



ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO, DIFUSÃO E ACESSO DOS ANTIVIRAIS
SOFOSBUVIR, SIMEPREVIR E DACLATASVIR PARA HEPATITE C CRÔNICA
NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Mayra Braga Lemos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientador(as): Rosimary Terezinha de Almeida
Milene Rangel da Costa

Rio de Janeiro
Dezembro de 2019

ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO, DIFUSÃO E ACESSO DOS ANTIVIRAIS
SOFOSBUVIR, SIMEPREVIR E DACLATASVIR PARA HEPATITE C CRÔNICA
NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Mayra Braga Lemos

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE)
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof^a. Rosimary Terezinha de Almeida, Ph.D.

Prof. Frederico Caetano Jandre Assis Tavares, D.Sc.

Prof^a Sabrina Calil Elias, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

DEZEMBRO DE 2019

Lemos, Mayra Braga

Análise de utilização, difusão e acesso dos antivirais sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir para hepatite C crônica no Sistema Único de Saúde. – Rio de Janeiro: UFRJ / COPPE, 2019.

XII, 63 p.: il.;29,7 cm.

Orientadores: Rosimary Terezinha de Almeida

Milene Rangel da Costa

Dissertação (mestrado) – UFRJ / COPPE / Programa de Engenharia Biomédica, 2019.

Referências Bibliográficas: p. 56-63.

1. Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2. Difusão de inovações. 3. Hepatite C Crônica. I. Almeida, Rosimary Terezinha de *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

*À Deus, que me ensinou que o lugar
menos esperado pode se tornar uma
terra de missão; e que a felicidade
está na fidelidade às pequenas coisas.*

Agradecimentos

À Deus, por tudo que sou, pela vocação que me salva e me faz inteira, pelas experiências vividas e pelas pessoas que colocastes em meu caminho.

À minha avó Iedda, que mesmo longe, continua me abençoando e me dando forças para persistir e atingir os meus objetivos. Sinto sua falta todos os dias.

Aos meus pais Fátima e Ruy, pela vida, amor, companheirismo e paciência. Pelas comidas caseiras congeladas e ligações tardes da noite que são sinais do amor de Deus em nossa família, mesmo na loucura do dia-a-dia. A criação e os valores de vocês me conduziram a este momento e eu não poderia estar mais grata. Aos meus irmãos Stefan e Hewert, que mesmo distantes, estão presentes diariamente no reflexo das minhas escolhas. A vida de vocês sempre será uma escola para mim.

À minha orientadora Rosi, que me acolheu desde o início e não desistiu de mim durante esse longo processo. Obrigada pelos ensinamentos, puxões de orelha, por sempre querer e conseguir extrair o melhor de mim mesmo quando eu já tinha perdido as esperanças pelo cansaço do dia-a-dia. Você me carregou nos braços até o final e eu sou muito grata por isso. Obrigada pela oportunidade de trabalhar contigo, pela paciência e pela confiança depositada em mim.

À minha co-orientadora Milene, muito obrigada pela paciência, disponibilidade e por ter me acolhido no meio do caminho. Obrigada pela paciência e carinho de sempre tentar entender as contas loucas que só faziam sentido na minha cabeça. E muito obrigada pelas diversas caronas que me livraram de 485s cheios às 17h!

A todos os meus colegas no PEB com quem compartilhei momentos felizes e de desespero, principalmente durante o período de disciplinas. Estaria em processamento de sinais e circuitos até hoje sem o apoio de vocês. Mesmo em minhas ausências, sempre vou sentir um carinho muito grande por todos.

A todos os amigos que não desistiram de mim nessa minha vida nômade. Em especial, obrigada Leth pelos 18 anos de amizade, por ser essa irmã que sempre está do meu lado, escutando meus desesperos e partilhando a vida comigo. Fomos meninas e viramos mulheres juntas, estivemos presentes nos grandes momentos uma da outra; esse é mais um deles. Vanessa, Janice, Thays e Larissa, muito obrigada por terem me levantado nos momentos difíceis, pelos conselhos, por revisarem meus textos, pelas saídas e pelo carinho que sempre encontro quando estamos juntas.

À Comunidade Católica Shalom, minha segunda família e lugar onde encontro Deus na Eucaristia e nos irmãos. Milena, Rafaela, Carol, Amanda, Tais, Clara, Camiris, Emilia, Wesleyne, Xênia, Aline, do Carmo, Yasmine, Felipe e tantos outros anjos de Deus, muito obrigada pelas orações, convivências, vigílias, partilhas e por me sempre me levarem à Deus.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO, DIFUSÃO E ACESSO DOS ANTIVIRAIS
SOFOSBUVIR, SIMEPREVIR E DACLATASVIR PARA HEPATITE C CRÔNICA
NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Mayra Braga Lemos

Dezembro / 2019

Orientadores: Rosimary Terezinha de Almeida

Milene Rangel da Costa

Programa: Engenharia Biomédica

A hepatite C crônica é considerada um problema de saúde pública e a expansão do acesso ao tratamento com antivirais de ação direta (DAA) é uma das metas propostas pela Organização Mundial da Saúde. O Sistema Único de Saúde (SUS) passou a oferecer o tratamento com DAA (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir) a partir de junho de 2015. O objetivo deste estudo foi investigar a utilização, difusão e acesso dos pacientes com hepatite C crônica aos DAA de junho de 2015 a dezembro de 2017. Para isso, foram utilizados dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS. Foi observado uma maior dispensação de sofosbuvir (~50%), seguida de daclatasvir (41,8%) e simeprevir (8,2%), em todas as regiões geográficas, exceto Centro-Oeste. Os achados mostraram rápida difusão dos DAA do primeiro para o segundo semestre de utilização, aumentando de 41% para 70% no país. O acesso aos DAA foi 1,0% em 2015, aumentando para 21,2% em 2016 e reduzindo para 15,3% em 2017. Apesar disso a meta do Ministério da Saúde de fornecer tratamento a todos os casos de doença avançada em 2017 não foi alcançada. Esses achados revelam a necessidade do monitoramento da dispensação desses medicamentos e de novos estudos para identificar os fatores determinantes do acesso aos DAA no SUS.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

USE OF SOFOSBUVIR, SIMEPREVIR AND DACLATASVIR ANTIVIRALS FOR
HEPATITIS C CHRONIC IN THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM

Mayra Braga Lemos

December/2019

Advisors: Rosimary Terezinha de Almeida

Milene Rangel da Costa

Department: Biomedical Engineering

Chronic hepatitis C is considered a public health problem and expanding access to direct-acting antiviral (DAA) treatment is one of the goals proposed by the World Health Organization. The Brazilian National Health System (SUS) start to offer the treatment with DAA (sofosbuvir, simeprevir and daclatasvir) as of June 2015. The aim of this study was to investigate the use, diffusion and access of patients with chronic hepatitis C to DAA from June 2015 to December 2017. Data from the SUS Outpatient Information System was used. A greater dispensing of sofosbuvir (~ 50%) was observed, followed by daclatasvir (41.8%) and simeprevir (8.2%) in all geographic regions except the Midwest. The findings showed a rapid diffusion of DAA from the first to the second semester of use, increasing from 41% to 70% in the country. Access to DAA raised from 1.0% in 2015 to 21.2% in 2016 and reduced to 15.3% in 2017. Nevertheless, the goal of the Ministry of Health to provide treatment for all cases of advanced disease in 2017 has not been reached. These findings revealed the need to monitor the drug dispensing and carry out further studies to identify the determining factors of access to DAA in the SUS.

Sumário

Capítulo 1 - Introdução	1
Capítulo 2 - Objetivo.....	5
Capítulo 3 - Revisão Sistemática da Literatura	6
Capítulo 4- Fundamentação Teórica	13
4.1 Hepatite C Crônica: Etiologia, epidemiologia e diagnóstico	13
4.2. Acesso ao tratamento da hepatite C crônica no SUS	17
4.3. Tratamento da hepatite C segundo o PCDT do Ministério da Saúde.....	19
Capítulo 5 - Materiais e Métodos.....	24
5.1. Estimativa do total de comprimidos de DAA dispensados	24
5.2. Estimativa da proporção de pacientes tratados com DAA em relação ao total de pacientes com hepatite C crônica tratados.	25
5.3. Proporção de pacientes em tratamento com DAA em relação ao total de pacientes elegíveis ao tratamento.....	27
5.4. Aspectos Éticos	30
Capítulo 6 - Resultados	31
6.1. Descrição do perfil de utilização dos antivirais de ação direta para hepatite C crônica... 31	
6.2. Descrição da difusão do uso dos antivirais de ação direta para hepatite C crônica	37
6.3. Descrição do acesso ao tratamento dado pela proporção de pacientes em tratamento com DAA em relação ao total de pacientes elegíveis ao tratamento	42
6.3.1. Estimativa da população elegível ao tratamento com DAA.....	42
6.3.2. Proporção de pacientes tratados em relação a população elegível aos DAA	42
Capítulo 7 - Discussão	47
Capítulo 8 - Conclusão.....	55
Referências Bibliográficas	56

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação e seleção dos estudos para a revisão sistemática.....	7
Figura 2. Fluxograma de diagnóstico de hepatite C. (Fonte: (BRASIL, 2018b).....	16
Figura 3. Fluxo de emissão de APAC e dispensação de medicamentos de hepatite C pelo Sistema Único de Saúde. (Fonte: SESP/SP, 2018).....	19
Figura 4. Histórico de tratamento da Hepatite C crônica sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). (Fonte: (BRASIL, 2011, 2013, 2015b, 2017a, 2018b).....	23
Figura 5. Objetivos e etapas do estudo.....	24
Figura 6. Proporção de comprimidos de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir dispensados aos pacientes com hepatite C crônica pelo SUS em (A) 2015, (B) 2016 e (C) 2017, no Brasil e nas regiões geográficas.....	28
Figura 7. Proporção de comprimidos de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir dispensados aos pacientes com hepatite C crônica pelo SUS em (A) 2015, (B) 2016 e (C) 2017, no Brasil e nas regiões geográficas.....	32
Figura 8. Proporção de comprimidos de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir dispensados aos pacientes com hepatite C crônica pelo SUS nos estados das regiões (A) Norte, (B) Nordeste, (C) Centro-Oeste, (D) Sudeste e (E) Sul em 2015.	34
Figura 9. Proporção de comprimidos de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir dispensados aos pacientes com hepatite C crônica pelo SUS nos estados das regiões (A) Norte, (B) Nordeste, (C) Centro-Oeste, (D) Sudeste e (E) Sul em 2016.	35
Figura 10. Proporção de comprimidos de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir dispensados aos pacientes com hepatite C crônica pelo SUS nos estados das regiões (A) Norte, (B) Nordeste, (C) Centro-Oeste, (D) Sudeste e (E) Sul em 2017.	36
Figura 11. Proporção de pacientes com hepatite C crônica tratados com DAA em relação ao total de pacientes tratados nos anos de 2015 a 2017 por região geográfica.	38
Figura 12. Percentual de pacientes tratados com DAA entre junho de 2015 e dezembro de 2017.	39
Figura 13. Proporção de pacientes com hepatite C crônica tratados com os novos DAA em relação ao total de pacientes tratados nos anos de 2015 a 2017, nos estados das regiões Centro-Oeste (A), Nordeste (B), Norte (C), Sudeste (D) e Sul (E).....	41
Figura 14. Proporção dos pacientes com hepatite C crônica tratados com DAA em relação à população elegível ao tratamento no Brasil, entre 2015 e 2017.....	44
Figura 15. Proporção dos pacientes com hepatite C crônica tratados em relação à população elegível aos antivirais de ação direta no Brasil, entre 2015 e 2017.....	46

Lista de Tabela

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.	8
Tabela 2. Continuação da Tabela 1.	9
Tabela 3. Dados epidemiológicos utilizados no cálculo do total de pacientes com hepatite c crônica.	28
Tabela 4. Percentuais de pacientes com hepatite C crônica com as características clínicas elegíveis aos antivirais de ação direta de 2ª geração.	29
Tabela 5. Estimativa da população com hepatite C crônica elegíveis aos DAA por ano – Brasil e regiões geográficas.	42

Lista de Quadros

Quadro 1. Estratégia PICOS.....	6
Quadro 2. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica segundo o genótipo, no Sistema Único de Saúde, segundo o PCDT de 2015 de Hepatite C e Coinfecções.	21
Quadro 3. Variáveis selecionadas do banco de dados de APAC de 2015 a 2017.....	25
Quadro 4. Descrição das variáveis criadas a partir das selecionadas na base de dados.	26

Lista de Abreviaturas e Siglas

APAC	Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira
CNS	Cartão Nacional da Saúde
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID	Classificação Internacional de Doenças
DAA	Antivirais de ação direta
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
FME	Farmácia de Medicamento Especializado
HCC	Hepatite C Crônica
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
SIA-SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SUS	Sistema Único do Saúde
RVS	Resposta Viroológica Sustentada

Capítulo 1 - Introdução

A hepatite C é uma doença hepática causada pelo vírus da hepatite C (HCV) (SMITH et al., 2014). A manifestação clínica desta doença pode variar de intensidade leve a grave, resultando potencialmente em doença hepática crônica em 80% dos casos (KRETZER et al., 2014). A cronificação da hepatite C é considerada um problema de saúde pública (MORAIS; MAGNO; GOMIDE, 2015; TAFAREL, 2015), podendo progredir para cirrose hepática (20%-25%), carcinoma hepatocelular e óbito (MORAIS; MAGNO; GOMIDE, 2015).

No Brasil, a prevalência do HCV é de 1% a 2% (HANUS et al., 2015; MORAIS; MAGNO; GOMIDE, 2015). Entre 1999 e 2018, foram detectados 174.703 casos de hepatite C, dos quais 63,1% foram reportados na região sudeste, 25,2% no sul, 6,1% no nordeste, 3,2% no centro-oeste e 2,5% no norte (BRASIL, 2019). Segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais de 2015, a prevalência estimada de hepatite C crônica foi de 1.450.000 pacientes em 2014 (BRASIL, 2015a).

No Brasil, o Ministério da Saúde fornece o tratamento de infecção pelo HCV desde 2002, seguindo a diretriz nacional aplicada apenas ao sistema público de saúde (Sistema Único de Saúde [SUS]) (CASTELO et al., 2018). O primeiro tratamento da infecção crônica pelo HCV disponibilizado no SUS consistia na combinação dos medicamentos alfapecuinterferona e ribavirina, administrados por um período de 24 a 48 semanas (BRASIL, 2011). Essa combinação proporcionava taxa de cura (resposta virológica sustentada (RVS)) insatisfatória de 40% a 50%, além de eventos adversos intoleráveis, como anemia hemolítica e distúrbios psiquiátricos. A terapia convencional também causava desconforto posológico devido à apresentação injetável da alfapecuinterferona, e uma parcela dos pacientes apresentava contraindicação à terapia à base de interferon (ex.: indivíduos com cirrose ou em estágios mais avançados da doença) e, desta forma, permaneciam sem tratamento (FERREIRA; PONTAROLO, 2017).

A identificação de proteínas não estruturais relacionadas ao ciclo de replicação viral do HCV possibilitou o desenvolvimento de medicamentos antivirais de ação direta (DAA) de segunda geração, como sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir (SPENGLER, 2018). As vantagens desses novos medicamentos incluem maior eficácia (RVS superiores a 90%), seja quando combinados entre si ou associados à alfapecuinterferona e ribavirina

(KISH; AZIZ; SORIO, 2017), maior conforto posológico para o paciente, menor período de tratamento e menor incidência de eventos adversos, quando comparados às terapias anteriores (BRASIL, 2015b). Além disso, os pacientes tratados com os novos DAA necessitavam de menor número de testes de biologia molecular durante a terapia, e o uso destes medicamentos independe da presença de co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BRASIL, 2015b).

