecaprevir/pibrentasvir com dose fixa em pacientes virgens ou experimentados com genótipo 1a ou 1b sem cirrose; combinação em dose fixa de SOF+LPV em pacientes virgens com genótipo 1a e 1b sem cirrose, por exemplo (8, 9, 11).

Algumas situações específicas como faixa etária (infecção em crianças), doença renal crônica, co-infecção por HIV, co-infecção por HBV podem ter manejos diferentes, com adequação de doses e de escolha de medicamentos (9, 11).

Também estão previstos critérios para suspensão do tratamento, como ocorrência de eventos adversos severos, ausência de adesão, situação que contraindique o tratamento, como a gestação; elevação das aminotransferases em níveis dez vezes acima do limite superior da normalidade; infecção bacteriana grave, sepse, descompensação hepática, contagem de plaquetas menor que 25.000 mm³ em pacientes em uso de PEG-INF (11).

No Brasil, desde a década de 90, o Ministério da Saúde fornece os medicamentos para o tratamento da hepatite C. A Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, através da Assessoria de Medicamentos Especiais (AME), estabeleceu em 1995, protocolo de fornecimento de INF para tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo VHC. A partir de setembro de 1999, foi incluído também o fornecimento de RBV (32). A terapia foi modificada ao longo dos anos, com a incorporação de novos medicamentos, de acordo com as orientações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) (11).

Os PCDTs são documentos oficiais do MS, que visam garantir o melhor cuidado à saúde do paciente ou usuário do Sistema Único de Saúde (SUS). Estes documentos estabelecem orientações quanto ao diagnóstico, o tratamento (com critérios de inclusão e exclusão definidos) e o acompanhamento dos pacientes, informações sobre medicamentos, exames e demais terapias. Esses protocolos são elaborados a partir de dados da literatura científica e utilizando a saúde baseada em evidência (33). O PCDT vigente em 2013 recomendava terapia dupla, por 24 a 48 semanas, com PEG e RBV ou terapia tripla, em média por 48 semanas com PEG, RBV e BOC ou TEL. As taxas de eliminação do vírus ficaram abaixo do esperado, o tempo de tratamento era longo e utilizavam-se medicamentos injetáveis com efeitos adversos graves, o que dificultava a adesão (33).

Em 2015 foram incorporados ao PCDT brasileiro para hepatite C e coinfeções, os AADs sofosbuvir (SOF), simeprevir (SIM) e daclastavir (DAC) (25, 34). A revisão da literatura realizada para o relatório de recomendação de incorporação destes medicamentos apontou taxas de sucesso entre 80 e 100%, dependendo das condições do paciente, como grau de fibrose, tratamento prévio ou não, presença de cirrose e coinfeção por HIV (25, 34). Os esquemas terapêuticos simplificaram o tratamento, uma vez que são administrados pela via oral, possuem tempo menor de tratamento, e menor incidência de efeitos adversos. Além disso, apresentam melhor perfil de segurança e foram liberados para o tratamento de pacientes com fibrose avançada ou cirrose compensada e coinfectados ou não pelo HIV (25, 34).

A atualização do PCDT para Hepatite C e Coinfeções publicada em 2018 ampliou o acesso ao tratamento para todos os pacientes com hepatite C crônica, incluiu esquemas de retratamento, atualizou o tratamento da hepatite C aguda, atualizou o tratamento da hepatite C em crianças. Além disso, incluiu as associações de fármacos ombitasvir (OBV), dasabuvir (DSV), veruprevir (VER) e ritonavir (r) (potencializador farmacocinético) – 3D; associação de ledipasvir e sofosbuvir (LPV/SOF), associação de elbasvir e grazoprevir (EBV/GZV) (35).

As atuais alternativas terapêuticas para o tratamento da hepatite C, com registro no Brasil e incorporadas ao SUS, apresentam resposta comparável entre todos os esquemas propostos, em situações clínicas semelhantes. Algumas características específicas diferenciam os esquemas entre si, como: indicação para determinadas populações, diferenças relacionadas à comodidade posológica e o preço praticado pelas indústrias fabricantes. Essa similaridade permite que a análise da oferta dos esquemas terapêuticos no SUS seja baseada em uma análise de custo-minimização, ou seja, priorização das alternativas seguras e eficazes e que implicam um menor impacto financeiro ao sistema. Esta estratégia busca proporcionar a ampliação do acesso ao tratamento a todos os pacientes infectados pelo VHC no Brasil (11).

Com base neste critério, o MS divulgou uma nota Informativa divulgando os medicamentos que estarão disponíveis em 2019 para prescrição: ledipasvir/sofosbuvir, velpatasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir e ribavirina (36).

Todos os medicamentos fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, União, com responsabilidade de distribuição e dispensação pelos Estados, através de serviços de atendimento especializado (37).

2.3 Efetividade e Segurança do Tratamento da Hepatite C Crônica

O rápido desenvolvimento dos tratamentos para a hepatite C demonstra a necessidade de avaliação criteriosa dos ensaios clínicos, que demonstram a eficácia destes, bem como a comparação da eficácia com os estudos de efetividade, realizados em cenários de vida real (27). O perfil de eficácia e segurança ainda não está claramente definido em algumas populações especiais. O perfil de segurança é limitado por algumas interações medicamentosas significativas e o uso generalizado ainda é limitado pelo seu custo (38). Dessa maneira, no contexto de vida real podem ser considerados todos os aspectos relevantes para o sucesso da terapia (27).

Os tratamentos que utilizavam os AADs de 1ª geração, TEL e BOC indicavam taxas de RVS de em torno de 60% em estudos internacionais (39) (40) e entre 45 e 57% em estudos nacionais (41,42,43). Estes medicamentos também acarretavam eventos adversos importantes, que muitas vezes necessitavam de tratamento adicional (39, 44), com taxas de abandono por eventos adversos variando entre 12 a 27% (40, 41,42).

BANSAL e colaboradores (2015) realizaram uma meta-análise a fim de avaliar a eficácia, segurança e custo dos tratamentos da hepatite C, a partir de ensaios clínicos randomizados, com pacientes portadores do genótipo 1 do VHC. Em pacientes virgens de tratamento, os estudos demonstraram que o esquema PEG e RBV obteve sucesso em 49,4% dos pacientes depois de 24 semanas. Este esquema apresentou uma taxa de 10,1% de efeitos adversos severos e 9,0% de descontinuação do tratamento. Com a adição de um AAD de 1ª Geração (BOC ou TEL), a RVS aumentou para 74,5 %, mas os efeitos adversos severos ainda ocorreram em 9,4% dos pacientes, com 11,9% de descontinuação. Já com a utilização de AADs de 2ª Geração, a RVS chegou a 90,3%, com taxa de efeitos adversos de 5,4% e descontinuação de 2,5% (45).

A evolução dos regimes de tratamento e as respectivas taxas de RVS obtidas podem ser visualizadas na Figura 1.

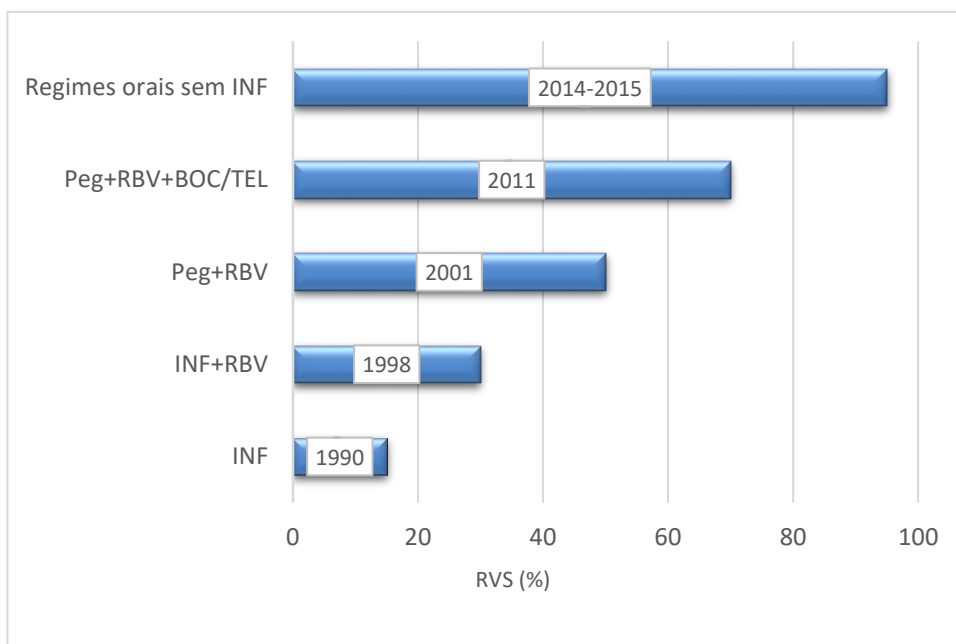


Figura 1: Evolução do tratamento da hepatite C e respectivas taxas de RVS. Adaptado de (28)