Em 2015, os DAA de 2ª geração sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir foram incluídos na diretriz clínica do SUS para o tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HCV. Nos primeiros anos após a incorporação, o tratamento foi priorizado aos pacientes com maior gravidade da doença, ou seja, com cirrose, grau avançado de fibrose (Metavir F3 e F4) e co-infectados com o HIV, independente do grau de fibrose hepática (BRASIL, 2015b). A expectativa inicial foi de fornecer tratamento a 30.000 pacientes elegíveis no primeiro ano de incorporação.

Em maio de 2016, a Assembléia Mundial da Saúde adotou a primeira “Estratégia Global do Setor de Saúde sobre Hepatites Virais, 2016-2021”, que destacou o papel crítico da Cobertura Universal de Saúde e estipulou metas visando eliminar as hepatites virais como problemas de saúde pública até 2030 (OMS, 2019a). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o aumento do acesso aos DAA altamente eficazes para o tratamento da infecção pelo HCV tem revolucionado a perspectiva do fim de epidemias de HCV. Globalmente, o número de indivíduos infectados pelo HCV que iniciaram o tratamento com DAA aumentou de cerca de 1 milhão em 2015 para 1,5 milhão em 2016 (OMS, 2019b). Os principais países responsáveis por este aumento foram o Egito e o Paquistão, representando cerca de metade de todos os pacientes que iniciaram o tratamento com DAA em 2016. O Brasil está listado como um dos países com progressos significativos no uso de DAA, junto com a Austrália, China, França, Geórgia, Mongólia, Marrocos, Ruanda e Espanha.

Entretanto, segundo a OMS, o acesso ao tratamento da infecção pelo HCV necessita ser expandido em um ritmo muito mais rápido do que o observado atualmente. Em 2015, dos 71 milhões de pessoas estimadas com infecção pelo HCV globalmente, apenas 20% (14 milhões) conheciam seu diagnóstico e 7,4% dos diagnosticados (1,1 milhão) iniciaram o tratamento adequado (sendo metade com DAA). Em 2016, 1,76 milhões de indivíduos foram adicionalmente tratados, elevando a cobertura global do tratamento da hepatite C para 13% (OMS, 2019b). Desta forma, acredita-se que, para atingir a meta de eliminar o HCV como uma das principais ameaças à saúde pública até

2030, o diagnóstico de infecção pelo HCV deve ser aumentado para 90%, com 80% dos diagnosticados realizando tratamento. Ainda, a transmissibilidade do vírus HCV deve ser reduzida drasticamente (OMS, 2019b).

Em maio de 2016, o Brasil aderiu à Estratégia Global do Setor de Saúde da OMS sobre as hepatites virais e, em 2017, o Ministério da Saúde anunciou o Plano Nacional para Eliminação da Hepatite C até 2030 durante a Cúpula Mundial de Hepatites realizada no Brasil- SP. As metas apresentadas se resumiam em simplificar e ampliar o diagnóstico às hepatites virais, assim como fortalecer o atendimento às hepatites virais e ampliar o acesso ao tratamento adequado.

Inicialmente, a expectativa apresentada em 2016 foi a de fornecer tratamento a 1,6 milhão de casos. Entretanto, após revisão dos cálculos com o apoio da Fundação *Center for Disease Analysis*, em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde, a meta foi reduzida pra tratar 657 mil pessoas, restringindo aos casos diagnosticados. As seguintes metas para o cenário brasileiro também foram apresentadas: expectativa de que todos os casos com cirrose e fibrose avançada (Metavir F3 e F4) fossem tratados pelo SUS em 2017; inclusão dos pacientes F0 a F2 no protocolo do SUS, tratando todos os F2 em 2018 (ANVISA, 2017); tratamento de 19 mil pessoas em 2018, de 50 mil ao ano entre 2019-2024, e a partir de 2025, 32 mil novos tratamentos ao ano (ANVISA, 2018).

Outra meta apresentada pelo Ministério da Saúde consistiu no desenvolvimento de iniciativas para ampliar o acesso ao diagnóstico de infecção pelo HCV (ANVISA, 2018). A expectativa foi de diagnosticar 30 mil pessoas em 2018 e 40 mil por ano entre 2019-2030 (ANVISA, 2018).

Da perspectiva econômica, apesar da evidente vantagem dos DAA comparados à terapia baseada em interferon, a utilização dos mesmos está associada a altos custos. O sofosbuvir, por exemplo, ficou conhecido nos Estados Unidos como o “comprimido de mil dólares”, onde o tratamento de 12 semanas chegou a custar USD 84 mil dólares. Diante disso, a incorporação destes medicamentos no SUS ocorrida em 2015 foi condicionada à realização de um acordo entre o governo brasileiro e os laboratórios fabricantes a fim de garantir a compra dos medicamentos a um preço reduzido. Não obstante à redução de preços, o governo brasileiro investiu mais de BRL 1 bilhão na aquisição destes medicamentos nos anos de 2015 e 2016 com o objetivo de atender 30.000 pacientes elegíveis ao tratamento (BRASIL, 2016d). Acredita-se que a economia na aquisição destes medicamentos possibilitará a inclusão de até três vezes mais indivíduos

a receberem tratamento pelo SUS, frente às que são atualmente atendidas (ANVISA, 2017).

Em suma, o Governo do Brasil estabeleceu um programa que tratou quase 60.000 pacientes desde 2015. As novas diretrizes de tratamento do HCV explicitamente se concentram em alcançar o acesso universal ao tratamento, considerado grande desafio dado o atual preço elevado de DAA disponíveis no país (OMS, 2019b). Entretanto, a grande maioria dos indivíduos infectados com HCV não foram diagnosticados e, portanto, não iniciaram o tratamento adequado.

Neste cenário é de fundamental importância a realização do monitoramento constante do ciclo de vida dos DAA de 2ª geração no SUS. Em especial, a descrição do acesso a esses tratamentos é de fundamental importância na análise do cumprimento das metas estabelecidas pelo Plano Nacional para Eliminação da Hepatite C nestes primeiros anos de vigência. Ainda, a descrição dos principais regimes de DAA utilizados e do perfil de difusão frente à terapia à base de interferon nos anos seguintes à incorporação se fazem necessárias para subsidiar tomadas de decisão em saúde. No caso específico dos DAA de 2ª geração (sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir), que apesar de eficazes apresentam custo muito elevado, esse monitoramento é imprescindível para alocação racional de recursos e garantia do acesso da população ao tratamento (BRASIL, 2018a).

Capítulo 2 - Objetivo

Este trabalho teve por objetivo principal analisar a utilização, a difusão e o acesso dos DAA de 2ª geração (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir), para o tratamento de hepatite C crônica, entre junho de 2015 e dezembro de 2017. Tal objetivo será alcançado por meio da descrição do perfil dos seguintes parâmetros:

- Descrever os perfis de utilização dos medicamentos DAA no SUS a partir da estimativa do total de comprimidos dispensados;
- Descrever a difusão dos DAA para o tratamento de hepatite C crônica a partir da estimativa da proporção de pacientes tratados com DAA em relação ao total de pacientes com hepatite C crônica tratados;
- Descrever o acesso dos pacientes à nova terapia com DAA no SUS a partir da estimativa da proporção de pacientes em tratamento com DAA em relação ao total de pacientes elegíveis ao tratamento.

Capítulo 3 - Revisão Sistemática da Literatura

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura brasileira e internacional sobre o perfil de utilização, difusão e acesso dos DAA de 2ª geração – sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir, no tratamento de hepatite C crônica. A pergunta de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICOS, descrita no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia PICOS.

	Descrição
P - População	Pacientes com hepatite C crônica elegíveis ao tratamento com sofosbuvir, simeprevir ou daclatasvir (segundo bula).
I - Intervenção	Antivirais de ação direta de segunda geração (sofosbuvir, simeprevir ou daclatasvir)
C - Comparador	Terapia à base de interferon, antivirais de primeira geração (boceprevir e telaprevir) ou placebo
O - Desfecho (outcome)	Referentes a utilização, difusão ou acesso, sem restrição de unidade de observação (número de pacientes, número de centros, número de comprimidos, número de registros em bases de dados, número de prontuários, etc).
S - Desenho de Estudo (study design)	Estudos observacionais (evidência de mundo real), exceto relato e séries de casos.

As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados Medline via Pubmed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), visando recuperar estudos publicados até 30 de junho de 2019. A estratégia de busca foi estruturada com os termos descritores “*Hepatitis C, Chronic*”, “*Drug Utilization*” e “*Antiviral Agents*” e respectivos sinônimos. Apenas publicações em inglês, português e espanhol foram avaliadas.

No total, 95 estudos foram identificados (n=89 estudos nas bases de dados pesquisadas e n=6 recuperados de outras fontes), os quais foram rastreados quanto aos

critérios de elegibilidade estabelecidos pela estratégia PICO. Desses, 80 foram excluídos por estarem em não conformidade com os critérios de elegibilidade. Quinze artigos completos foram submetidos à análise, sendo seis excluídos. Após seleção dos artigos, nove estudos observacionais foram incluídos na revisão sistemática (Figura 1). A Tabela 1 apresenta a descrição dos nove artigos identificados na revisão.

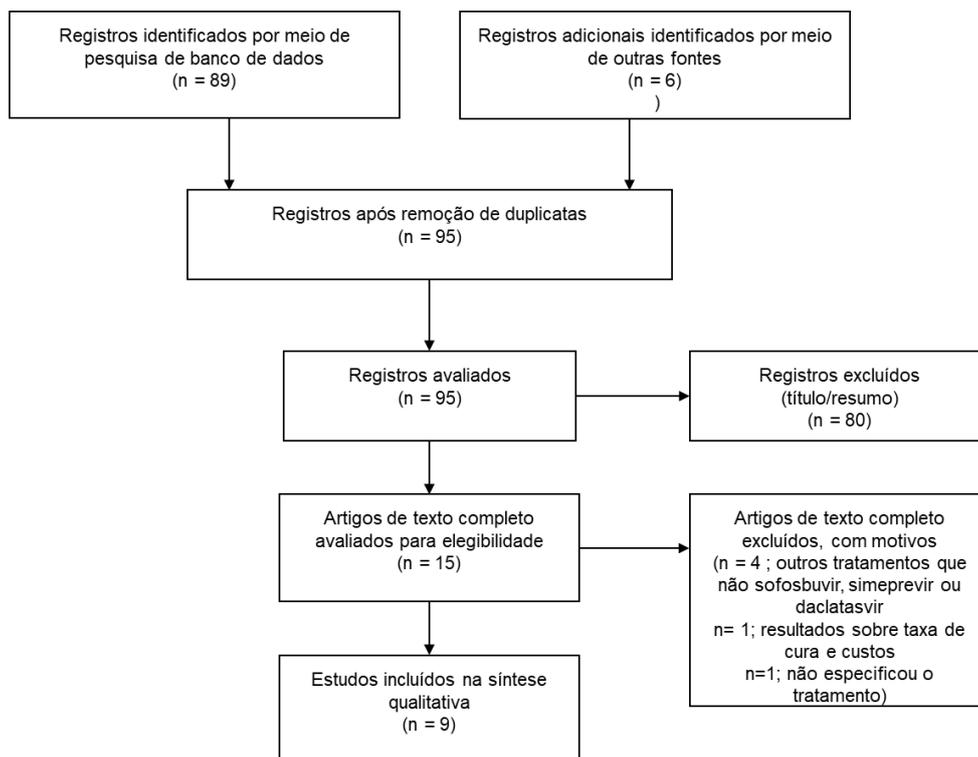


Figura 1. Fluxograma do processo de identificação e seleção dos estudos para a revisão sistemática.

O perfil internacional de utilização dos DAA sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir foi analisado por cinco estudos observacionais e de mundo real, conduzidos nos Estados Unidos (n=4 estudos) e na Austrália (n=1 estudo), que avaliaram a utilização desses medicamentos em períodos de até um ano após a incorporação dessas tecnologias nos sistemas de saúde dos respectivos países. Os estudos utilizaram informações de banco de dados administrativos ou de centros de tratamento de pacientes para conduzir suas respectivas análises (LIAO; FISCHER, 2015; PUENPATOM et al., 2015; TAMBOURINE et al., 2016; TROMBATT et al., 2017).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Período Analisado	Desfecho	Fonte de dados	Resultados
Estudos Brasileiros				
Gomes et al., (2019)	Novembro de 2015 e janeiro de 2017	Número de pacientes	Prontuários de pacientes assistidos pela equipe da Farmácia Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina	<p>Regimes terapêuticos mais frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SOF + DAC+RBV (n=143; 59,5%) - SOF + DAC (n=66; 27,5%) - SOF + SIM (n=26; 10,8%). - SOF + RBV (n=5; 2,1%)
Holzmann et al. (2018)	Dezembro de 2015 e dezembro de 2016	Número de pacientes	Prontuários de centros do sistema público no Rio Grande do Sul.	<p>Regimes terapêuticos mais frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SOF + DAC+RBV (n=435; 43,3%) - SOF + DAC (n=286; 28,5%) - SOF + SIM (n=156; 15,6%). <p>Regimes terapêuticos menos frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SOF + RBV + PEGINF (n=31; 3,1%), - SOF + RBV (n=59; 5,8%) - SOF + SIM + RBV (n=35; 3,5%) .
Sette-Jr et al., (2017)	Fevereiro de 2014 e abril de 2016	Número de pacientes	Prontuários de: <ul style="list-style-type: none"> - 4 centros de hepatologia no Sul - 1 centro em São Paulo 	<p>Regimes terapêuticos mais frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SOF + SIM ± RBV (n=73; 33%), - SOF + Ledipasvir ± RBV (n=61; 27,9%) - SOF + DAC ± RBV (n=51; 23,3%). <p>Regimes terapêuticos menos frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esquema 3D (paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir) ± RBV (n=18; 8,2%) - SOF e RBV (n=10; 4,6%) - SOF + RBV + PEGINF (n=6; 2,7%)
Medeiros et al., (2017)	Dezembro de 2015 e janeiro de 2017	Número de pacientes	Prontuários do Hospital Universitário Antônio Pedro, no Rio de Janeiro	<p>Regimes terapêuticos mais frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SOF + DAC (n=78; 78%) - SOF + SIM (n=22; 22%) - 72 pacientes (72%) receberam tais regimes associados com ribavirina

SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; SIM: simeprevir; RBV: ribavirina; PEGINF: alfapeguinterferona.

Tabela 2. Continuação da Tabela 1.

Autor, ano	Período Analisado	Desfecho	Fonte de dados	Resultados
Estudos Internacionais				
Hajarizadeh et al., (2018) (AUS)	Março a Dezembro de 2016	Número de pacientes	Banco de dados de prescrições de medicamentos do <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>	Regimes terapêuticos mais frequentes: - SOF + DAC ± RBV (39%) - SOF + outros agentes (4%)
Liao; Fisher 2015 (EUA)	Ano de 2014	Porcentagem de prescrição de sofosbuvir	Dados fornecidos pelos Centros de Medicare e Medicaid Services (estados do Distrito de Columbia)	- A prescrição de sofosbuvir representou entre 2% (Texas) e 44% (Havaí) de todas as prescrições para infecções por HCV. - Ampla variação na proporção de prescrição entre os estados.
Trombatt et al., (2017) (EUA)	Ano de 2014	Número de pacientes	Banco de dados nacional, que contém registros de prescrições e prontuários de pacientes.	Regimes terapêuticos mais frequentes: - SOF + RBV + PEGINF (130 pacientes; 51,6%) - SOF + SIM (100 pacientes; 39,7%)
Tambourine 2016 (EUA)	Março e Junho de 2014	Número de requerimentos	Banco de dados administrativo	Regimes terapêuticos mais frequentes: - SOF e SIM (n= 129; 51,4%), - SOF + RBV + PEGINF (n=102; 40,6%) - SOF + RBV (8,0% dos casos). - 59,4% dos pacientes com regimes sem IFN.
Puenpatom, 2015 (EUA)	Janeiro de 2013 e Junho de 2014	Número de pacientes	Banco de dados administrativo	Regimes terapêuticos mais frequentes: - SOF + RBV (n=587; 22,9%) - SOF + RBV + IFN (n = 580; 22,7%), - SOF e SIM (n = 511; 20%) - IFN + RBV (n = 342; 13,4%). - Inibidores de protease [n = 83 com boceprevir (3,24%) e n=162 (6,33%) com telaprevir].

SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; SIM: simeprevir; RBV: ribavirina; INF: interferona.

Liao & Fischer (2015) avaliaram a porcentagem de **prescrições de sofosbuvir** para o ano de 2014, a partir de dados fornecidos pelos Centros de Serviços do Medicare e Medicaid. Considerando os estados do Distrito de Columbia, a prescrição de sofosbuvir representou entre 2% (Texas) e 44% (Havaí) de todas as prescrições para infecções por HCV cobertas pelo Medicaid. A análise trimestral demonstrou flutuações e ampla variação na proporção de prescrição entre os estados: no primeiro trimestre, a proporção de prescrições de sofosbuvir variaram amplamente (entre 0,75% na Virginia e 39% no Havaí), sendo observado um aumento da utilização de sofosbuvir no segundo trimestre em 42 estados; no terceiro trimestre, observou-se manutenção da ampla variação no perfil de prescrição, com redução da frequência de prescrição em sete estados e certa estabilização em outros estados (número não especificado) (LIAO; FISCHER, 2015).

Outro estudo observacional que analisou o ano de 2014 foi conduzido por Trombatt et al (2017), com o objetivo de avaliar a utilização de ribavirina, peginterferona, simeprevir e sofosbuvir no tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com infecção pelo HCV. Os dados foram obtidos a partir de um **banco de dados nacional** dos Estados Unidos, que contém registros de prescrições e prontuários de pacientes. O regime terapêutico mais frequentemente prescrito foi a associação entre sofosbuvir e ribavirina + alfapeginterferona (51,6%), seguido pela associação de sofosbuvir com simeprevir (39,7%) (TROMBATT et al., 2017). Ainda para o ano de 2014, Tambourine et al (2016) avaliaram o perfil de prescrição de sofosbuvir no tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV, entre março e junho deste ano, utilizando informações de um **banco de dados administrativo** (*OptumRx database*), também nos Estados Unidos. Dentre os 348 requerimentos identificados, o regime mais frequentemente solicitado foi a associação de sofosbuvir e simeprevir (51,4%), seguida da terapia tripla com sofosbuvir, peginterferona e ribavirina (40,6%) e da combinação de sofosbuvir e ribavirina (8,0% dos casos). Ainda, considerando os 251 pacientes com genótipo 1 do HCV, regimes livres de interferon foram solicitados para 149 (59,4%) pacientes (TAMBOURINE et al., 2016).

Por fim, Puenpatom et al (2015) descreveram o perfil de utilização de DAA nos Estados Unidos, considerando 2.558 pacientes com infecção pelo HCV, a partir da análise retrospectiva de um banco de dados administrativo. Foram obtidos dados referentes aos tratamentos entre janeiro de 2013 e junho de 2014. Os regimes terapêuticos mais frequentes foram a combinação de sofosbuvir com ribavirina (n=587) ou com interferon e ribavirina (22,7%), seguidos da combinação de sofosbuvir com simeprevir (20%) e da terapia padrão com interferon e ribavirina (13,4%). Os regimes de inibidores de protease

associados com interferon e ribavirina foram utilizados em menor frequência (3,24% com boceprevir e 6,33% com telaprevir). Ainda, uma parcela dos pacientes realizou tratamento com outros regimes que não foram especificados pelo estudo (n = 293) (PUENPATOM et al., 2015).

O perfil de tratamento com os DAA de interesse também foram avaliados na Austrália. Hajarizadeh et al., (2018) avaliaram os regimes de tratamentos com DAA prescritos e estimaram a proporção de indivíduos com hepatite C crônica que receberam tratamento com DAA durante os primeiros 10 meses do programa de acesso irrestrito a estes medicamentos (março a dezembro de 2016). Os dados foram obtidos do banco de dados de prescrições de medicamentos do *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*. O estudo estimou que 32.400 pessoas iniciaram o tratamento com DAA em 2016. O esquema mais comumente prescrito foi sofosbuvir / ledipasvir ± ribavirina para 56% (n = 18.020) dos pacientes, seguido por sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina para 39% (n = 12.600), sofosbuvir + outros agentes para 4% (n = 1.220) e paritaprevir / ritonavir / ombitasvir + dasabuvir ± ribavirina para 1% (n = 460) (HAJARIZADEH et al., 2018).

Na revisão de literatura realizada não foram encontrados estudos brasileiros com o objetivo primário de avaliar o perfil de utilização de medicamentos para hepatite C crônica. Entretanto, quatro estudos com coortes brasileiras que avaliaram a efetividade e segurança de DAA descreveram a proporção de tratamentos realizados pelos participantes do estudo no momento da análise. Holzmann et al (2018) conduziram uma análise retrospectiva visando avaliar a efetividade dos DAA no tratamento de 1.002 pacientes com hepatite C crônica que receberam tratamento em centros do sistema público no Rio Grande do Sul. Entre dezembro de 2015 e dezembro de 2016, o regime terapêutico mais utilizado consistiu na associação entre sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina (43,3%), seguida da associação de sofosbuvir e daclatasvir (28,5%) e de sofosbuvir com simeprevir (15,6%). Os regimes utilizados com menor frequência foram as associações de sofosbuvir com peginterferona e ribavirina (3,1%), sofosbuvir e ribavirina (5,8%) e sofosbuvir com simeprevir e ribavirina (3,5%) (HOLZMANN et al., 2018).

Sette-Jr et al. (2017), por sua vez, analisaram a taxa de RVS de 219 pacientes adultos com hepatite C crônica e cirrose compensada, que receberam tratamento em cinco centros de hepatologia (quatro no Sul e um em São Paulo). Entre fevereiro de 2014 e abril de 2016, o regime terapêutico mais frequente foi a associação entre sofosbuvir e simeprevir ± ribavirina (n=73), seguido de sofosbuvir e ledipasvir ± ribavirina (n=61) e sofosbuvir, daclatasvir ± ribavirina (n=51). O esquema 3D (paritaprevir/ritonavir +

ombitasvir + dasabuvir) ± ribavirina (n=18), sofosbuvir e ribavirina (n=10) e sofosbuvir, peginterferona e ribavirina (n=6) foram os regimes utilizados em menor frequência (SETTE-JR et al., 2017). Por sua vez, Medeiros et al (2017) analisaram os eventos adversos associados aos regimes com sofosbuvir, entre dezembro de 2015 e janeiro de 2017, em 102 pacientes adultos e monoinfectados com hepatite C crônica e que receberam tratamento no Hospital Universitário Antônio Pedro, no Rio de Janeiro. A maioria dos pacientes recebeu tratamento com sofosbuvir e daclatasvir (78%), enquanto 22% receberam sofosbuvir e simeprevir. Ainda, 72% dos pacientes receberam tais regimes associados com ribavirina (MEDEIROS et al., 2017).

Por fim, um outro estudo de coorte brasileira apresentou os resultados de 240 pacientes infectados pelo HCV, que receberam tratamento com regimes contendo sofosbuvir, em Santa Catarina. Todos os pacientes foram assistidos pela equipe da Farmácia Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina, entre novembro de 2015 e janeiro de 2017. O regime terapêutico mais utilizado foi a associação de sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina (59,5%), seguido pela associação de sofosbuvir e daclatasvir (27,5%). Os regimes menos utilizados foram sofosbuvir + simeprevir (10,1%) e sofosbuvir + ribavirina (2,1%) (GOMES et al., 2019).

A partir dos resultados desta revisão sistemática foi possível observar um maior número de estudos de mundo real visando a avaliação do perfil de utilização de DAA de segunda geração no tratamento de hepatite C crônica, principalmente nos Estados Unidos. Entretanto, no Brasil, apesar de existirem dados referentes à proporção de regimes de tratamento para hepatite C crônica em cenário de mundo real, o objetivo primário desses estudos não consistiu na avaliação da utilização ou acesso destes tratamentos, e sim, na descrição de dados de efetividade e segurança em centros locais. Neste cenário, estudos brasileiros que avaliem tais parâmetros se fazem necessários, visando não somente o preenchimento da lacuna existente de dados regionais e nacionais, como também o monitoramento das metas estipuladas pelo Ministério da Saúde para reverter o quadro da hepatite C crônica como um problema de saúde pública.

Capítulo 4- Fundamentação Teórica

4.1 Hepatite C Crônica: Etiologia, epidemiologia e diagnóstico

A hepatite C é uma doença hepática causada pelo HCV, que apresenta quadros clínicos que podem variar de intensidade leve e de curta duração a condições graves que podem acarretar em doenças hepáticas crônicas, cirroses em estágio avançado e câncer hepático (KRETZER et al., 2014). Segundo o consenso de classificação desenvolvido em 2013, os HCV são subdivididos em sete genótipos, enumerados de 1 a 7, e em 67 subtipos, baseando-se na heterogeneidade da sequência genômica destes organismos (SMITH et al., 2014).

A cronificação da doença é considerada um problema de saúde pública que afeta cerca de 80% dos casos reportados (MORAIS; MAGNO; GOMIDE, 2015; TAFAREL, 2015). Estima-se que 20 a 25% dos casos de cronificação possam evoluir para quadros de cirrose hepática após 20 a 25 anos do início da doença e, destes, 1% a 4% podem desenvolver carcinoma hepatocelular (MORAIS; MAGNO; GOMIDE, 2015).

No Brasil, a prevalência estimada de HCV é de 1% a 2%. O meio de transmissão mais documentado consiste no compartilhamento de seringas de injeção de drogas ilícitas (HANUS et al., 2015; MORAIS; MAGNO; GOMIDE, 2015). Outros meios de transmissão são transfusão sanguínea ou compartilhamento de materiais de higiene pessoal (ex: lâminas de barbear e depilar, alicates de unha ou outros objetos perfurocortantes). Meios de transmissão mais raros consistem na transmissão vertical (de mãe para filho) durante a gravidez ou no momento do parto e transmissão sexual. Entretanto, pela baixa frequência do último método citado, a infecção pelo HCV não é considerada uma doença sexualmente transmissível segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2019a). Segundo estudo observacional realizado na cidade de São Paulo, Brasil, a transmissão pelo compartilhamento de materiais perfurocortantes de manicures e/ou pedicures não esterilizados ou esterilizados incorretamente tem aumentado. Tais profissionais apresentaram prevalência de infecção pelo HCV de 2%, representando, assim, um subgrupo com fatores de risco acrescidos (DE MELO & ISOLANI, 2011; OLIVEIRA & FOCACCIA, 2009).

Segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais de 2019, entre 1999 e 2018, foram detectados 174.703 casos de hepatite C, dos quais 63,1% foram reportados na região sudeste, 25,2% no sul, 6,1% no nordeste, 3,2% no centro-oeste e 2,5% no norte (BRASIL, 2019b). As taxas de detecção por 100.000 habitantes foram 26,8 casos na região Sul, 16,0 no Sudeste, 5,7 no Norte e no Centro-Oeste, e 4,0 no Nordeste. Em 2018, as capitais brasileiras com as maiores taxas de detecção de hepatite C foram Porto Alegre-RS, seguida de São Paulo-SP, Curitiba-PR, Florianópolis-SC, Rio Branco-AC, Vitória-ES, Salvador-BA, Porto Velho-RO e Boa Vista-RR; com taxas superiores à nacional (12,6 casos por 100.000 habitantes) (BRASIL, 2019b).

Os genótipos 1, 2 e 3 do HCV apresentam distribuição mundial, com 60% das infecções globalmente sendo relacionadas aos genótipos 1a e 1b. No Brasil, entre janeiro e julho de 2016, em pacientes monoinfectados com HCV, o genótipo 1 (1a ou 1b) foi o mais prevalente nas Regiões Sudeste (40%), Sul (39,3%), Nordeste (70,6%) e Centro-Oeste (37,5%), seguido do genótipo 3 (17,4%, 38,1%, 29,4% e 37,5%, respectivamente). Na Região Norte, a prevalência dos genótipos 1a e 3 foi de 33,3% cada. Similarmente, em pacientes coinfectados pelo HIV, o genótipo 1 também foi o mais prevalente entre as regiões com dados disponíveis: 58,62% na região Sudeste, na região Sul 57,45% e 100% na região Centro-Oeste (NUTINI et al., 2017).

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HCV deve ser realizado, segundo o fluxograma da Figura 2 por meio de pelo menos dois testes: pela pesquisa inicial de anticorpos anti-HCV e, em caso de resultado positivo (reagente), pela identificação de material genético do vírus (ácido ribonucleico [RNA]) circulante no indivíduo acometido, também conhecido como teste de carga viral (BRASIL, 2018b).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Hepatite C e Coinfecções do Ministério da Saúde (BRASIL, 2018b), a definição da cronificação da hepatite C ocorre pelos seguintes critérios: positividade para o exame de anti-HCV por período superior a seis meses, associado à confirmação diagnóstica com carga viral detectável pelo mesmo período; e/ou presença de sinais clínicos ou histológicos característicos de hepatite C crônica, caso seja detectado carga viral por período superior a seis meses.