Desde a incorporação dos AADs de segunda geração ao tratamento da hepatite C, vários estudos avaliaram a efetividade e segurança destes medicamentos. Uma revisão sistemática avaliou ensaios clínicos randomizados de 15 diferentes esquemas terapêuticos com AADs de segunda geração. Foram incluídos 64 estudos, totalizando 15.731 pacientes, a maioria infectada com o genótipo 1 do VHC e tratados principalmente por 12 ou 24 semanas. A taxa de resposta após 12 semanas de tratamento foi de aproximadamente 89%, enquanto a taxa de falha virológica estava abaixo de 5%. Dentre os esquemas avaliados, PTV/r+OBV+DSV ± RBV,

SOF+LPV± RBV, GZR+EBR± RBV e SOF+VEL± RBV apresentaram RVS12 maiores que 95%. Estas combinações de medicamentos estão descritas nos principais protocolos internacionais de tratamento da hepatite C crônica e são usados na prática clínica. Os AADs de segunda geração apresentaram vantagens como valores de resposta virológica superiores a média alcançada por terapias anteriores baseadas em IFN, duração do tratamento mais curta e a possibilidade de combinações de terapias para atender às necessidades do paciente (46).

Considerando as altas taxas de RVS demonstradas nos ensaios clínicos para os AADs de segunda geração no tratamento da hepatite C, altas taxas de eficácia também são esperadas no mundo real. Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais de coorte encontraram 68 estudos abrangendo um total de 24.151 pacientes, seis tratamentos: SOF com LPV, DAC ou SIM; DAC com asunaprevir; PTVr com OBV e DSV e SOF com RBV. A análise global mostrou taxas de RVS de 88-96% para todos os tratamentos, exceto SOF combinado com a RBV, que teve taxas de RVS de aproximadamente 80%. Os resultados de análises de subgrupos mostraram que o vírus do genótipo 3 parece ser o mais difícil de tratar (47).

Revisão sistemática incluiu um total de 138 ensaios, randomizando um total de 25.232 participantes. Os ensaios foram geralmente ensaios de curta duração e projetados principalmente para avaliar o efeito do tratamento na RVS, sem determinar o efeito de longo prazo. Os ensaios avaliaram 51 diferentes AADs. Não há evidências suficientes para julgar se os AADs têm efeitos benéficos ou prejudiciais em outros resultados para a hepatite C crônica, como na morbi-mortalidade ou em eventos adversos sérios. RVS ainda é um resultado que precisa de validação adequada em ensaios clínicos randomizados (48).

Revisão realizada por Flisiak (2017) compilou dados de vida real até setembro de 2016. A taxa de RVS dos 13.858 pacientes incluídos na revisão foi de 94%, e 92% nos 3506 pacientes com cirrose. A taxa de RVS dos 4260 pacientes que utilizaram OBV/PTVr ± DSV ± RBV foi de 97%, sendo a mesma para os 1647 pacientes com cirrose. A avaliação de SOF/ SIM ± RBV mostrou uma taxa de RVS maior de 90%, enquanto que com o DAC esta taxa atingiu aproximadamente 95%. A descontinuação devido a eventos adversos foi necessária em não mais de 3% dos pacientes e a frequência de eventos adversos foi de 0 a 11%. O estudo demonstrou resultados de eficácia e segurança semelhantes para os tratamentos com LDV/SOF ± RBV ou OBV/PTVr ± DSV ± RBV em pacientes com genótipos 1 ou 4 (29)

Calleja e colaboradores (2017) realizaram estudo retrospectivo com dados de vida real em 35 centros na Espanha para avaliar a eficácia e segurança das combinações orais de AADs, OBV/PTVr/DSV e LDV/SOF em pacientes com genótipo 1 do VHC. A taxa de RVS foi de 96,8% entre os 1567 pacientes que utilizaram OBV/PTVr/DSV ± RBV e 95,8% entre os 1758

pacientes tratados com LDV / SOF ± RBV. Não foram observadas diferenças significativas na RVS de acordo com o subgenótipo de VHC. Taxas de eventos adversos severos e eventos adversos associados à descontinuação do tratamento foram de 5,4% e 1,7%, na subcoorte OBV/PTVr/DSV e 5,5% e 1,5% na subcoorte LDV/SOF, respectivamente. CHC foi relatado em 0,93% (49).

Estudo de coorte prospectivo observacional avaliou 84 pacientes tratados com LDV/SOF por 8, 12 ou 24 semanas nos Estados Unidos, seguindo o protocolo da AASLD/IDSA, que utiliza uma abordagem interprofissional. A maioria dos pacientes era portadora do genótipo 1, somente um paciente era portador do genótipo 6. Na análise por protocolo, a RVS foi de 97,5% dos pacientes e na análise por intenção de tratar foi de 91,7%. Nenhum paciente descontinuou o tratamento e a maioria (56%) dos pacientes não relatou efeitos adversos e todos os efeitos relatados foram leves, como dor de cabeça e fadiga (50).

No sul da Ásia, o genótipo 3 do VHC é mais prevalente. Na Índia, um estudo conduzido entre março e dezembro de 2015 incluiu dados de 1203 pacientes, de 11 centros de tratamento. Foram avaliados esquemas com SOF+RBV, com ou sem PEG-INF. As taxas gerais de RVS foram 91 e 92% para SOF+ RBV e SOF+RBV+PEG-INF, respectivamente. As taxas de RVS nos pacientes experimentados foram 67 e 74% versus 93 e 96% em pacientes virgens de tratamento, para cada esquema avaliado. Entre os cirróticos, RVS foi 73 e 75%, respectivamente, sendo que entre pacientes cirróticos experimentados a taxa de RVS foi mais baixa, 44% e 58%. Os eventos adversos relatados foram fadiga, cefaleia e mialgia (51).

Outro estudo indiano, com 107 pacientes avaliou as respostas virológicas no início do tratamento e depois semanalmente (até quatro semanas) até que a carga viral se tornasse indetectável. A maioria dos pacientes (64,5%) estava infectada com o genótipo 3 do VHC. Com exceção de um paciente, todos os pacientes incluídos atingiram resposta virológica até a quarta semana do tratamento (52).

Estudos de vida real com AADs de segunda geração desenvolvidos no Brasil corroboram os resultados de efetividade de estudos internacionais (20-22, 24).

Um estudo de coorte avaliou 527 pacientes com infecção pelo VHC, que iniciaram tratamento em um hospital universitário de São Paulo, Brasil, entre dezembro de 2015 e julho de 2017. A taxa de cirrose foi de 51,6%. A maioria dos pacientes recebeu SOF+DAC+RBV (60,7%) e SOF+SIM (25,6%). As taxas gerais de RVS foram de 90,5% para a análise por intenção de tratar (ITT), sendo mais altas nos não-cirróticos (94,2%) quando comparadas aos pacientes cirróticos (87,1%). As taxas de RVS foram maiores nos pacientes com genótipo 1 (n = 405, 92,1%). Vinte e dois pacientes cirróticos (8,0%) tiveram descompensação hepática

clínica durante o tratamento. Complicações da doença hepática avançada foram responsáveis pela descontinuação de tratamento e morte em 12 e 7 pacientes, respectivamente (53).

Estudo retrospectivo realizado no Rio Grande do Sul avaliou 1002 pacientes e a RVS observada foi de 93,4%. Houve uma diferença significativa de resposta de acordo com o sexo, 91,6% nos homens e 95,7% nas mulheres ($p = 0,009$), tempo de tratamento no genótipo 1, 92,7% com 12 semanas e 99,1 com 24 semanas ($p = 0,040$) e genótipo, 94,7% no genótipo 1, 91,7% no genótipo 2 e 91,4% no genótipo 3 ($p = 0,047$) (21).

Um estudo observacional retrospectivo em 6 centros de tratamento no sul do Brasil, com 296 pacientes e a maioria recebeu SOF+DAC. A taxa de RVS observada foi de 91,6%, com diferença significativa de resultados de portadores de genótipo 1 e genótipo 3 (84% versus 95%) (22).