A definição e o estadiamento do acometimento hepático são estabelecidos por meio de exames de biópsias e elastografia hepática, além dos índices *AST to Platelet Ratio Index* (APRI) (LOAEZA-DEL-CASTILLO et al., 2008) e *Fibrosis-4* (FIB4) (VALLET-PICHARD et al., 2007). A classificação destes índices baseia-se em fatores relacionados

à função hepática, contagem de plaquetas e idade dos indivíduos acometidos. A escala METAVIR é utilizada para correlacionar os índices APRI e FIB4, sendo que a classificação F2 representa um quadro de fibrose moderada, F3 fibrose avançada e F4, cirrose avançada (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

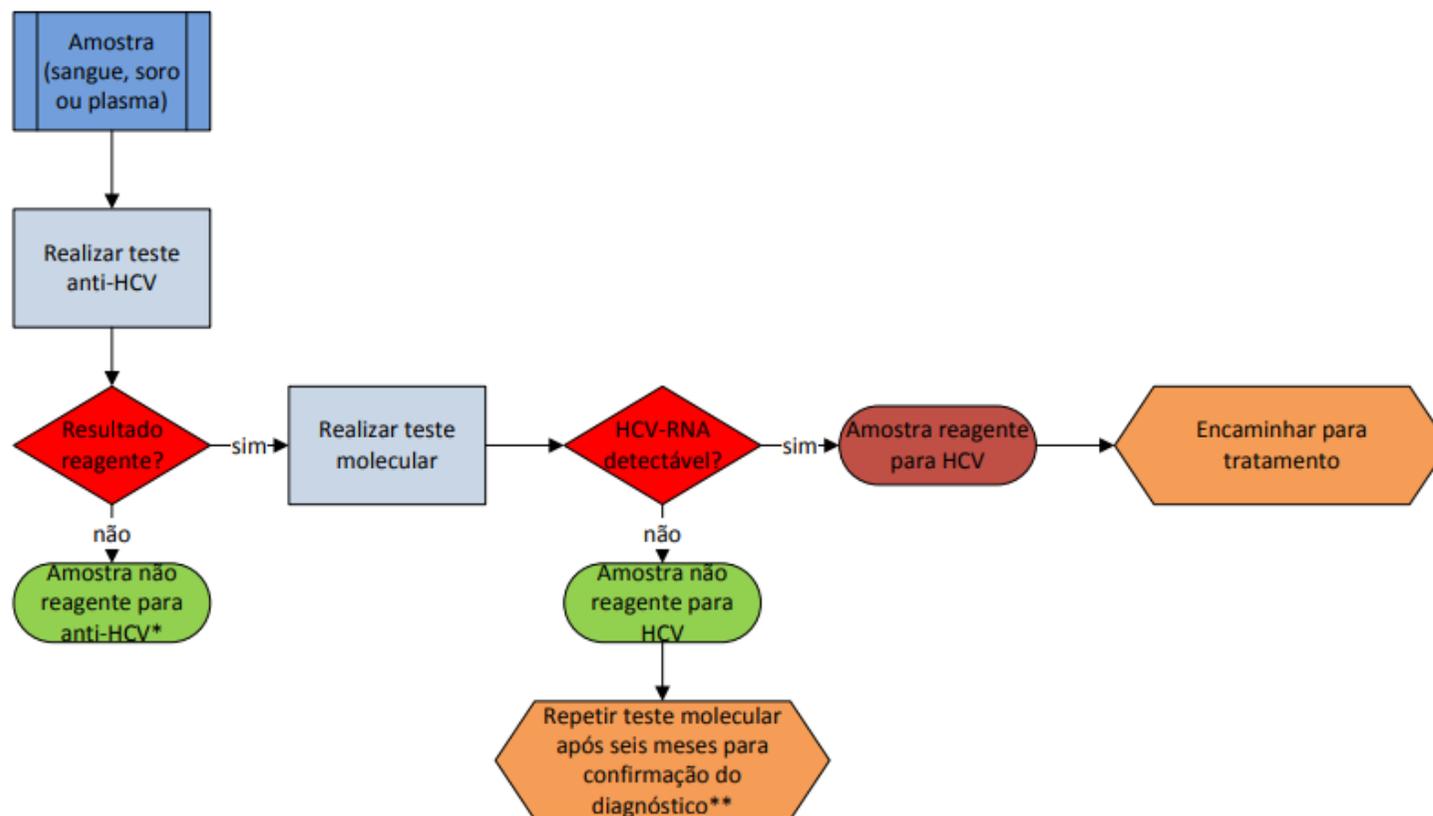


Figura 2. Fluxograma de diagnóstico de hepatite C. (Fonte: (BRASIL, 2018b).

Legenda: HCV: vírus da hepatite C; RNA: ácido ribonucleico.

O acometimento da função hepática e a diferenciação entre cirrose compensada e descompensação hepática são avaliados por meio do escore Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh). O escore varia de 5 a 15 pontos, considerando fatores como bilirrubina e albumina séricas, ascite, tempo de protrombina e até mesmo a presença de distúrbios neurológicos. Os escores Child-Pugh podem resultar nas classificações “A” (cirrose compensada; escore entre 5-6), “B” (escore entre 7-9), ou “C” (escore igual ou superior a 10) (CHILD; TURCOTTE, 1964). O escore Child-Pugh superior a 7 configura um quadro de descompensação hepática e é um dos critérios de elegibilidade para a realização de transplante hepático (BRASIL, 2018b).

4.2. Acesso ao tratamento da hepatite C crônica no SUS

A assistência integral e gratuita às pessoas portadoras de HCV é disponibilizada pelo SUS. Especificamente, no que tange o acesso ao tratamento farmacológico, o mesmo se dá por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) (Portaria GM/MS no 2.981, de 26 de novembro de 2009) (BRASIL, 2009). O CEAF consiste em uma estratégia desenvolvida para proporcionar a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso para os pacientes com doenças que requerem o uso de tecnologias mais especializadas, como médicos especialistas, exames mais complexos e medicamentos mais onerosos, frente às doenças assistidas no nível da atenção básica. (BRASIL, 2015c).

A utilização dos medicamentos do CEAF é definida por meio de PCDT que estabelecem diretrizes clínicas, incluindo critérios para diagnóstico de doenças e elegibilidade de tratamentos. Ainda, tais diretrizes clínicas estipulam a posologia dos medicamentos e dos regimes de tratamento considerados seguros e eficazes, além de fornecerem ferramentas voltadas ao controle, acompanhamento e avaliação dos tratamentos vigentes (BRASIL, 2004).

O financiamento e aquisição dos medicamentos para tratamento da hepatite C ocorre de forma centralizada, sendo responsabilidade do Ministério da Saúde (CAETANO et al., 2017). Posteriormente, os medicamentos são distribuídos a todas as regiões geográficas do país, onde os governos estaduais gerenciam sua dispensação para

os pacientes a partir de unidades prestadoras de serviços, cadastradas no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS)¹ (BRASIL, 2007).

O fornecimento dos medicamentos para tratamento da doença ocorre a partir da emissão de uma autorização especial denominada Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC). As APACs (Portaria GM/MS nº 2.203, de 6 de novembro de 1996) são instrumentos utilizados para autorização e cobrança de procedimentos de Alta Complexidade/Custo, como é o caso dos medicamentos do CEAF (BRASIL, 2007). Estas possibilitam o registro de dados de forma individualizada, e contém informações sobre a identificação dos pacientes (Cartão Nacional da Saúde [CNS]), procedimentos realizados durante o tratamento e informações sobre a doença.

As APAC são registradas no subsistema de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC), componente da base de dados administrativa do SIA-SUS (DATASUS, 2018a). Desta forma, o SIA-SUS contém os dados sobre todas as dispensações de medicamentos realizadas no âmbito do CEAF, o que inclui os medicamentos para tratamento da hepatite C. Estes dados são disponibilizados mensalmente, no sítio eletrônico do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e podem ser acessados livremente (DATASUS, 2018a).

Todos os pacientes com hepatite C crônica atendidos em centros da saúde pública, da Saúde Suplementar ou da rede privada podem realizar diretamente a primeira solicitação de medicamentos ou a renovação da mesma em locais de dispensação de medicamentos do CEAF em cada estado brasileiro. Os pacientes devem ter em mãos o Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do CEAF, devidamente preenchido pelo médico responsável.

Para tal é necessário primeiro realizar o cadastro da solicitação e do paciente no centro de dispensação, o que vai permitir que a solicitação seja avaliada por um especialista na Farmácia de Medicamento Especializado (FME), que irá verificar se a solicitação atende aos critérios do PCDT vigente. Uma vez deferida, a dispensação dos medicamentos é autorizada, mediante emissão da APAC. A dispensação dos medicamentos para hepatite C crônica é realizada mensalmente por um farmacêutico ou profissional tecnicamente capacitado, normalmente acompanhada de orientação ao

¹ SIA-SUS consiste em um sistema que permite a apresentação da produção ambulatorial vinculado ao SUS e Ministério da Saúde, por parte dos prestadores de serviços públicos e privados, visando o pagamento dos mesmos (BRASIL, 2004).

paciente sobre a importância da adesão ao tratamento; o uso correto dos medicamentos; e os possíveis eventos adversos decorrentes deles (SESP/SP, 2018) (Figura 3).

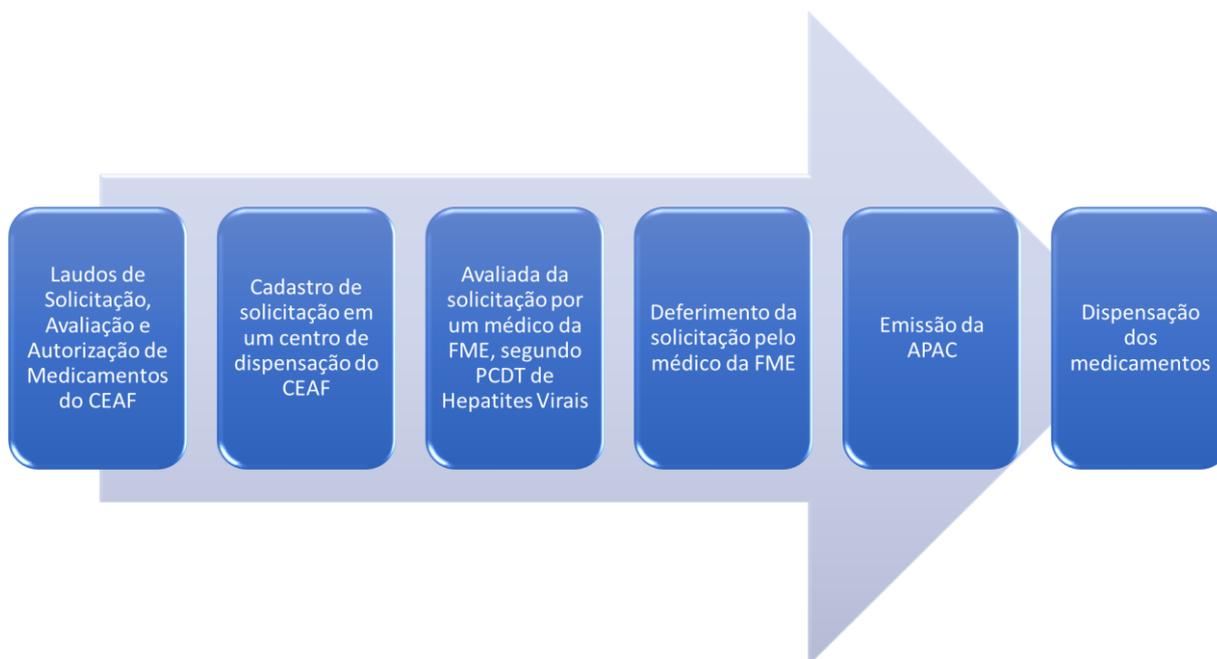


Figura 3. Fluxo de emissão de APAC e dispensação de medicamentos de hepatite C pelo Sistema Único de Saúde. (Fonte: SESP/SP, 2018).

Legenda: CEAF: Centro Especializado de Assistência Farmacêutica; PCDT: Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas; FME: Farmácia de Medicamento Especializado; APAC: Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade.

4.3. Tratamento da hepatite C segundo o PCDT do Ministério da Saúde

O tratamento da hepatite C tem como objetivo erradicar o HCV, aumentar a expectativa e qualidade de vida dos pacientes, reduzir as complicações hepáticas e a transmissibilidade do vírus e prevenir a progressão para cirrose, carcinoma hepatocelular e óbito. A erradicação do HCV pode ser obtida por meio de terapia antiviral, monitorizada por confirmação de carga viral não detectável em 12 ou 24 semanas (RVS) (BRASIL, 2018b).

O tratamento é realizado segundo o genótipo do HCV. Antes do início do tratamento, o estadiamento da doença deve ser realizado por meio de exames de biópsia, elastografia hepática ou pelos índices APRI ou FIB4, todos atualmente disponíveis no

SUS. Também são necessárias caracterizações clínicas ou ultrassonográficas dos quadros de cirrose hepática nos casos de doença avançada (BRASIL, 2018b).

Historicamente, o tratamento convencional para hepatite C crônica, genótipo 1, era realizado com o uso combinado de peginterferona e ribavirina por 48 semanas (podendo ser ampliadas para 72 semanas em pacientes com adesão adequada ao tratamento). No caso dos genótipos 2 e 3, em pacientes com mal preditores de RVS (ex.: diabetes e obesidade), o tratamento era realizado com interferon associado à ribavirina por 24 semanas ou, no caso de ausência desses fatores, o uso de peginterferona e ribavirina era recomendado por 24 a 48 semanas. Por fim, no caso dos genótipos 5 e 6, o tratamento era realizado com peginterferona e ribavirina por 48 a 72 semanas (BRASIL, 2011).

A partir de 2013, ocorreu a incorporação dos primeiros DAA boceprevir e telaprevir (inibidores de protease de primeira geração) que, em associação com a peginterferona e a ribavirina (terapia tripla), passaram a ser recomendados para o tratamento de pacientes com monoinfecção pelo genótipo 1 do HCV. Tais pacientes deveriam apresentar fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4) ou evidências menos invasivas de cirrose e doença hepática compensada (Child-Pugh ≤ 6), sem histórico de descompensação (BRASIL, 2013). Ambos os esquemas apresentavam duração total de 48 semanas: as quatro primeiras semanas de terapia dupla (peginterferona + ribavirina), seguida de 44 e 12 semanas de terapia tripla com boceprevir e telaprevir, respectivamente, finalizando com 36 semanas de terapia dupla no caso do tratamento com telaprevir. (BRASIL, 2013).

Em 2015, o PCDT de Hepatite C foi atualizado com a inclusão dos DAA de 2ª geração sofosbuvir (inibidor nucleosídeo de polimerase do RNA do HCV), daclatasvir (inibidor altamente seletivo do complexo de replicação do HCV) e simeprevir (inibidor de protease do HCV). Tais medicamentos passaram a ser recomendados para o tratamento de hepatite C crônica em substituição aos medicamentos DAA de 1ª geração. O uso dos DAA de 2ª geração poderia ser realizado segundo a Terapia Guiada pela Resposta ou conforme o genótipo do HCV (BRASIL, 2015b). Os DAA sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir foram indicados para o tratamento de infecção pelos genótipos 1 (subtipos 1a e 1b), 2, 3 e 4 do HCV, em pacientes com fibrose avançada (Metavir F3 ou F4) e coinfectados pelo HIV-1, independentemente do grau de fibrose (BRASIL, 2015d). O uso de ribavirina poderia ser considerado uma opção terapêutica favorável para os pacientes portadores de preditores de má resposta ao tratamento (ex.: diabetes e obesidade)

(BRASIL, 2015b). Os regimes terapêuticos segundo o genótipo do HCV e recomendados pelo PCDT de 2015 estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica segundo o genótipo, no Sistema Único de Saúde, segundo o PCDT de 2015 de Hepatite C e Coinfecções.

GENÓTIPO	PARÂMETRO CLÍNICO	REGIME TERAPÊUTICO	DURAÇÃO
GENÓTIPO 1a e 1b	Monoinfecção HCV	Sofosbuvir + simeprevir* ou Sofosbuvir + daclatasvir*	12 semanas
	Cirrose Child-Pugh B e C, paciente experimentado com telaprevir/boceprevir ou coinfeção HIV/HCV.	Sofosbuvir + daclatasvir*	24 semanas
GENÓTIPO 2	Sem especificações‡	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas
GENÓTIPO 3	PR AUTORIZADO	Sofosbuvir + PR	12 semanas
	PR CONTRAINDICADO	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas
GENÓTIPO 4	PR AUTORIZADO	Daclatasvir + alfapeguinterferona + ribavirina	24 semanas (TGR)
	PR CONTRAINDICADO	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas

Legenda: *A associação com ribavirina em pacientes com hepatite C crônica em regime sem alfapeguinterferona não é elucidada. O acréscimo de ribavirina aos regimes sofosbuvir + simeprevir e sofosbuvir + daclatasvir poderá ser realizado especialmente em pacientes com cirrose hepática, pacientes com falha ao tratamento prévio e pacientes com coinfeção com HIV, independente do grau de fibrose.

‡Não há distinção de regime terapêutico segundo a presença ou ausência de cirrose hepática, tratamento prévio ou coinfeções.

TGR: terapia guiada pela resposta; PR: alfapeguinterferona e ribavirina; HCV: vírus da hepatite C; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Fonte: (BRASIL, 2015b)

No caso específico dos indivíduos do genótipo 4, recomendava-se o tratamento de acordo com a resposta virológica, pela Terapia Guiada pela Resposta. Em caso de carga viral indetectável (<25UI/ml) na 4ª e 10ª semanas, o tratamento com daclatasvir deveria ser interrompido na 12ª semana, mantendo-se o esquema de alfapeguinterferona com ribavirina até a 24ª semana de tratamento. Entretanto, em caso de carga viral detectável na 4ª semana e não detecção na 10ª semana, recomendava-se a manutenção do esquema com os três medicamentos até a 24ª semana de tratamento.

Posteriormente, foram realizadas alterações nas indicações dos esquemas terapêuticos que envolviam os DAA sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir no SUS. Em dezembro de 2016, o esquema de tratamento do genótipo 3 do HCV nos pacientes com cirrose Child-Pugh B ou C foi ampliado de 12 para 24 semanas. Por sua vez, em março de 2018, passou a ser recomendado o tratamento de hepatite C crônica para todos os pacientes, independentemente do quadro clínico de estadiamento de fibrose hepática ou do desenvolvimento cirrose hepática (compensada ou descompensada). Desta forma, passou a ser permitido o tratamento de pacientes com índices APRI > 0,5 ou FIB4 > 1,45, caracterizando escala METAVIR de pelo menos F2 (BRASIL, 2018b).

Novos medicamentos para hepatite C crônica também foram incorporados no SUS. Em agosto de 2016, o esquema de DAA 3D (ombitasvir, dasabuvir, veruprevir e ritonavir) foi incorporado para o tratamento de hepatite C crônica pelo genótipo 1, em indivíduos com fibrose avançada e cirrose (BRASIL, 2016a). Em março de 2018 foram incluídas duas novas associações de medicamentos: (i) associação de ledipasvir (inibidor do complexo enzimático viral) e sofosbuvir para o tratamento de pacientes adultos infectados pelo genótipo 1 do HCV (BRASIL, 2018c); (ii) e a associação de elbasvir (inibidor do complexo enzimático viral) e grazoprevir (inibidor de protease viral) para o tratamento de pacientes adultos infectados pelos genótipos 1 ou 4 do HCV (BRASIL, 2018d). Por sua vez, o tratamento de pacientes adultos pelos genótipos 1 a 6 do HEPATITE C CRÔNICA receberam mais duas opções de tratamentos: a associação dos antivirais glecaprevir e pibrentasvir em agosto de 2018; e a associação de sofosbuvir e velpatasvir em outubro de 2018 (BRASIL, 2018e, 2018f).

O histórico de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da infecção crônica pelo HCV está simplificado na Figura 4.

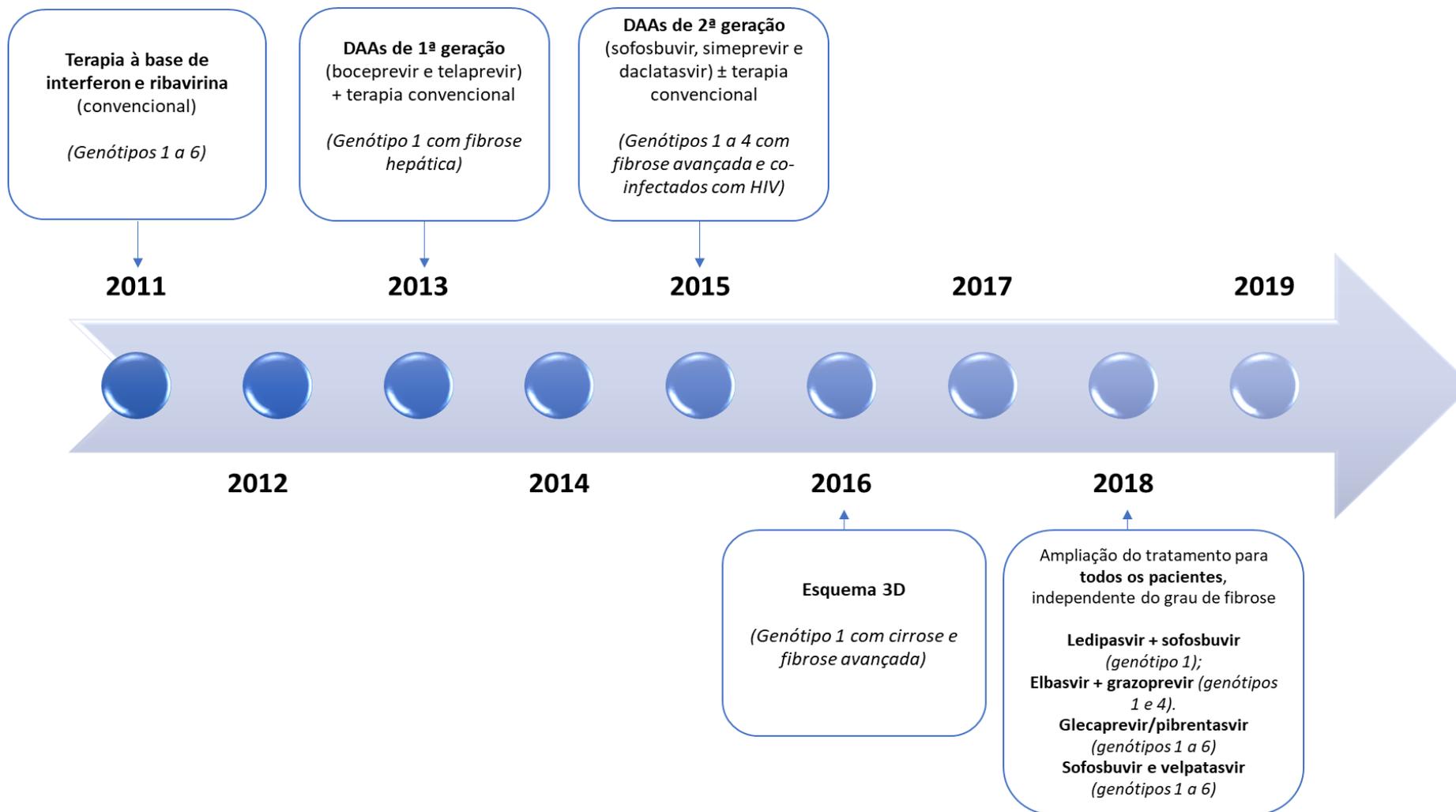


Figura 4. Histórico de tratamento da Hepatite C crônica sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). (Fonte: (BRASIL, 2011, 2013, 2015b, 2017a, 2018b)).

Capítulo 5 - Materiais e Métodos

A metodologia foi desenvolvida em quatro etapas sendo cada uma delas associada a um objetivo específico, como mostrado na Figura 5.

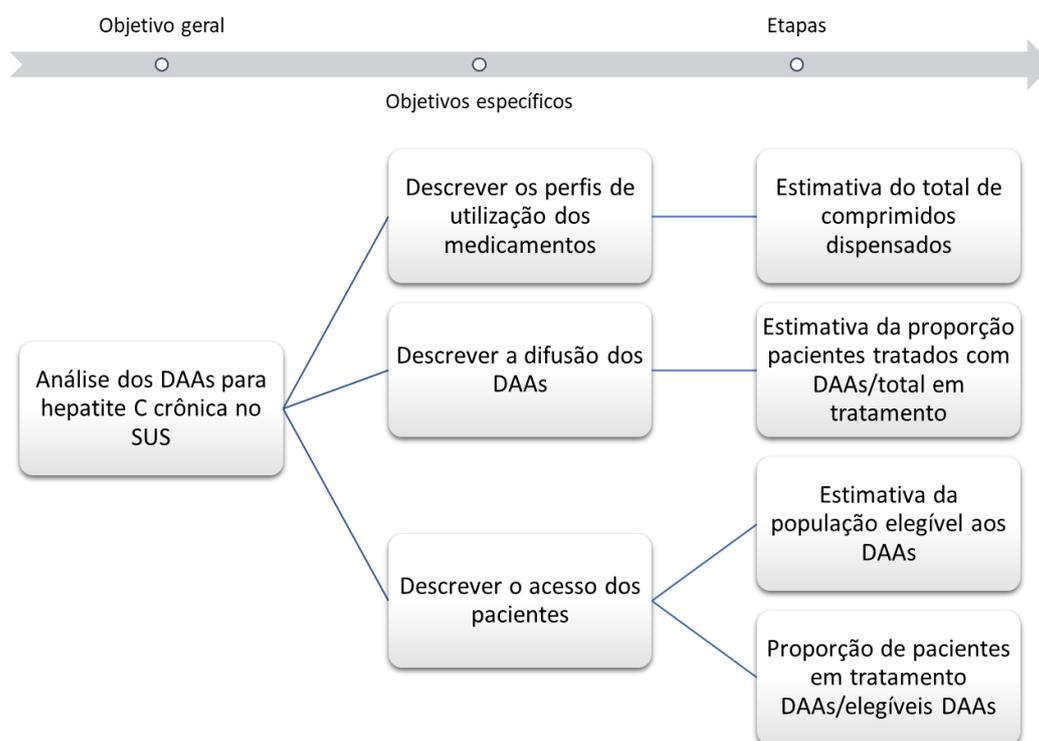


Figura 5. Objetivos e etapas do estudo.

Legenda: DAA: Antivirais de Ação Direta; HCC: hepatite C crônica; SUS: Sistema Único de Saúde.

5.1. Estimativa do total de comprimidos de DAA dispensados

O perfil de utilização dos DAA (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir) no SUS foi analisado por meio da quantificação dos comprimidos dispensados entre junho de 2015 e dezembro de 2017, em cada Estado e região geográfica brasileira.

As estimativas foram realizadas usando os dados sobre dispensação dos medicamentos disponíveis no SIA-SUS. Para tal, foi utilizado o TABNET (DATASUS, 2018b), que é uma ferramenta de tabulação de dados disponibilizada em acesso livre pelo DATASUS. A consulta no TABNET foi efetuada usando os seguintes códigos de

procedimento: 0604640030 – SIMEPREVIR; 0604760019 – SOFOSBUVIR; 0604760027 – DACLATASVIR; e 0604760035 – DACLATASVIR.

5.2. Estimativa da proporção de pacientes tratados com DAA em relação ao total de pacientes com hepatite C crônica tratados.

A fim de avaliar a difusão do uso dos DAA foi necessário estimar o número de pacientes em tratamento. Para isso, foram utilizados os arquivos de produção mensal de dispensação de medicamentos do CEAF, disponíveis no SIA-SUS. Para acessar os dados foi necessário descompactar os arquivos originais para o formato *data base file (dbf)*. Após a descompactação, os arquivos mensais foram agregados de forma a obter-se apenas um arquivo por Estado. Estes procedimentos foram realizados com o software gratuito TABWIN (versão 3.6b) desenvolvido pelo DATASUS (DATASUS, 2018c).

A partir dos arquivos de dados unificados de cada Estado, foram selecionados apenas os registros dos pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica, código B18.2 na Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Em seguida, as variáveis de interesse foram selecionadas e renomeadas conforme Quadro 3. Adicionalmente, foram criadas seis novas variáveis descritas no Quadro 4.

Quadro 3. Variáveis selecionadas do banco de dados de APAC de 2015 a 2017.

Variáveis (SIA-SUS)	Descrição	Denominação após a seleção
AP_CMP	Data de Atendimento ao Paciente / Competência (AAAAMM)	COMP
AP_PRIPAL	Procedimento Principal da APAC	MEDICAMENTO
AP_UFMUN	Unidade da Federação + Município do Estabelecimento	UFMUN
AP_CNPCN	Cartão Nacional de Saúde do Paciente	CNS
AP_CIDPRI	CID Principal	CID

Legenda: APAC: Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade; CID: Código Internacional de Doença; CNS: cartão nacional de saúde. Fonte: DATASUS, 2018a.

Quadro 4. Descrição das variáveis criadas a partir das selecionadas na base de dados.

Novas variáveis criadas	Descrição	Método	Categorias
“ANO”	Indica o ano de dispensação do medicamento vinculado à APAC.	Transformação da variável AP_CMP mantendo-se apenas os quatro primeiros dígitos.	2015, 2016 e 2017
“MÊS”	Indica o mês em que ocorreu a dispensação do procedimento vinculado à APAC.	Transformação da variável AP_CMP mantendo-se apenas os dois últimos dígitos.	Janeiro a Dezembro
“UF”	Indica o código da Unidade Federativa onde ocorreu a dispensação do procedimento vinculado à APAC.	Transformação da variável AP_GESTAO, mantendo-se apenas os dois primeiros dígitos. Após, cada estado foi identificado de acordo com o código que o representa no sítio do SIA-SUS	Cada um dos 26 estados e o Distrito Federal
“REGIÃO”	Indica a região geográfica brasileira onde ocorreu a dispensação do procedimento vinculado à APAC.	Identificado a partir dos dados da variável UF.	Norte, Sul, Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste
“MEDICAMENTO”*	Indica o nome do medicamento.	Foi identificado a partir da variável AP_PRIPAL, que contém os códigos dos procedimentos principais das APAC. A descrição dos códigos foi obtida no sítio eletrônico do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP, 2018).	0604250010 - FILGASTRIM 0604390017 - ALFAINTERFERONA 2B 0604390025 - ALFAINTERFERONA 2B 0604390041 - ALFAPEGINTERFERONA 2A 0604390050 - ALFAPEGINTERFERONA 2B 0604390068 - ALFAPEGINTERFERONA 2B 0604390076 - ALFAPEGINTERFERONA 2B 0604450010 - RIBAVIRINA 0604470053 - ALFAEPOETINA 0604640013 - BOCEPREVIR 0604640021 - TELAPREVIR 0604640030 - SIMEPREVIR 0604760019 - SOFOSBUVIR 0604760027 - DACLATASVIR 0604760035 - DACLATASVIR 0604760043 - VERUPREVIR, RITONAVIR, OMBITASVIR E DASABUVIR
CAT	Indica a categoria de tratamento do medicamento.	Identificado a partir da variável “MEDICAMENTO”.	Categoria 1 (Terapia à base de interferon): FILGASTRIM, ALFAINTERFERONA 2B, ALFAINTERFERONA 2B, ALFAPEGINTERFERONA 2A, ALFAPEGINTERFERONA 2B, ALFAPEGINTERFERONA 2B, ALFAPEGINTERFERONA 2B, ALFAPEGINTERFERONA 2B, RIBAVIRINA, ALFAEPOETINA, BOCEPREVIR, TELAPREVIR Categoria 2 (Antivirais de ação direta de interesse): SOFOSBUVIR, SIMEPREVIR, DACLATASVIR Categoria 3 (outros tratamentos): VERUPREVIR, RITONAVIR, OMBITASVIR E DASABUVIR

Legenda: APAC: Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade. *Apresentações diferentes do mesmo fármaco foram consideradas como o mesmo medicamento. Fonte: própria.