A taxa de resposta global de 219 pacientes de três centros de tratamento, um em São Paulo e dois em Porto Alegre, também alcançou 95%. Neste estudo foram incluídos os medicamentos SOF/LDV e 3 D com ou sem RBV (20).

Na análise por genótipo, estudos brasileiros apontaram taxas de RVS em torno de 95% em portadores do genótipo 1, o mais prevalente. Dentre os portadores do genótipo 3, as taxas de RVS ficaram entre 84 e 91% (20,21,22,24).

Outro aspecto de fundamental importância no tratamento da hepatite C é a segurança. Muitas reações adversas a medicamentos (RAM) são detectadas somente quando o medicamento é utilizado por uma população maior e mais diversificada do que durante os ensaios clínicos. Estas RAM podem ser uma causa significativa de morbidade e mortalidade (54).

A OMS (55) conceitua Farmacovigilância como a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado com medicamento. É um conjunto de métodos, observações e instruções que permitem, durante a etapa de comercialização ou uso amplo do medicamento, detectar RAM e os efeitos imprevistos na etapa prévia, de controle e avaliação. O monitoramento de RAM permite aperfeiçoar os sistemas de utilização de medicamentos, constituindo uma importante ferramenta para a segurança do paciente e para a qualidade da assistência à saúde. As reações adversas a medicamentos podem levar um paciente a interromper o tratamento e, assim, contribuir para a morbidade evitável, falha no tratamento, redução da qualidade de vida ou óbito (56)

Destaca-se a importância da farmacovigilância no tratamento da hepatite C pelo aumento do uso global desses novos esquemas terapêuticos, uso em pacientes com hepatite C

associada ao HIV, possibilidade de novas interações medicamentosas e a possibilidade de presença de diferentes comorbidades.

As RAMs relacionadas aos AADs de segunda geração já haviam sido citados em estudos pré comercialização e seus efeitos adversos são menos severos que os tratamentos anteriores. O esquema SOF+R está associado a desordens do sistema gastrointestinal e nervoso, enquanto o SIM está associado a prurido e aumento de bilirrubina, rash e fotossensibilidade e o esquema SOF+DAC aparece associado com astenia, dor de cabeça e náusea (56, 57, 58).

Dados de vida real colocam como RAMs mais comuns fadiga, dor de cabeça, insônia, prurido, fotossensibilidade, náusea e diarreia (56) e somente 1 a 2 % abandonam o tratamento por efeitos adversos (45, 56). Estas RAMs são relatadas como leves e podem ser manejadas com medidas não farmacológicas como pequenas caminhadas, evitar cafeína, tomar água e líquidos (59).

Em estudo realizado na Itália com 170 pacientes, onde todos os pacientes foram orientados a relatar mudanças no estado de saúde ou bem-estar durante o tratamento, 46% relataram RAMs comuns relacionadas aos medicamentos, sendo a maioria astenia ou fadiga, sem necessidade de ajuste de dose ou impacto na vida social, e assim, considerados efeitos adversos menores. Outras RAMs citadas foram dor de cabeça, náusea, prurido, insônia. Cerca de 50% das pessoas que utilizaram o esquema SOF+DAC relataram alterações de humor transitórias. Eventos severos, a maioria relacionado a SOF/LDV, foram relacionados ao sistema cardiopulmonar, sendo que 4 pacientes descontinuaram o tratamento por reação alérgica, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca (60).

O desenvolvimento dos AADs possibilitou o tratamento da hepatite C para aqueles pacientes que antes eram inelegíveis por causa das comorbidades (61). Apesar dos medicamentos serem considerados seguros e serem bem tolerados (56, 59, 62), os pacientes utilizam outros medicamentos, tornando complexo e difícil avaliar todas as potenciais interações (62, 63). Estas situações não foram contempladas nos ensaios clínicos, portanto é necessário avaliar a importância clínica destas interações em pacientes de estudos de vida real, que utilizam polifarmácia, sofrem o impacto de doenças crônicas presentes, ou podem desenvolver condições especiais como dano hepático e renal (56, 62).

Verhmeren e colaboradores avaliaram a eficácia, tolerabilidade e potencial para interações medicamentosas (DDIs) de tratamento livre de IFN em uma coorte com 541 participantes. Foram avaliados os esquemas LDV/SOF+RBV, DAC+SOF+RBV, OBV/PTVr/DSV ou SIM+SOF+RBV nos genótipos 1 e 4 e DAC+SOF+RBV ou SOF+RBV

nos genótipos 2 e 3. As taxas RVS foram de 98% e 91% em doentes com idade maior ou igual a 65 anos (n=137) e menor de 65 anos (n=404), respectivamente. Os pacientes idosos tomaram mais medicamentos de forma concomitante (79% vs. 51%; $P < 0,0001$) e também o número de interações medicamentosas com significado clínico foi significativamente maior entre estes pacientes (54% vs. 28%;). O número de pacientes que sofreram eventos adversos associados ao tratamento foi semelhante nos dois grupos etários (61).

Conhecer os mecanismos farmacocinéticos dos medicamentos é essencial para o manejo das interações medicamentosas (64). A maioria das interações está ligada ao metabolismo hepático (indução ou inibição do citocromo P450-3 A4 [CYP3A4] e/ou transportadores intestinais (polipeptídeo transportador de ânions e glicoproteína-P) (64, 65). Muitos medicamentos são metabolizados pelo CYP 450 e esta via apresenta-se prejudicada em pacientes com cirrose, podendo aumentar o risco de toxicidade para os indivíduos expostos a interações medicamentosas (65, 66).

Kondili apontou que dos 142 medicamentos utilizados por doentes com grau leve de comprometimento hepático, 20% necessitam de ajuste de dose ou monitoramento. Dos 322 medicamentos utilizados nos doentes graves, 25% necessitam de ajuste de dose ou monitoramento e 3% é contraindicado. O estudo apontou que 30 a 44% dos pacientes estão em risco de potenciais interações medicamentosas. No estudo de Kondili, as interações medicamentosas foram identificadas principalmente no esquema OBV / PTV_r/DSV, por causa do ritonavir, mas não foram relatados desfechos clínicos importantes durante o estudo (65).

Um estudo retrospectivo realizado entre novembro de 2013 e julho de 2015, no Colorado, com 664 pacientes, buscou quantificar as interações entre os regimes de tratamento da hepatite C (LDV/SOF, OBV/PTV_r, SOF/SIM, SOF/RBV) e outros medicamentos utilizados. Dos pacientes analisados 51,5% apresentavam cirrose. Foram revisados 5.217 medicamentos (média de 7,86 medicamentos por paciente) e foram identificadas 781 potenciais interações medicamentosas (1,18 interações por paciente). Dentre os cirróticos, o número médio de medicamentos por paciente foi de 8,99 e de potenciais interações 1,25 por paciente. O número de interações foi similar entre as pessoas com diferentes estágios da doença hepática (67).

Em estudo retrospectivo com 300 pacientes veteranos em um centro nos Estados Unidos, foram identificadas 554 potenciais interações, com uma média 1,85 por paciente, sendo 8,8% consideradas maiores e 67,0% com potencial significado clínico. Os esquemas de tratamento mais utilizados foram LDV/SOF e OBV/PTV_r/DSV (66).

Já estão disponíveis bases de dados que avaliam as interações entre os medicamentos utilizados no tratamento da hepatite C e outros medicamentos, como HEP Drug

Interactions database da University of Liverpool e Dynamed. Estes instrumentos fornecem informações sobre potenciais interações, mecanismos e manejo (68, 69).

O cuidado integral ao paciente inclui educação, monitoramento e manejo da terapia e dos efeitos adversos (15, 70,71). O tratamento selecionado deve ser periodicamente revisado pelo farmacêutico no intuito de propor alternativas e assim minimizar as potenciais interações medicamentosas. O conhecimento sobre as multimorbidades e utilização de medicamentos permite à equipe seguir o manejo mais adequado das possíveis intercorrências clínicas durante o tratamento da hepatite C (64). O trabalho de uma equipe multidisciplinar, incluindo farmacêutico, otimiza o cuidado ao paciente (63, 66, 67).

2.4 Cuidado Farmacêutico e Adesão ao Tratamento da Hepatite C Crônica

A adesão ao tratamento medicamentoso envolve fatores distintos, mas inter-relacionados. Em relação ao paciente, falta de conhecimento sobre a doença, medo de RAM, comorbidades, dificuldades de comunicação podem interferir no tratamento. Em relação a equipe e sistema de saúde, diferentes níveis de atenção (72).