O número total de pacientes em tratamento entre junho de 2015 e dezembro de 2017 foi determinado pela contagem dos diferentes valores assumidos pela variável AP_CNTPCN, que corresponde ao CNS do paciente. Considerou-se que este permanece inalterado ao longo da vida do paciente.

Foi então calculada a proporção de pacientes tratados com os novos DAA em relação ao total de pacientes com hepatite C crônica tratados ao longo período de análise. A variação desta proporção ao longo do período de análise foi utilizada para avaliar a difusão do uso dos DAA de 2ª geração.

5.3. Proporção de pacientes em tratamento com DAA em relação ao total de pacientes elegíveis ao tratamento

A fim de analisar o acesso dos pacientes ao tratamento com DAA, foi calculada a proporção de pacientes tratados com tais medicamentos em relação ao total de pacientes elegíveis ao tratamento. Para calcular a estimativa do número de pacientes elegíveis foi necessário inicialmente determinar o total de pacientes com hepatite C crônica por ano. Posteriormente, foi necessário estimar a proporção destes pacientes que seria elegível ao tratamento com os DAA. A seguir são apresentadas as etapas de cálculo realizadas:

Etapa 1 – Cálculo do número de pacientes com hepatite C crônica

O esquema da Figura 6 exemplifica como o cálculo da etapa 1 foi realizado. A prevalência da hepatite C no Brasil foi estimada pelo Ministério da Saúde em 2014 por meio de simulação matemática, uma vez que o dado real é desconhecido devido à ausência de um programa de rastreamento de hepatite C no Brasil (Brasil 2015). Na ocasião foi estimado que a prevalência da doença neste ano seria de 1.450.000 casos (Brasil 2015).

No entanto, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), espera-se que apenas 20% dos casos de Hepatite C sejam efetivamente diagnosticados. Assim, assumiu-se que no início do período de observação (janeiro de 2015) existiam no Brasil cerca de 290.000 (20% de 1.450.000) pacientes diagnosticados com a doença. Destes, cerca de 81,2% são diagnosticados na fase crônica (BRASIL, 2018g). Com isso assumiu-se que em janeiro de 2015 havia 243.020 (83,80% de 290.000) pacientes com hepatite C crônica diagnosticados no Brasil.

A partir deste total foi realizada uma estimativa a fim de se obter o número de casos com diagnóstico de hepatite C crônica para os anos seguintes. Considerou-se a taxa de incidência da doença ao ano e taxa de mortalidade anual, obtendo-se os valores apresentados na Tabela 3. O número de casos incidentes e óbitos por hepatite C por ano foram obtidos a partir dos Boletins Epidemiológicos Anuais (BRASIL, 2015a, 2016b, 2017b, 2018g).

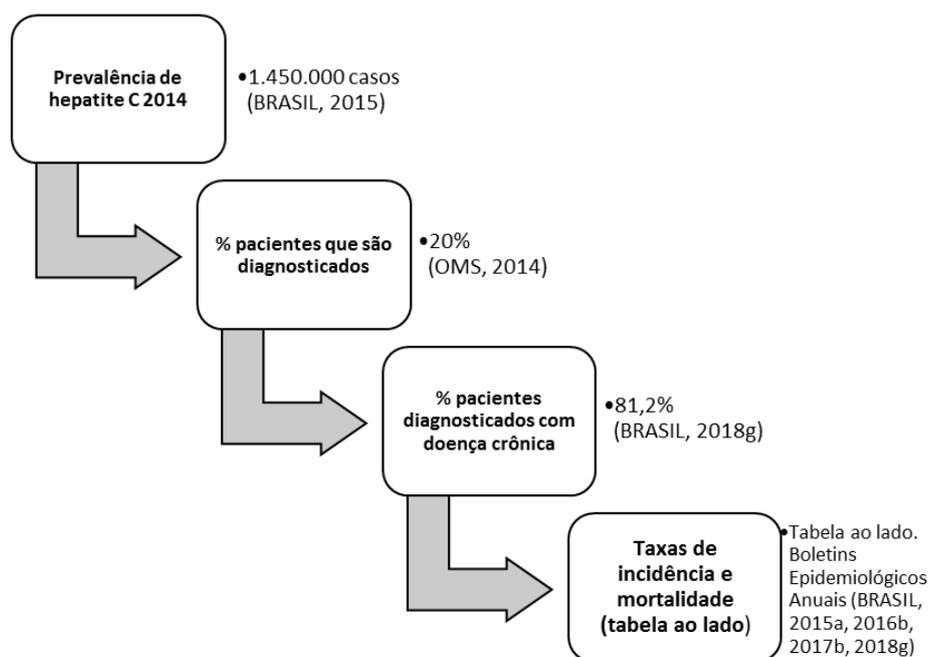


Figura 6. Proporção de comprimidos de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir dispensados aos pacientes com hepatite C crônica pelo SUS em (A) 2015, (B) 2016 e (C) 2017, no Brasil e nas regiões geográficas.

Tabela 3. Dados epidemiológicos utilizados no cálculo do total de pacientes com hepatite c crônica.

Ano	Número de pacientes no início do período (A)	Número de casos incidentes no período ¹ (B)	Número de mortes por HC no período ² (C)	Número de pacientes no final do período A+B-C
2014	243.020			243.020
2015	243.020	22.530	2.028	263.522
2016	263.522	23.797	2.023	285.296
2017	285.296	24.460	2.000	307.756

^{1,2}Obtidos a partir dos respectivos Boletins Epidemiológicos Anuais (BRASIL, 2015a, 2016b, 2017b, 2018g)

Etapa 2 - Estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento com DAA

Esta estimativa foi obtida a partir do número total de pacientes com hepatite C crônica estimado na etapa anterior. Aplicou-se sobre este total os critérios de elegibilidade ao tratamento segundo estabelecido no PCDT de Hepatites Virais de 2015 (BRASIL, 2015b). De acordo com este documento, eram elegíveis ao tratamento pacientes com fibrose avançada ou cirrose (escala Metavir F3 ou F4) e aqueles co-infectados com HIV independente do grau de fibrose. Tais percentuais estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Percentuais de pacientes com hepatite C crônica com as características clínicas elegíveis aos antivirais de ação direta de 2ª geração.

Características clínicas de elegibilidade	Percentual (%)	Fonte
METAVIR F3F4	33,3	(LIMA et al., 2008)
Co-infecção com HIV	9,6	(BRASIL, 2018g)

A Equação 1 foi utilizada para calcular o número de pacientes elegíveis ao ano:

$$NE = [ND \times (F3 + F4)] + [(ND \times HIV) \times (1 - F3 - F4)] \quad \text{Equação 1}$$

onde:

NE = número de pacientes elegíveis ao tratamento com DAA;

F3 = percentual de pacientes com hepatite C crônica com Metavir F3;

F4 = percentual de pacientes com hepatite C crônica com Metavir F4;

HIV = percentual de pacientes com hepatite C crônica e coinfeção pelo HIV;

ND = número de pacientes diagnosticados com hepatite C.

Na equação 1, ao termo (ND x HIV) que fornece o número de pacientes co-infectados com HIV, foi descontado o número de pacientes co-infectados com METAVIR F3 e F4, uma vez que estes estão incluídos no total de pacientes com estes graus de fibrose.

Apesar de existirem outros critérios clínicos de elegibilidade ao tratamento com DAA (ex: biópsia hepática com resultado METAVIR F2 presente há mais de três anos),

estes correspondem a uma minoria dos casos de hepatite C crônica e foram desconsiderados (BRASIL, 2015d).

5.4. Aspectos Éticos

É importante ressaltar que o número do CNS se encontra criptografado na base de dados do DATASUS a fim de proteger a identidade dos pacientes. Desta forma, o presente projeto utiliza dados secundários de livre acesso em que a identidade do paciente não está disponível. Considerando o disposto no artigo XIII.3 da Resolução do Conselho Nacional da Saúde 466/12 e na Resolução do Conselho Nacional da Saúde 510/16) (BRASIL, 2012, 2016c), o presente estudo dispensa submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Capítulo 6 - Resultados

6.1. Descrição do perfil de utilização dos antivirais de ação direta para hepatite C crônica

Considerando os dados do SIA-SUS obtidos do Tabnet, entre junho de 2015 e dezembro de 2017, foram fornecidos 10.135.337 comprimidos dos DAA sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir aos pacientes com hepatite C crônica.

Utilização por Regiões

Inicialmente, em 2015, foram fornecidos 242.833 comprimidos para todo o país. Em 2016, esse total aumentou em cerca de 21 vezes, especialmente nas regiões Sul e Sudeste (aumento em cerca de 27 vezes). Em 2017, a quantidade de comprimidos fornecidos sofreu uma redução de 16,1%, sendo maior na região Centro-Oeste, com redução em 70% dos comprimidos de DAA de 2ª geração; e na região Sul, com redução de 2% do total de comprimidos fornecidos.

Entre junho de 2015 e dezembro de 2017, a quantidade e a proporção de dispensação dos tipos de DAA no país foi de: sofosbuvir (n= 5.049.479; 49,8%), daclatasvir (n= 4.194.751; 41,4%) e simeprevir (n= 891.107; 8,8%). Essas proporções foram equivalentes para quatro das regiões com exceção da região CO, que apresentou o percentual de dispensação de comprimidos de sofosbuvir e daclatasvir similar no período analisado, com percentual médio anual de 46,33% para o sofosbuvir e 45,4% para o daclatasvir (Figura 7).



Figura 7. Proporção de comprimidos de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir dispensados aos pacientes com hepatite C crônica pelo SUS em (A) 2015, (B) 2016 e (C) 2017, no Brasil e nas regiões geográficas.

Legenda: CO: Centro-Oeste; SU: Sul; SE: Sudeste; N: Norte; NE: Nordeste.

Utilização por Estados

Ao analisar a proporção anual de dispensação dos tipos de DAA entre os estados, observa-se variabilidade entre os estados por regiões e intra-regionais, como também entre os anos do período avaliado. O ano de 2015 é o que apresenta a maior diversidade, sendo a região Nordeste a que apresenta o maior número de estados com proporções diferentes entre si. As regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul apresentaram um estado divergente dos demais (Mato Grosso, Espírito Santo e Rio Grande do Sul, respectivamente) e região Norte, dois estados (Amapá e Pará). Além disso, cinco estados (Rio Grande do Sul, Pará, Rio Grande do Norte, Maranhão e Paraíba) não apresentaram registro de dispensação de DAA neste ano. Outros três estados (Rondônia, Roraima e Tocantins) não apresentaram registro de dispensação de simeprevir, enquanto o Mato Grosso não apresentou registro de dispensação de sofosbuvir (Figura 8).

A partir de 2016, ocorreu estabilização no padrão de dispensação dos DAA entre os estados brasileiros, principalmente nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste. A maioria dos estados dessas regiões apresentou maior registro de dispensação de sofosbuvir, seguido de daclatasvir e simeprevir. Os cinco estados (Rio Grande do Sul, Pará, Rio Grande do Norte, Maranhão e Paraíba) sem registro de dispensação de DAA em 2015 passaram a dispensar tais medicamentos aos pacientes com hepatite C crônica em 2016. Dentre os três estados sem registro de dispensação de simeprevir em 2015 (Rondônia, Roraima e Tocantins), apenas Roraima permaneceu sem registro e Mato Grosso continuou a não apresentar registro de dispensação de sofosbuvir (Figura 9).

Em 2017, foi observado os primeiros registros de dispensação de sofosbuvir em Mato Grosso, ainda em proporções abaixo do observado nos demais estados da região. O mesmo ocorre em Roraima com relação a dispensação do simeprevir (Figura 10).

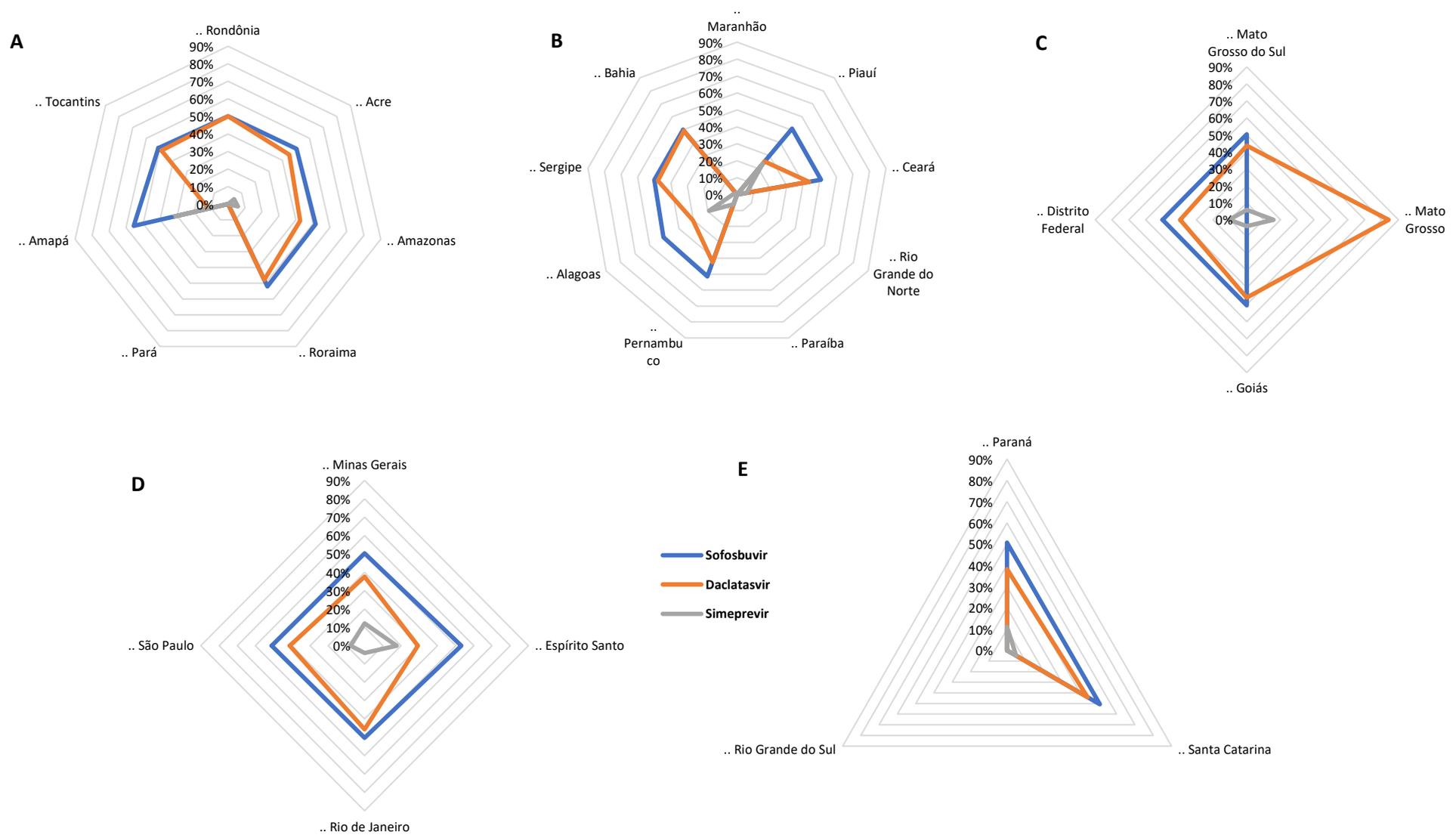


Figura 8. Proporção de comprimidos de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir dispensados aos pacientes com hepatite C crônica pelo SUS nos estados das regiões (A) Norte, (B) Nordeste, (C) Centro-Oeste, (D) Sudeste e (E) Sul em 2015.