A utilização de medicamentos injetáveis, como o INF e o PEG, e também os efeitos adversos estão associados à diminuição da qualidade de vida e ao abandono do tratamento. O uso da terapia tripla, que associava os AADs BOC ou TEL ao PEG e RBV, também estava associado a eventos adversos graves que levavam à interrupção do tratamento (39-42). Apesar disso, estudos associaram resultados positivos do tratamento com uma abordagem multidisciplinar, levando a uma menor taxa de abandono do tratamento (73). Os farmacêuticos mostraram-se peça importante da equipe de atendimento multidisciplinar para melhorar o uso dos medicamentos por meio de manejo de efeitos adversos, das interações medicamentosas (67, 74), incentivo à adesão, informação do estado da doença e medicamentos, bem como, dos objetivos do tratamento (74, 75).

Com o intuito de avaliar o cuidado com o paciente portador de hepatite C, alguns estudos já foram realizados considerando aspectos de adesão e do cuidado multidisciplinar. Um estudo de coorte retrospectiva foi conduzido na Califórnia envolvendo 213 pacientes que receberam tratamento com SOF+R (69,5%) e SOF+R+PEG (30,5%). A taxa global de RVS foi de 72,9% para a infecção pelo genótipo 1, e 90,8% e 55%, respectivamente, para os genótipos 2 e 3. Os pacientes toleraram bem a terapia e as taxas de descontinuação foram semelhantes aos ensaios clínicos. A adesão aos medicamentos foi determinada pela razão de posse dos medicamentos (MPR), 221 pacientes tiveram um MPR de pelo menos 80%, sendo considerados aderentes, 9

pacientes tiveram um MPR de 60% a 79% e um paciente teve um MPR inferior a 60%. Dos 221 pacientes aderentes, estavam disponíveis os dados de 204 pessoas e destes 168 (82,4%) alcançaram a RVS12. Dos 10 pacientes não aderentes, os dados de 9 pacientes estavam disponíveis e destes, 6 (66,7%) alcançaram RVS (76).

Yamamoto e colaboradores (2018) avaliaram a taxa de adesão ao tratamento da hepatite C com AADs, as sugestões de feitas pelos farmacêuticos aos médicos, e as perguntas acerca do tratamento feitas pelos pacientes aos farmacêuticos. Foram avaliados 401 pacientes ambulatoriais, com genótipos 1 e 2 do VHC, em uma clínica no Japão, entre setembro de 2014 e maio de 2017. Dentre os participantes do estudo, 386 pacientes completaram a terapia, com taxa geral de RVS de 98,1%. A proporção de pacientes com adesão maior que 90% foi de 99,3%. A colaboração entre médicos e farmacêuticos em um ambiente ambulatorial forneceu resultados favoráveis para os pacientes (16).

Estudo descritivo avaliou 135 pacientes vivendo com coinfeção HIV / HCV que estavam iniciando o tratamento do VHC em uma clínica americana com financiamento público entre 2015 e 2016. Dentre os pacientes avaliados, 77,0% eram do sexo masculino, 56,3% não cirróticos, 77,0% virgens de tratamento e 83,0% iniciaram o tratamento com SOF/LDV. O farmacêutico clínico aconselhou sobre a adesão ao tratamento em 79,2% dos pacientes, conduziu aconselhamento e rastreamento das interações medicamentosas em 54,2% e monitorizou RAMs em 54,2%. O farmacêutico clínico aconselhou os pacientes sobre os resultados do tratamento da hepatite C e o risco de reinfeção em 53,1%, solicitou exames laboratoriais em 44,8% e interpretou os resultados em 44,8% (17).

Chamorro-vega e colaboradores desenvolveram um estudo quase-experimental entre 2015 e 2016 em um hospital terciário na Espanha a partir da implementação de um programa abrangente de assistência farmacêutica para pacientes infectados com VHC tratados com AADs. Foram adotadas medidas para a validação de prescrições de medicamentos, detecção de interações medicamentosas clinicamente relevantes e RAMs, e educação do paciente. Um total de 1070 pacientes foram incluídos. Os farmacêuticos fizeram 327 intervenções que levaram à prevenção de 299 (91,4%) erros de medicação. As principais razões para a intervenção do farmacêutico foram o manejo de 143 interações medicamentosas. A taxa global de RVS12 foi de 93,0%. Resultados inferiores a 90,0% foram obtidos em populações específicas como genótipos 3 (86,0%), pacientes cirróticos descompensados (81,1%) e transplantados (86,8%). RAMs ocorreram em 85,5% dos pacientes, mas apenas 1,0% (11 pacientes) necessitou interromper o tratamento (38).

Na Espanha, em 2015, Orbis e colaboradores avaliaram a experiência dos pacientes que iniciaram o tratamento para hepatite C, de forma proativa e integrada ao processo de cuidado farmacêutico. A taxa de resposta foi de 68,6% dos questionários. Em relação à avaliação do desempenho físico e estado emocional, 38,7% dos pacientes relatam melhora desde o início de tratamento. A presença de RAM e pior informação global de sua doença foram associadas a piores condições físicas e emocionais. A adesão relatada foi de 84,5% e o tratamento foi avaliado como muito bom ou bom em 87% de pacientes. 96,7% dos pacientes avaliaram o processo de treinamento realizado pelo farmacêutico na primeira consulta como muito bom ou bom. O estudo conclui que esta ferramenta deve ser incorporada nos procedimentos de cuidados farmacêuticos como forma de manter a continuidade do contato direto do paciente. A autoavaliação dos pacientes em vários aspectos do seu tratamento pode ajudar a alcançar um maior envolvimento, contribuindo para melhores resultados na farmacoterapia (77).

Na Espanha, farmacêuticos hospitalares implementaram medidas de intervenção para validação de prescrições de antivirais, detecção de interação medicamentosa, eventos adversos a medicamentos, educação e adesão do paciente ao regime antiviral. Um total de 128 pacientes foi avaliado e a RVS foi de 96,1%. Eventos adversos a medicamentos ocorreram em 90,6% dos pacientes. Os farmacêuticos fizeram 334 intervenções, das quais 35,5% tinham como objetivo resolver resultados negativos dos medicamentos, 80,9% destes resultados negativos dos medicamentos melhoraram ou foram eliminados com a aplicação das medidas propostas. Também foram realizadas 175 intervenções preventivas e 97,3% dessas intervenções foram aceitas e gerenciadas para evitar o aparecimento de resultados negativos dos medicamentos (78).

No intuito de promover a qualidade da assistência prestada ao paciente, diferentes estratégias podem ser desenvolvidas. Um exemplo é o sistema de informação SiMON-VC desenvolvido na Espanha, em ambiente ambulatorial para atendimento farmacêutico de pacientes com hepatite crônica C, visando a melhoria da qualidade e da segurança do tratamento. O sistema gera automaticamente alertas para validação da prescrição, eficácia e segurança do uso dos medicamentos, além de permitir a geração de relatórios e sua exportação para o registro clínico eletrônico (79).

No Brasil, um estudo de coorte entre 2015 e 2017 avaliou 240 pacientes acompanhados por farmacêuticos clínicos. Os níveis de adesão ao tratamento foram altos (99,2% de taxa de conclusão), assim como taxa de eficácia (92,1% de RVS). Os pacientes relataram altos níveis de satisfação com o atendimento, bom relacionamento com o

farmacêutico, aconselhamento e educação sobre a infecção pelo VHC e na utilização da terapia, motivação para a adesão e acesso conveniente ao farmacêutico (80).

O regime predominantemente oral favorece a adesão, mas é fundamental a educação do paciente sobre a importância da adesão para o sucesso da terapia. A dispensação deve ser individualizada e realizada, preferencialmente, por farmacêutico ou profissional tecnicamente capacitado, que deverá realizar e registrar a orientação do paciente quanto à importância da adesão ao tratamento, ao uso correto dos medicamentos e aos possíveis eventos adversos decorrentes deles (35). O farmacêutico deve integrar a equipe multidisciplinar que atua no tratamento da hepatite C, contribuindo na adesão ao tratamento, na conduta adequada do manejo dos medicamentos e no monitoramento de resultados da terapia e da segurança do uso de medicamentos (15-17).

Os farmacêuticos clínicos podem promover medidas preventivas e educação sobre a redução da transmissão do VHC, melhorar a adesão aos medicamentos, auxiliar no monitoramento dos efeitos clínicos, recomendar estratégias para minimizar RAMs e interações medicamentosas (38, 70). A educação do paciente deve promover o fortalecimento do indivíduo na participação das decisões sobre seu cuidado em saúde, utilizando uma abordagem que inclui esclarecimentos sobre a doença e o tratamento, hábitos de vida e manejo de RAMs (15, 74, 75).