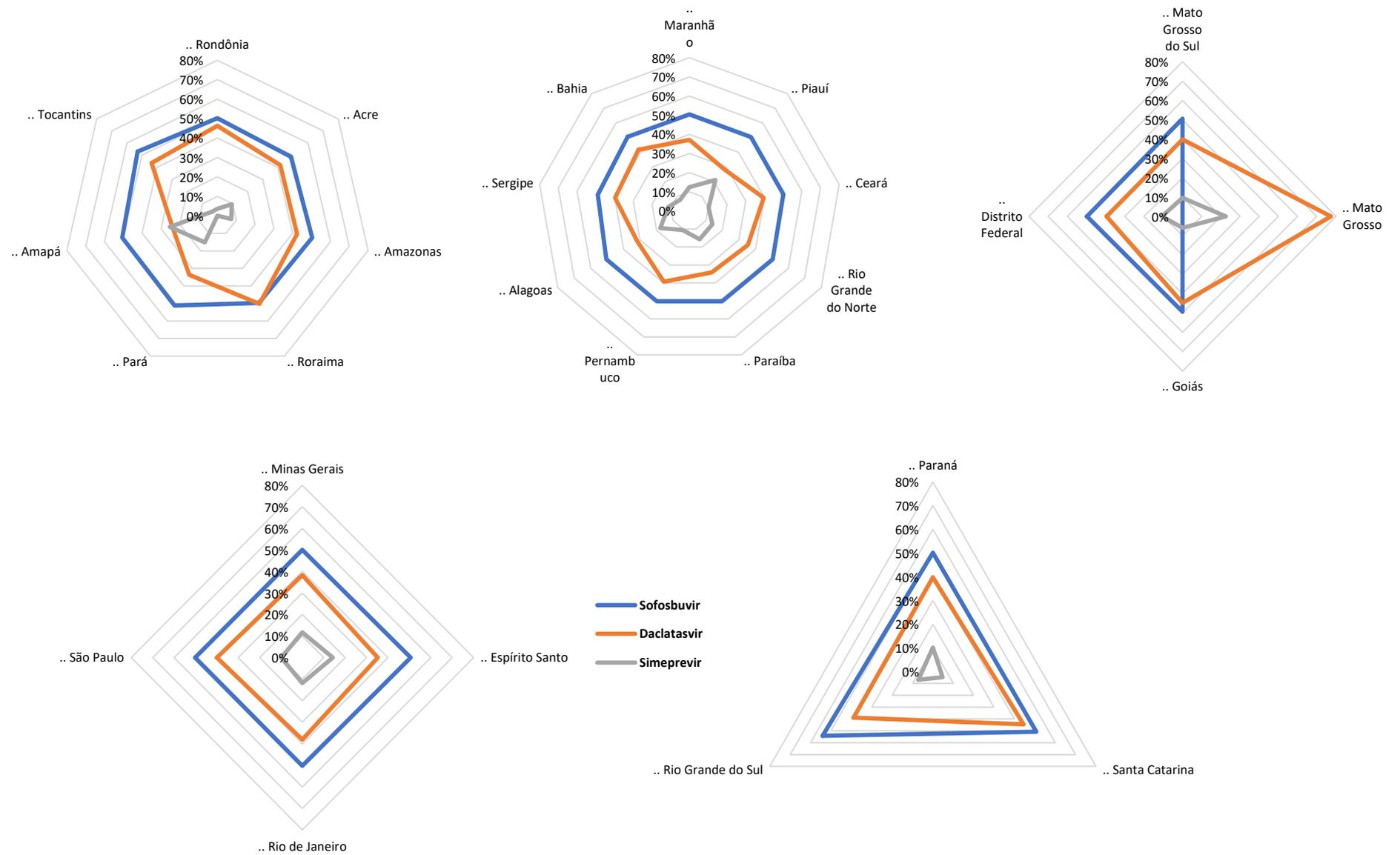


Figura 9. Proporção de comprimidos de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir dispensados aos pacientes com hepatite C crônica pelo SUS nos estados das regiões (A) Norte, (B) Nordeste, (C) Centro-Oeste, (D) Sudeste e (E) Sul em 2016.

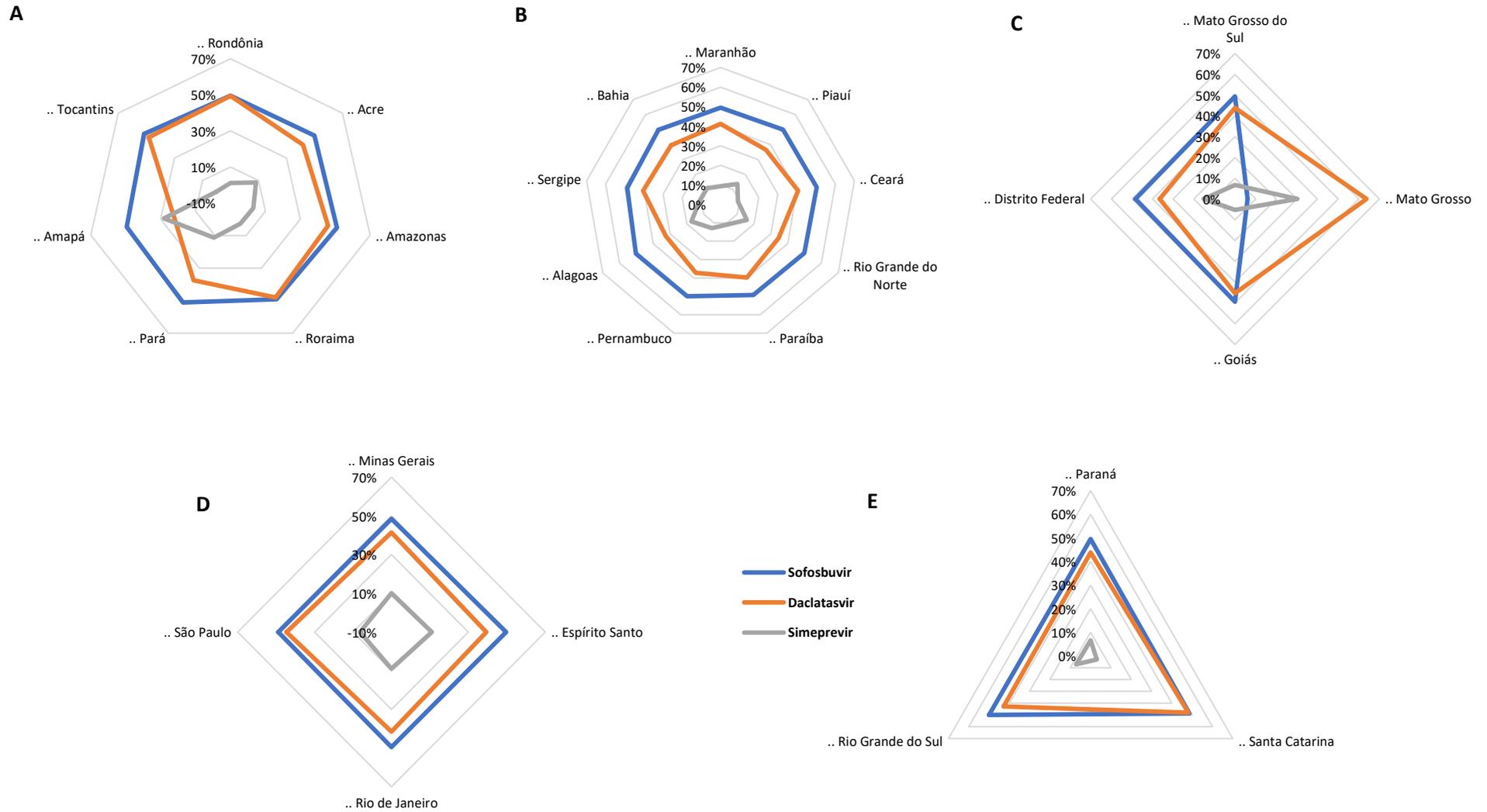


Figura 10. Proporção de comprimidos de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir dispensados aos pacientes com hepatite C crônica pelo SUS nos estados das regiões (A) Norte, (B) Nordeste, (C) Centro-Oeste, (D) Sudeste e (E) Sul em 2017.

6.2. Descrição da difusão do uso dos antivirais de ação direta para hepatite C crônica

Difusão no Brasil

Considerando os dados do SIA-SUS obtidos dos arquivos das APACs, entre 2015 e 2017, foram identificados um total de 65.689 pacientes com hepatite C crônica em tratamento. Destes, 34.291 (52,2%) foram tratados com os novos DAA, sofosbuvir e/ou daclatasvir e/ou simeprevir, sendo que o primeiro registro de dispensação destes medicamentos ocorreu em setembro de 2015.

Difusão por Regiões

Em 2015, a terapia com DAA se tornou o tratamento mais utilizado nas regiões Norte [56,4%] e no Nordeste [53,4%]) frente à terapia à base de interferon. Desta forma, a difusão do DAA se iniciou em patamares mais elevados no Norte e no Nordeste, sendo alcançada pela região Sul no início do segundo ano de incorporação. Ao longo do período analisado, as regiões Norte e Nordeste permaneceram no mesmo patamar de difusão de DAA (acima de 60%), ao passo que uma redução na difusão desses medicamentos ocorreu nas regiões Sul e Centro-Oeste a partir do segundo semestre de 2016. A difusão dos DAA na região Sudeste teve início em patamar similar ao observado no Centro-Oeste, mas aumentou para valores semelhantes aos das regiões Norte e Nordeste em meados de 2017 (Figura 11).

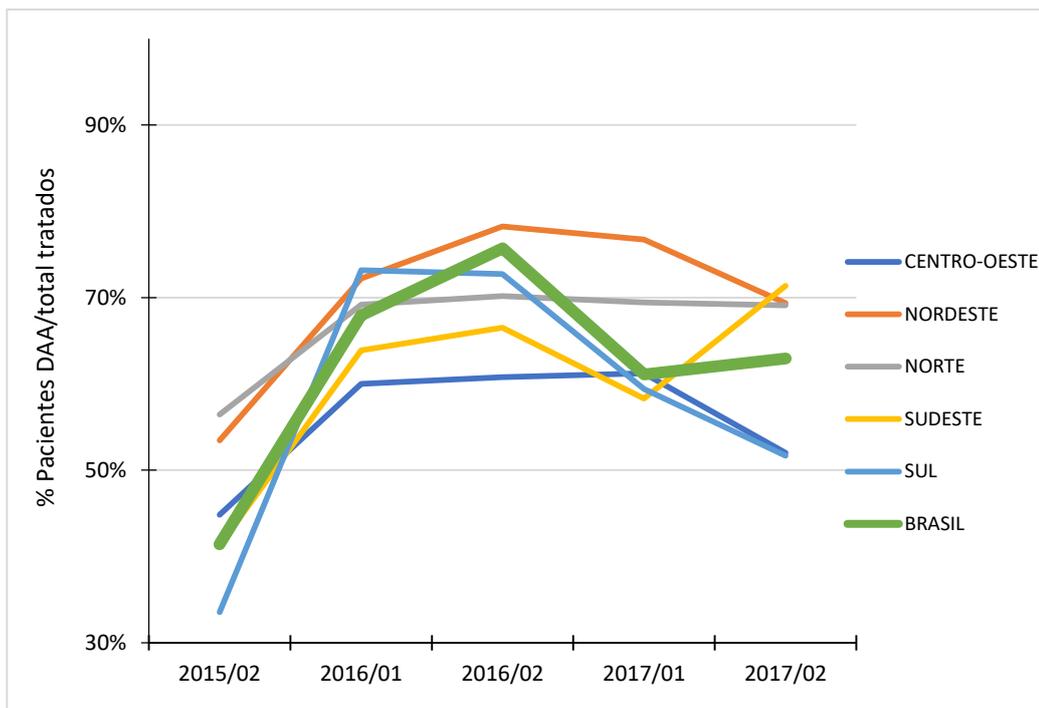


Figura 11. Proporção de pacientes com hepatite C crônica tratados com DAA em relação ao total de pacientes tratados nos anos de 2015 a 2017 por região geográfica.

Legenda: DAA: antivirais de ação direta.

Difusão nos Estados

Considerando todo o período analisado (2015-2017), Roraima apresentou o menor valor de difusão (35,5%), enquanto Sergipe, Goiás, Distrito Federal Ceara, São Paulo e Santa Catarina apresentaram difusão similar, equivalente a percentuais entre 48,3% e 57,2% dos tratamentos dispensados anualmente aos pacientes com hepatite C crônica. Paraná, Mato Grosso do Sul, Acre, Para, Rio Grande do Sul e Pernambuco apresentaram percentuais de dispensação de DAA ligeiramente superiores, variando entre 60,1% e 68,3%. Amazonas, Rondônia, Mato Grosso, Tocantins e Maranhão apresentaram percentuais variando de 70,0% a 78,1%. Por fim, os estados com maior difusão de DAA foram Amapá, Espírito Santo e Rio Grande do Norte, com valores superiores a 90% dos pacientes tratados com DAA (Figura 12).

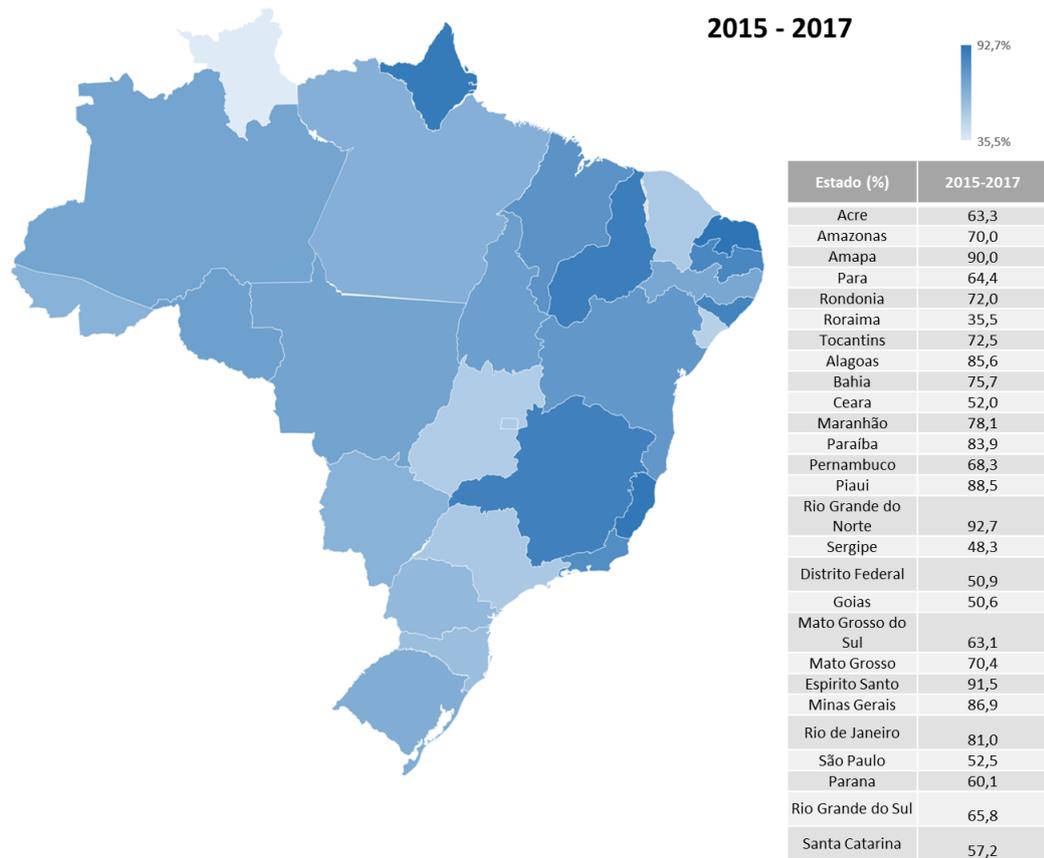


Figura 12. Percentual de pacientes tratados com DAA entre junho de 2015 e dezembro de 2017.