A compreensão da experiência do uso dos medicamentos pelos pacientes pode ajudar os profissionais a resolver problemas relacionados aos medicamentos e assim melhorar os desfechos de saúde (81). Além disso, é possível facilitar a compreensão dos fluxos de aquisição e ou acesso aos medicamentos e assim melhorar positivamente os resultados de acesso e resultados clínicos, o que impacta nos custos do sistema de saúde (70).

2.5 Aspectos Econômicos do Tratamento da Hepatite C Crônica

A infecção crônica pelo VHC causa uma fardo econômico em todo o mundo. As despesas médicas diretas incluem o monitoramento do paciente durante o tratamento, o manejo dos efeitos adversos, o manejo da doença hepática e suas complicações. Além disso, os medicamentos para o tratamento da hepatite C representam uma parcela importante dos custos médicos diretos (7). O ônus da doença também inclui custos indiretos, como maior desemprego em pacientes infectados, salários mais baixos e prejuízo na produtividade do trabalho e atividades não relacionadas ao trabalho. O acesso universal a medicamentos altamente eficazes diminuirá essa carga, mas também exigirá investimentos que atualmente são inacessíveis na

maior parte do mundo. Nesse contexto, o tratamento precoce pode demonstrar efeitos positivos a longo prazo devido à morbidade evitada e à economia de anos de vida produtiva (6, 18).

O ano de 2014 marcou o início de uma nova era de tratamento da hepatite C, com regimes orais, sem INF e com taxa de cura superiores a 90% (28). Estas opções de tratamento apresentam elevadas taxas de eficácia e segurança, mas também possuem custo elevado, o que enfatiza a necessidade de avaliar aspectos de custo efetividade no manejo desta doença (6).

Existem estudos que demonstraram que a comparação de custos entre o tratamento universal, ou seja, para todas as pessoas diagnosticadas, independente do estágio de dano hepático. O tratamento somente para pacientes priorizados (em estágio F3 de fibrose hepática) melhora os desfechos e é custo-efetivo (65, 82).

Segundo a OMS, para que se atinja a meta de erradicação da hepatite C até 2030, é necessário que 90% dos portadores do VHC sejam diagnosticados e 80% destes, tratados com AADs (1). O desafio de muitos países encontra-se na capacidade de acessar os tratamentos devido aos preços elevados dos medicamentos. Foi realizada uma avaliação da capacidade financeira para fornecer AADs para o tratamento de hepatite C sob o licenciamento voluntário e acordos de preços escalonados em sete países da África (Egito, Etiópia, Nigéria, República Democrática do Congo, Camarões, Ruanda e África do Sul). Estes países foram selecionados para explorar a experiência de diferentes cargas de VHC e elegibilidade para fornecimento de tratamento por produtores de genéricos ou de preços com desconto da indústria. O custo de 12 semanas de AAD genérico varia de US \$ 684 por paciente tratado no Egito a US \$ 750 por paciente tratado em outros países. Nesses países também é possível adquirir o mesmo AAD para 12 semanas de tratamento da empresa original, a um custo de US \$ 1200 por paciente. Os preços atuais dos AADs (tanto do genérico quanto do fabricante original) são muito maiores do que a renda média anual per capita e o orçamento anual de saúde da maioria desses países. Se os governos, individualmente, suportassem os custos da cobertura universal do tratamento, então as despesas adicionais de saúde a partir das taxas atuais iriam de um aumento de 4% na África do Sul a 403% nos Camarões (83).

Uma revisão sistemática e meta-análise foram realizadas com artigos publicados até março de 2016, a fim de estimar as taxas e barreiras para terapia antiviral para hepatite crônica C. Foram incluídos 39 estudos com 476.443 pacientes com hepatite C crônica. A taxa de tratamento global foi de 25,5%, e na descrição por região, a Europa alcançou 34%, Ásia e Pacífico 28,3%, e 18,7% para a América do Norte. Dos pacientes que recusaram o tratamento, 16,2% citaram efeitos adversos, 13,8% citaram o custo e 30% não tiveram acesso ao cuidado

especializado. As taxas de tratamento devem melhorar na nova era livre de INF, mas o custo, as comorbidades e a falta de cuidados especializados continuam sendo barreiras ao tratamento (84). Essas diferenças regionais na resposta refletem diferenças no acesso aos AADs (2).

No Brasil, a avaliação da incorporação de tecnologias mais custo-efetivas tem sido feita desde 2006, com o estabelecimento da Política Nacional de Gestão de Tecnologias (85). A revisão periódica dos protocolos de cuidado e a incorporação de novos medicamentos são baseadas em evidências científicas e em avaliações econômicas por meio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (14, 38, 86, 87). Além disso, as aquisições centralizadas de medicamentos de programas específicos, como HIV/AIDS e hepatites virais, e o estabelecimento de acordos de preços com os fabricantes são as principais estratégias utilizadas atualmente pelo MS para a redução dos preços e viabilização da incorporação de novos medicamentos (85, 88).

Em 2015, foi aprovada a incorporação no protocolo para tratamento da hepatite C dos primeiros AADs de segunda geração no Brasil, SOF, DAC e SIM (25, 34), considerando a análise de impacto orçamentário baseada em valores propostos pela indústria (34). Na América Latina, o Brasil foi o primeiro país a recomendar este novo tratamento em protocolos públicos (5).

Muitos países vêm adotando diferentes estratégias na negociação de preços dos medicamentos para o tratamento da hepatite C. Alguns têm obtido acesso à terapia com AADs a preços mais baixos por negociação direta com as indústrias produtoras e a introdução de medicamentos genéricos (1). As empresas de marca também emitiram licenças para empresas para formar versões genéricas dos medicamentos e comercializá-las em países selecionados de médio e baixo desenvolvimento (89, 90). No entanto, estas licenças voluntárias não se aplicam à maioria dos países de renda média, onde está a maior parte da carga do VHC, como Argentina, Brasil, China, Geórgia, Irã, México, Peru, Turquia (89, 91) e ficaram, portanto, impossibilitados de considerar as versões genéricas como alternativas para importação (91).

A seleção, incorporação e compra do Brasil de medicamentos inovadores, como os AADs utilizados no tratamento da hepatite C pode desafiar a continuidade da provisão destes medicamentos com o mesmo nível de financiamento, se outros mecanismos de acesso não puderem ser alcançados (14, 38). A capacidade de produção local dos medicamentos, a preços mais baixos, pode tensionar a negociação de preços com a indústria (92).

Assim, é necessário que o Brasil, assim como os demais países, busque um conjunto de estratégias para aumentar o poder de negociação no estabelecimento dos preços dos medicamentos, incluindo o enfrentamento da barreira patentária e estratégias para produção

local (91, 92), além de identificar prioridade de acordo com uma avaliação de eficácia, segurança e custo-efetividade das tecnologias.

3. JUSTIFICATIVA

Este estudo visa contribuir na busca por evidências e no monitoramento dos resultados terapêuticos e na avaliação do perfil de segurança dos medicamentos sofosbuvir, daclastavir e simeprevir incorporados ao tratamento da hepatite C no contexto brasileiro e da vida real.

Os dados de vida real buscam refletir a influência do ambiente, como acesso e condições de atendimento dos serviços de saúde, incluindo o atendimento dos profissionais de saúde, exames complementares, tratamento de comorbidades, entre outros nos resultados clínicos. Os estudos de vida real são importantes, pois acompanham a utilização de novos medicamentos na fase pós-comercialização, gerando dados que podem preencher lacunas de informação dos ensaios clínicos (93).

A avaliação de aspectos econômicos relacionados ao tratamento da hepatite C, em associação com a avaliação dos aspectos clínicos, pode contribuir para a formulação e revisão de políticas públicas baseadas em evidências. A proposta de trabalho integrada com o serviço propicia a aproximação da academia com os serviços ampliando a pesquisa para o monitoramento e intervenções mais próximas da realidade brasileira.

4. OBJETIVOS

Objetivo geral

Investigar a efetividade e segurança do tratamento da hepatite C com os AADs sofosbuvir, simeprevir e daclastavir, associados ou não com ribavirina e alfapeginterferon em pacientes com hepatite C crônica em um centro especializado no sul do Brasil.

Objetivos específicos

- Identificar a efetividade do tratamento e discutir sua relação com o custo do tratamento.
- Identificar as reações adversas associadas aos medicamentos utilizados no tratamento da hepatite C crônica e suas implicações na incidência de interrupções de tratamentos e reduções de dose de medicamentos;
- Mensurar a adesão ao tratamento da hepatite C por meio de registros de dispensação
- Descrever a incidência e severidade de potenciais interações entre medicamentos usados no tratamento da hepatite C e outros medicamentos utilizados pelos pacientes estudados;

REFERÊNCIAS

1. WHO. Hepatitis C. Key facts, Fact Sheets: World Health Organization; 2018
[Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
2. WHO. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV). *Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV); 2018.
4. Hézode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. *Liver Int*. 2018;38 Suppl 1:21-7.
5. Castro R, Perazzo H, Grinsztejn B, Veloso VG, Hyde C. Chronic Hepatitis C: An Overview of Evidence on Epidemiology and Management from a Brazilian Perspective. *Int J Hepatol*. 2015;2015:852968.
6. Stepanova M, Younossi ZM. Economic Burden of Hepatitis C Infection. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):579-94.
7. Younossi Z, Henry L. The impact of the new antiviral regimens on patient reported outcomes and health economics of patients with chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis*. 2014;46 Suppl 5:S186-96.
8. AASLD-IDSA. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1477-92.
9. EASL, Liver EAftSot. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511.
10. WHO. *Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection*. Geneva: WHO. World Health Organization; 2018. Contract No.: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, HIV/AIDS e das Hepatites Virais. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a hepatite C e coinfeções*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de

Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, HIV/AIDS e das Hepatites Virais; 2019.

12. Zeuzem S. Treatment Options in Hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(1-02):11-21.

13. Brasil. *Plano para eliminação da hepatite C no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, HIV/AIDS e das Hepatites Virais.; 2018.

14. Mesquita F, Santos ME, Benzaken A, Corrêa RG, Cattapan E, Sereno LS, et al. The Brazilian comprehensive response to hepatitis C: from strategic thinking to access to interferon-free therapy. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1132.

15. Kolor B. Patient education and treatment strategies implemented at a pharmacist-managed hepatitis C virus clinic. *Pharmacotherapy.* 2005;25(9):1230-41.

16. Yamamoto H, Ikesue H, Ikemura M, Miura R, Fujita K, Chung H, et al. Evaluation of pharmaceutical intervention in direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infected patients in an ambulatory setting: a retrospective analysis. *J Pharm Health Care Sci.* 2018;4:17.

17. Olea A, Grochowski J, Luetkemeyer AF, Robb V, Saberi P. Role of a clinical pharmacist as part of a multidisciplinary care team in the treatment of HCV in patients living with HIV/HCV coinfection. *Integr Pharm Res Pract.* 2018;7:105-11.

18. Younossi ZM. Hepatitis C Infection: A Systemic Disease. *Clin Liver Dis.* 2017;21(3):449-53.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, HIV/AIDS e das Hepatites Virais. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a hepatite C e coinfeções*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, HIV/AIDS e das Hepatites Virais; 2019.

20. Sette-Jr H, Cheinquer H, Wolff FH, de Araujo A, Coelho-Borges S, Soares SRP, et al. Treatment of Chronic HCV Infection with the New Direct Acting Antivirals (DAA): First Report of a Real World Experience in Southern Brazil. *Ann Hepatol.* 2017;16(5):727-33.

21. Holzmann I, Tovo CV, Minmé R, Leal MP, Kliemann MP, Ubirajara C, et al. Effectiveness of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in the Public Health System in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2018;22(4):317-22.

22. Ferreira VL, Borba HHL, Wiens A, Pedroso MLA, Radunz VFC, Ivantes CAP, et al. Effectiveness and tolerability of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C patients in a Southern state of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(3):186-92.
23. Minme R, Holzmann I, Tovo CV, Almeida PRL. Profile of Patients with Chronic Hepatitis C in a Public Health Program in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(4):403-6.
24. Naveira MCM, Almeida, Cattapan E, Fernandes N, Gomes JN, Graner B, et al. New antiviral for hepatitis C in Brazil: preliminary effectiveness analysis with current national databases. XXIV Annual Meeting of the Latin American Association for the Study of the Liver: *Ann Hepatol*. 2016; 15 (6): 983-1022.
25. Brasil. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; 2015.
26. Portari-Filho LH, Álvares-da-Silva MR, Gonzalez A, Ferreira AP, Villela-Nogueira CA, Mendes-Correa MC, et al. How are HCV-infected patients being identified in Brazil: a multicenter study. *Braz J Infect Dis*. 2019;23(1):34-9.
27. Florian J, Mishra P, Arya V, Harrington P, Connelly S, Reynolds KS, et al. Direct-acting antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: Interferon free is now. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(4):394-402.
28. Adinolfi LE, Guerrera B. All-oral interferon-free treatments: The end of hepatitis C virus story, the dream and the reality. *World J Hepatol*. 2015;7(22):2363-8.
29. Flisiak R, Pogorzelska J, Flisiak-Jackiewicz M. Hepatitis C: efficacy and safety in real life. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:26-32.
30. WHO. *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*. 2018.
31. Shah H, Bilodeau M, Burak KW, Cooper C, Klein M, Ramji A, et al. *The management of chronic hepatitis C: 2018 guideline update from the Canadian Association for the Study of the Liver*. *CMAJ*. 2018;190(22):E677-E87.
32. Alves AV, de Azevedo AP, Perin C, Ramos GZ, Brandão AB, de Mattos AA, et al. Interferon-alpha and ribavirin therapy on chronic hepatitis C virus infection: the experience of Rio Grande do Sul State Health Department, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2003;40(4):227-32.
33. Kretzer IF, do Livramento A, da Cunha J, Gonçalves S, Tosin I, Spada C, et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: silent epidemic--data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:827849.

34. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. *Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Conitec; 2015.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a hepatite C e coinfeções*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Conitec; 2018.
36. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepates Virais. NOTA INFORMATIVA 13 (2019). Atualização outubro 2019.
37. Estado do Rio Grande do Sul, Secretaria de Saúde do Estado. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Coordenação da Política de Assistência Farmacêutica. Nota técnica conjunta no. 1/2015. Tratamento da Hepatite C e Coinfeções no Sistema Único de Saúde no Estado do Rio Grande do Sul. Setembro de 2015.
38. Chamorro-de-Vega E, Rodriguez-Gonzalez CG, Gimenez-Manzorro A, de Lorenzo-Pinto A, Iglesias-Peinado I, Herranz A, et al. Improving pharmacotherapy outcomes in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals: The GRUviC project. *Int J Clin Pract*. 2017;71(8).
39. Wehmeyer MH, Eißing F, Jordan S, Röder C, Hennigs A, Degen O, et al. Safety and efficacy of protease inhibitor based combination therapy in a single-center "real-life" cohort of 110 patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:87.
40. Cleo Study Group, Ascione A, Adinolfi LE, Amoroso P, Andriulli A, Armignacco O, et al. Boceprevir or telaprevir in hepatitis C virus chronic infection: The Italian real life experience. *World J Hepatol*. 2016;8(22):949-56.
41. Gomes LO, Teixeira MR, Rosa JAD, Feltrin AA, Rodrigues JPV, Vecchi MD, et al. Hepatitis C in Brazil: lessons learned with boceprevir and telaprevir. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60:e29.
42. Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Goncales ES, Lazarini MS, Pedro MN, et al. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(7).

43. Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S, Salomon JA. Evolution of antiretroviral drug costs in Brazil in the context of free and universal access to AIDS treatment. *PLoS Med.* 2007;4(11):e305.
44. Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, Böker KH, Bruch HR, Eisenbach C, 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.* 2016;11(7):e0159976.
45. Bansal S, Singal AK, McGuire BM, Anand BS. Impact of all oral anti-hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. *World J Hepatol.* 2015;7(5):806-13.
46. Ferreira VL, Tonin FS, Assis Jarek NA, Ramires Y, Pontarolo R. Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials. *Clin Drug Investig.* 2017;37(7):635-46.
47. Ferreira VL, Leonart LP, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Sustained Virological Response in Special Populations with Chronic Hepatitis C Using Interferon-Free Treatments: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Cohort Studies. *Clin Drug Investig.* 2018;38(5):389-400.
48. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD012143.
49. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol.* 2017;66(6):1138-48.
50. Johnson SW, Ammirati SR, Hartis CE, Weber SF, Morgan MR, Darnell TA, et al. Effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in real-world patients with chronic hepatitis C: a collaborative treatment approach. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(6):778-81.
51. Sidhu SS, Malhi NS, Goyal O, Singh R, Dutta U, Grover R, et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 3 with Sofosbuvir-based therapy: a real-life study. *Hepatol Int.* 2017;11(3):277-85.
52. Mehta R, Kabrawala M, Nandwani S, Tekriwal R, Nandania P. Early Experience of Sofosbuvir based Combination Therapy in "Real-Life" Cohort with Chronic Hepatitis-C Infection. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):OC05-OC8.
53. Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Lazarini MSK, Goncales ESL, Pedro MN, et al. All-oral direct antiviral treatment for hepatitis C chronic infection in a real-life cohort: The role of cirrhosis and comorbidities in treatment response. *PLoS One.* 2018;13(7):e0199941.

54. Liu F, Jagannatha A, Yu H. Towards Drug Safety Surveillance and Pharmacovigilance: Current Progress in Detecting Medication and Adverse Drug Events from Electronic Health Records. *Drug Saf.* 2019;42(1):95-7.
55. WHO. *The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products*. World Health Organization, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2002.
56. Scavone C, Sportiello L, Rafaniello C, Mascolo A, Sessa M, Rossi F, et al. New era in treatment options of chronic hepatitis C: focus on safety of new direct-acting antivirals (DAAs). *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(sup2):85-100.
57. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015;61(4):1127-35.
58. Pol S, Corouge M, Vallet-Pichard A. Daclatasvir-sofosbuvir combination therapy with or without ribavirin for hepatitis C virus infection: from the clinical trials to real life. *Hepat Med.* 2016;8:21-6.
59. Umar M, Akhter TS, Osama M. Issues Pertaining To Daas. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016;28(4 Suppl 1):S895-S900.
60. Nappi A, Perrella A, Bellopede P, Lanza A, Izzi A, Spatarella M, et al. Safety of new DAAs for chronic HCV infection in a real life experience: role of a surveillance network based on clinician and hospital pharmacist. *Infect Agent Cancer.* 2017;12:12.
61. Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, Grammatikos G, Welker MW, Weiler N, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(8):856-65.
62. Binda C, Tortora A, Garcovich M, Annicchiarico BE, Siciliano M. Toxicity and risks from drug-to-drug interactions of new antivirals for chronic hepatitis C. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(1 Suppl):102-11.
63. Deming P, Martin MT, Chan J, Dilworth TJ, El-Lababidi R, Love BL, et al. Therapeutic Advances in HCV Genotype 1 Infection: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2016;36(2):203-17.
64. Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, Chennell P, Châtenet FT, Nicolas C, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(2):269-93.

65. Kondili LA, Gaeta GB, Ieluzzi D, Zignego AL, Monti M, Gori A, et al. Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172159.
66. Ottman AA, Townsend ML, Hashem MG, DiMondi VP, Britt RB. Incidence of Drug Interactions Identified by Clinical Pharmacists in Veterans Initiating Treatment for Chronic Hepatitis C Infection. *Ann Pharmacother*. 2018:1060028018766507.
67. Langness JA, Nguyen M, Wieland A, Everson GT, Kiser JJ. Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: Identification and management of drug-drug interactions. *World J Gastroenterol*. 2017;23(9):1618-26.
68. DynaMed Plus [Internet]. Available from: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=906021>.
69. HEP Drug Interactions [Internet]. Liverpool Drug Interactions Group Available from: <https://www.hep-druginteractions.org>.
70. Mohammad RA, Bulloch MN, Chan J, Deming P, Love B, Smith L, et al. Provision of clinical pharmacist services for individuals with chronic hepatitis C viral infection: Joint Opinion of the GI/Liver/Nutrition and Infectious Diseases Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2014;34(12):1341-54.
71. Walters-Smith N, Marshall SM. Opportunities and considerations for pharmacist intervention in the management of the chronic hepatitis C patient. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(5):417-9.
72. McGowan CE, Fried MW. Barriers to hepatitis C treatment. *Liver Int*. 2012;32 Suppl 1:151-6.
73. Gallach M, Vergara M, Miquel M, Casas M, Sánchez-Delgado J, Dalmau B, et al. Effects of a multidisciplinary approach on the effectiveness of antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2016;15(4):524-31.
74. Martin MT, Faber DM. Patient satisfaction with the clinical pharmacist and prescribers during hepatitis C virus management. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):645-9.
75. Marino EL, Alvarez-Rubio L, Miro S, Modamio P, Banos F, Lastra CF, et al. Pharmacist intervention in treatment of patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(2):147-50.
76. Louie V, Latt NL, Gharibian D, Sahota A, Yanny BT, Mittal R, et al. Real-World Experiences With a Direct-Acting Antiviral Agent for Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Perm J*. 2017;21:16-096.

77. Cañamares Orbis I, Saez de la Fuente J, Escobar Rodriguez I, Esteban Alba C, Such Díaz A, Escobar Rodríguez I. [Self-reported experience in patients treated with Hepatitis C direct acting antivirals]. *Farm Hosp.* 2016;40(n06):569-78.
78. Campos Fernández de Sevilla M, Gallego Úbeda M, Heredia Benito M, García-Cabrera E, Monje García B, Tovar Pozo M, et al. Implementation of a pharmaceutical care program for patients with hepatitis C treated with new direct-action antivirals. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(2):488-95.
79. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Mena-de-Cea Á, Sanclaudio-Luhía AI, Castro-Castro JA, Vázquez-González G, et al. Intelligent MONitoring System for antiviral pharmacotherapy in patients with chronic hepatitis C (SiMON-VC). *Farm Hosp.* 2017;41(1):68-88.
80. Gomes LO, Teixeira MR, Rosa JAD, Foppa AA, Rover MRM, Farias MR. The benefits of a public pharmacist service in chronic hepatitis C treatment: The real-life results of sofosbuvir-based therapy. *Res Social Adm Pharm.* 2019.
81. Nascimento YA, Silva LD, Ramalho de Oliveira D. Experiences with the daily use of medications among chronic hepatitis C patients. *Res Social Adm Pharm.* 2019.
82. Cenderello G, Artioli S, Viscoli C, Pasa A, Giacomini M, Giannini B, et al. Budget impact analysis of sofosbuvir-based regimens for the treatment of HIV/HCV-coinfected patients in northern Italy: a multicenter regional simulation. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:15-21.
83. Assefa Y, Hill PS, Ulikpan A, Williams OD. Access to medicines and hepatitis C in Africa: can tiered pricing and voluntary licencing assure universal access, health equity and fairness? *Global Health.* 2017;13(1):73.
84. Vutien P, Jin M, Le MH, Nguyen P, Trinh S, Huang JF, et al. Regional differences in treatment rates for patients with chronic hepatitis C infection: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183851.
85. Alexandre RF, Domingues PHF, de Assis Bastos E, Schneiders RE, do Nascimento Júnior JM. Acesso aos medicamentos incorporados no SUS. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde.* 2015;ág. 3338-53.
86. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica.* 2011;45(2):233-40.

87. Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S, Beyer P, Wiktor S, de Joncheere K, et al. Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(5):e1002032.
88. Loyola MA. Medicamentos e saúde pública em tempos de AIDS: metamorfoses de uma política dependente. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2008;13:763-78.
89. Andrieux-Meyer I, Cohn J, de Araújo ES, Hamid SS. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs. *Lancet Glob Health.* 2015;3(11):e676-7.
90. Umar M, Akhter TS, Akbar I, Nisar G, Osama M. Role Of Generics In Treatment Of Hepatitis C Infection. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016;28(4 Suppl 1):S890-S4.
91. Chaves GC, Castro CGSO, Oliveira MA. Public procurement of hepatitis C medicines in Brazil from 2005 to 2015. *Cien Saude Colet.* 2017;22(8):2527-38.
92. da Fonseca EM, Shadlen K, Bastos FI. Brazil's Fight against Hepatitis C - Universalism, Local Production, and Patents. *N Engl J Med.* 2019;380(7):605-7.
93. Mishra P, Murray J, Birnkrant D. Direct-acting antiviral drug approvals for treatment of chronic hepatitis C virus infection: Scientific and regulatory approaches to clinical trial designs. *Hepatology.* 2015;62(4):1298-303.

5. RESULTADOS

Os resultados deste trabalho serão apresentados em três artigos. O primeiro apresenta os dados referentes à efetividade, segurança e adesão ao tratamento da hepatite C na amostra estudada. O segundo descreve a incidência e severidade de potenciais interações entre medicamentos usados no tratamento da hepatite C e outros medicamentos utilizados pelos pacientes estudados. O terceiro artigo discute a relação entre custo e efetividade do tratamento da hepatite C crônica.

6. CONCLUSÕES

Os resultados do estudo confirmam que os tratamentos avaliados possuem altas taxas de resposta (90,9%) em vida real. A análise estatística demonstrou associação entre RVS e as variáveis coinfeção e tempo maior de tratamento. Nenhum paciente coinfectado teve falha no tratamento.

Em relação à segurança dos tratamentos, apesar de 88,5% dos pacientes avaliados apresentarem alguma RAM, todas foram classificadas como leves e o manejo foi realizado pela equipe de saúde. As RAM mais frequentes foram cefaleia, astenia, alteração do apetite, pele seca náusea/vômito.

Diferente dos tratamentos anteriores onde a taxa de suspensão e abandono eram elevados, na amostra pesquisada não ocorreu nenhum caso de suspensão do tratamento por RAM.

Os pacientes foram submetidos à avaliação médica e farmacêutica, tanto em relação a possíveis interações medicamentosas quanto à adequação da terapia às comorbidades e à gravidade da doença hepática. No grupo de 148 pacientes no qual foram avaliadas as potenciais interações entre medicamentos usados no tratamento da hepatite C e outros medicamentos utilizados, 88,5% relataram pelo menos uma outra doença crônica e uso concomitante de 474 medicamentos. Foram identificadas 265 interações potenciais com os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C. O número total de medicamentos e o número total de interações foram superiores e significativos no grupo de pacientes cirróticos quando comparado ao grupo de não cirróticos.

O cuidado multidisciplinar ao paciente envolve o esclarecimento prévio sobre a doença e o tratamento. As avaliações farmacêuticas durante o tratamento permitiram a avaliação das possíveis RAM, das interações medicamentosas e da adesão. Estas avaliações possibilitam o manejo adequado de possíveis complicações clínicas pela equipe de saúde.

Os resultados indicaram boas taxas de efetividade obtidas com diferentes combinações dos medicamentos usados para o tratamento da hepatite C, além de um perfil de segurança satisfatório, apesar da frequência alta de cirrose e tratamentos prévios. Os preços dos medicamentos adquiridos são cerca de 30% menores quando comparados aos preços estimados durante o processo de incorporação no Sistema Único de Saúde, entretanto, os custos dos medicamentos ainda são considerados altos para a realidade brasileira.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo foi desenvolvido logo após a incorporação dos primeiros AADs ao protocolo de tratamento da hepatite C brasileiro, em 2015. Desde então, o protocolo tem sido periodicamente revisado, com incorporação de outros medicamentos, de acordo com as evidências científicas mais recentes.

Os dados primários apresentados neste estudo são importantes para a composição de um panorama da realidade brasileira no tratamento da hepatite C e podem contribuir para estudos futuros. A hepatite C é uma doença complexa, portanto neste estudo foram abordados apenas alguns dos aspectos de interesse no âmbito farmacêutico. As perspectivas de pesquisa incluem avaliação da relação dos desfechos com parâmetros bioquímicos e com o genótipo do paciente, avaliação de resistência viral, relação do tratamento com os desfechos de pacientes co-infectados com vírus B e HIV e em populações especiais, como pacientes transplantados.

O atendimento em um centro especializado proporciona o manejo adequado às necessidades do paciente assim, contribuindo para o sucesso da terapia. O farmacêutico aparece como figura importante na identificação do manejo de RAM e de interações medicamentosas, bem como na orientação dos aspectos relacionados à adesão ao tratamento. A ampliação da amostra estudada e o retorno dos dados ao serviço pode vir a evidenciar o papel da equipe multidisciplinar, bem como melhorar a investigação do cuidado farmacêutico.

Em relação ao acesso ao tratamento, os custos dos medicamentos ainda são considerados altos para a realidade brasileira. A centralização de compras e a negociação com o setor vêm mostrando-se boas estratégias para reduzir os valores pagos e assim garantir e ampliar o acesso ao tratamento da hepatite C.

Anexo A

Pareceres consubstanciados do projeto de pesquisa

Parecer 1.788.596, de 24 de Outubro de 2016. Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. CAAE 59991516.9.0000.5345

Parecer 1.899.407, de 26 de Janeiro de 2017. Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas. CAAE 59991516.9.3001.5329

Parecer 2.613.639, de 23 de Abril de 2018 (Emenda). Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. CAAE 59991516.9.0000.5345

Apêndice A
Instrumento de coleta de dados

Projeto: Adesão ao tratamento e reações adversas da terapia da hepatite C

1. DADOS DO PACIENTE

Prontuário no. _____

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____

Sexo M F Peso atual: _____ Altura: _____

Escolaridade: _____

Você trabalha atualmente? sim não Se sim, em que você trabalha? _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Início do tratamento? ____/____/____

Data prevista do final do tratamento? ____/____/____

Total de semanas de tratamento: _____

Como você solicitou o tratamento? processo administrativo ação judicial

Genotipagem: Data _____

Genótipo: 1 2 3 4 5 6 Subtipo: a b

Tratamento prescrito: sofosbuvir simeprevir daclastavir ribavirina
 peginterferon

Em que ano foi diagnosticada a hepatite C? _____

O sr (a) já fez tratamento para Hepatite C anteriormente?

não informado não sim Em que ano? _____

Quais foram os medicamentos utilizados? interferon peg-interferon ribavirina

boceprevir telaprevir

Como foi o final do tratamento? não houve resposta abandonou o tratamento parou por reação adversa vírus retornou

O sr (a) possui outras doenças diagnosticadas? não informado não sim

Quais?

hipertensão (pressão alta) diabetes doença da tireoide dislipidemia (colesterol alto)

gastrite depressão doença de pele insuficiência cardíaca/doença do coração

insuficiência renal neoplasia (câncer) epilepsia distúrbio bipolar trombose

outras _____

O sr (a) faz uso de outras medicações? não sim Quais?

Com prescrição médica

Medicamento	Data	Observações

Sem prescrição médica (incluindo produtos naturais e plantas medicinais)

Medicamento	Data	Observações

Utiliza bebidas alcoólicas? não sim sim, mas parou -Há quanto tempo _____

Quantas vezes por semana utiliza? _____ Quantidade aproximada _____

O sr(a) fuma? não já fumei mas parei sim

Quantidade aproximada de cigarros por dia: _____

O sr (a) já apresentou reações alérgicas a medicamentos? não sim Quais?

A quais medicamentos?

3. OUTROS DADOS CLÍNICOS

É transplantado: sim não não informado

Possui biópsia/elastografia: sim não não informado

Última biópsia hepática (METAVIR): fibrose F0 F1 F2 F3 F4
atividade A0 A1 A2 A3

Cirrose: sim não não informado (F4 em biópsia e/ou cirrose clínica)

Variz de esôfago: sim não não informado

Ascite: sim não não informado

Esplenomegalia: sim não não informado

Classificação Child:

Coinfecção: HIV HBV

Paciente é mulher em idade fértil? não sim apresentou exame beta-HCG?

4. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames	Data:	Data:
Hct/Hb		
VCM		
Leucócitos		
Segmentados/bastões		
Eosino/linfócitos		
Plaquetas		
Uréia/creatinina		
Glicemia jejum		
Albumina		
TP/RNI		
BT/BD		
TGO		
TGP		
FA/GGT		
HIV		
HBsAg		
Carga viral VHC		
Alfa-feto prot		
TSH/T4 livre		

REAÇÕES ADVERSAS

Reação	Data:	Data:	Data:	Data:	Intervenção
Mialgia					
Artralgia					
Febre					
Calafrios					
Astenia					
Depressão					
Irritabilidade					
Insônia					
Cefaleia					
Úlceras na boca					
Pele seca					

Prurido					
Alopecia					
Reação local					
Gosto metálico					
Dificuldade concentração					
Diarreia					
Tosse					
Náusea/vômito					
Apetite					
Hemorroidas					

Número de Consultas

Médico: _____

Enfermeiro: _____

Farmacêutico: _____

Internações durante o tratamento: sim não

5. AVALIAÇÃO FINAL

Monitorização da resposta virológica (após 12 semanas do término)

Data: _____

Resultado: _____

- Desfecho:**
- RVS
 - Morte devido a complicações da doença ou tratamento
 - Morte por outras causas
 - Abandono
 - Suspenso por RAM
 - Nulo de resposta
 - Recidiva