Observou-se grande variabilidade mesmo entre os estados de regiões com perfis de difusão semelhantes. Considerando as regiões Norte e Nordeste, por exemplo, Amapá, Alagoas e Piauí apresentaram as maiores frequências de difusão de DAA durante todo o período analisado (acima de 75%), sendo alcançados pela Paraíba, Maranhão e Tocantins a partir do segundo ano de incorporação. De modo geral, a maioria dos estados do Norte e do Nordeste apresentaram frequência de difusão variando entre 40 e 80% a partir de 2016, salvo exceções com: Bahia, que passou a oferecer DAA a aproximadamente 87% dos pacientes em tratamento no segundo semestre de 2016, ao passo que, em 2017, não apresentou registro de dispensação de quaisquer tratamentos para hepatite C crônica (DAA ou demais); e Roraima que apresentou os valores mais baixos de difusão de DAA na região Norte (Figura 13).

No Sudeste, São Paulo foi o estado com valor mais baixo de difusão de DAA durante todo o período analisado, entretanto, apresentou tendência de crescimento maior

no início do terceiro ano de incorporação. Os demais estados do Sudeste mantiveram um patamar de difusão acima de 75% a partir do segundo ano de incorporação. No Centro-Oeste, Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul iniciaram com percentual de difusão entre 45-60%, enquanto o Distrito Federal apresentou valores mais baixos durante todo o período analisado e uma redução no percentual de difusão de DAA a partir do segundo semestre de 2016, zerando o número de registros no início de 2017. Por sua vez, na região Sul, o Rio Grande do Sul iniciou a difusão dos DAA a partir do segundo ano de incorporação, alcançando patamares superiores aos demais estados da região no primeiro semestre de 2016, e reduzindo a difusão a valores semelhantes ao Paraná e à Santa Catarina a partir de 2017 (em torno de 60%) (Figura 13).

Observou-se ainda que, no primeiro ano de incorporação, o uso de DAA superou o uso de terapia à base de interferon em 12 estados, principalmente do Norte e Nordeste. Entretanto, determinados estados continuaram a utilizar apenas terapia à base de interferon em alguns períodos, como Bahia (entre março e agosto de 2016), Paraíba (entre setembro de 2015 e fevereiro de 2016) e Rio Grande do Sul (em 2015) (Figura 13).

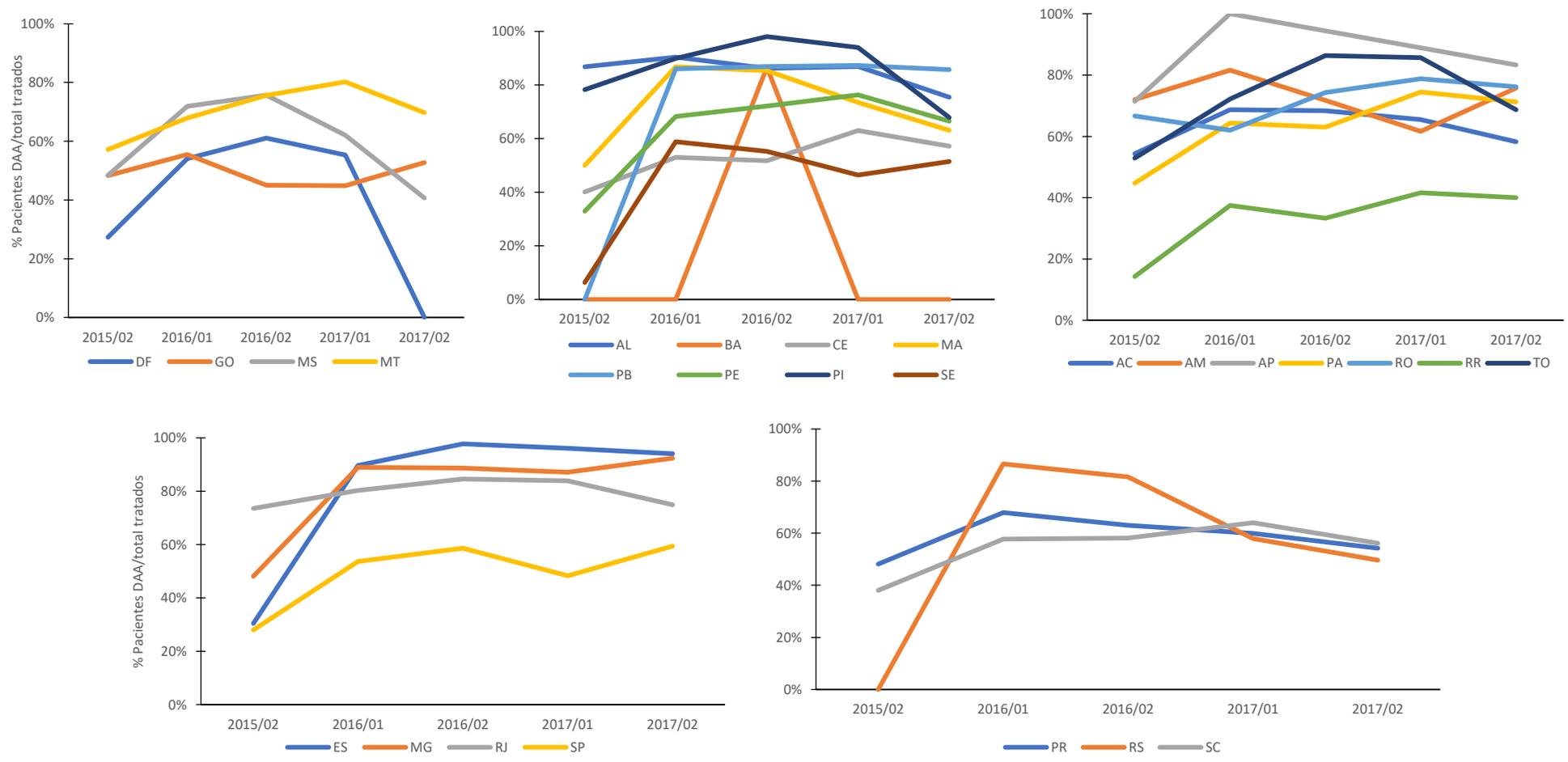


Figura 13. Proporção de pacientes com hepatite C crônica tratados com os novos DAA em relação ao total de pacientes tratados nos anos de 2015 a 2017, nos estados das regiões Centro-Oeste (A), Nordeste (B), Norte (C), Sudeste (D) e Sul (E).

6.3. Descrição do acesso ao tratamento dado pela proporção de pacientes em tratamento com DAA em relação ao total de pacientes elegíveis ao tratamento

6.3.1. Estimativa da população elegível ao tratamento com DAA.

A Tabela 5 apresenta as estimativas de população elegível ao tratamento com os DAA sofosbuvir e/ou simeprevir e/ou daclatasvir no SUS, no país e por região. Entre 2015 e 2016, se observou no Brasil uma redução na estimativa da população elegível aos DAA em cerca de 43,7%. Posteriormente, observou-se um aumento em cerca de 7,9% de 2016 para 2017.

Tabela 5. Estimativa da população com hepatite C crônica elegíveis aos DAA por ano – Brasil e regiões geográficas.

Ano	Brasil	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul
2015	200.287	5.007	12.218	6.409	126.381	50.272
2016	112.806	2.820	6.881	3.610	71.181	28.314
2017	121.687	3.042	7.423	3.894	76.784	30.543

6.3.2. Proporção de pacientes tratados em relação a população elegível aos DAA

Acesso Brasil

Analisando o acesso ao medicamento ao longo do período, observou-se que, no primeiro ano de incorporação dos DAA (2015) no Brasil, o total de pacientes com hepatite C crônica que recebeu tratamento com sofosbuvir, simeprevir ou daclatasvir foi aproximadamente 1,0% do total esperado. Em 2016 tal valor aumentou para 21,2% e diminuiu para 15,3% em 2017.

Acesso por Regiões

Conforme observado na Figura 14, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram os maiores percentuais de acesso no período analisado. As regiões Sudeste e Sul apresentaram percentuais semelhantes durante todo o período analisado.

Em 2015, os menores valores de acessos foram observados nas regiões Sul e Sudeste, onde apenas 0,6% e 0,8% dos pacientes elegíveis receberam tratamento, respectivamente. Por sua vez, a região Norte foi a que apresentou um número de pacientes tratados com DAA mais próximo da população elegível para a região, entretanto, apenas 4,1% do número esperado de pacientes recebeu o tratamento adequado.

De 2015 para 2016, o aumento do acesso aos DAA foi refletido em todas as regiões, especialmente na região Norte, onde aproximadamente metade dos pacientes elegíveis passou a receber o tratamento adequado. Entretanto, os menores valores de acessos continuaram a serem observados para os pacientes das regiões Sul e Sudeste, onde 17,8% e 20,2% da população elegível receberam tratamento com DAA. Centro-Oeste e Nordeste apresentaram proporções similares de acesso ao tratamento com DAA (entre 34,2% e 27,7% da população elegível).

De modo geral, em 2017, houve uma redução no acesso ao tratamento com DAA em todo o país. A redução foi observada especialmente no Centro-Oeste e Norte (redução de 21,2% e 22,7% pontos percentuais de pacientes com acesso aos DAA, respectivamente). A região Sul foi a que apresentou menor redução no acesso neste ano (Figura 14).

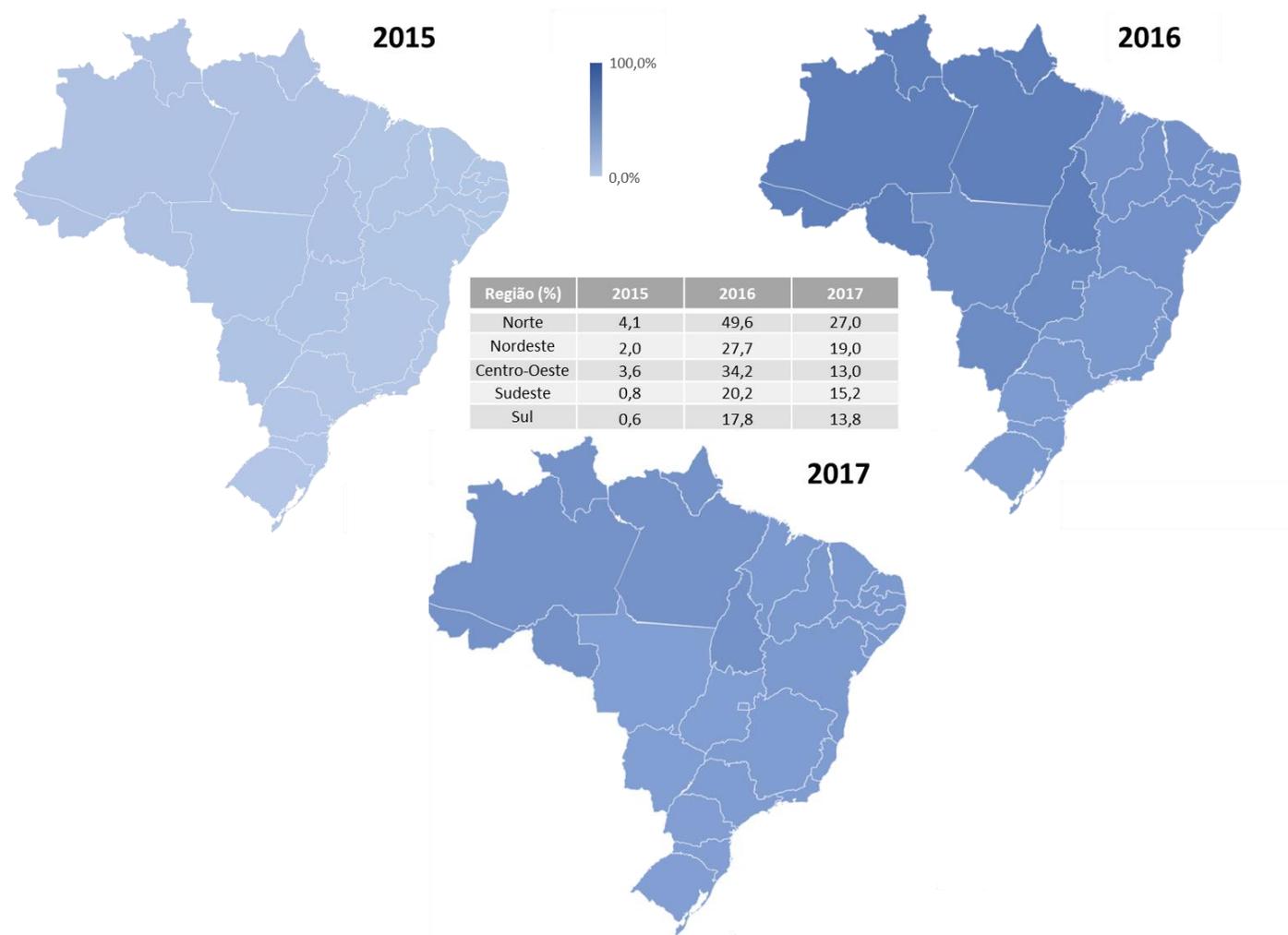


Figura 14. Proporção dos pacientes com hepatite C crônica tratados com DAA em relação à população elegível ao tratamento no Brasil, entre 2015 e 2017.

Acesso por Estado

Durante todo o período analisado, os maiores percentuais de acesso aos DAA no SUS foram observados entre os estados das regiões Norte e Nordeste. Apesar deste fato, os valores anuais de acesso na Bahia foram os menores observados durante todo o período (0%,0% e 4,8% em 2015, 2016 e 2017, respectivamente). Os estados da região Sul apresentaram os percentuais mais similares de acesso aos DAA entre os estados, variando entre 0-1,9% em 2015, 15,3-24,5% em 2016 e 12,5-16,1% em 2017.

No primeiro ano de incorporação, Acre e Alagoas apresentaram os maiores percentuais de acesso observados (18,1% e 16,3%, respectivamente) no país. Os demais estados apresentaram acesso igual ou inferior a 10% da população elegível.

No ano seguinte, observou-se aumento do acesso aos DAA em todos os estados brasileiros: aumento de aproximadamente 100% no Acre, de 88% no Mato Grosso e outros quatro estados do Nordeste apresentando aumento de pelo menos 50% (Figura 15). Os estados das regiões Norte e Nordeste passaram a apresentar grande variabilidade no acesso aos DAA entre os estados: entre 9,9-102,2% no Norte e 0-74,2% no Nordeste, em 2016; e em 2017 entre 14,02-48,8% e 4,8-38,6%, respectivamente (Figura 15).

De modo geral, em 2017, houve redução no acesso ao tratamento com DAA na maioria dos estados brasileiros. A redução foi observada especialmente no Acre, Piauí e Paraíba (redução de 81,5%, 51,2% e 43,1% dos pacientes que receberam tratamento adequado em 2016, respectivamente) (Figura 15).

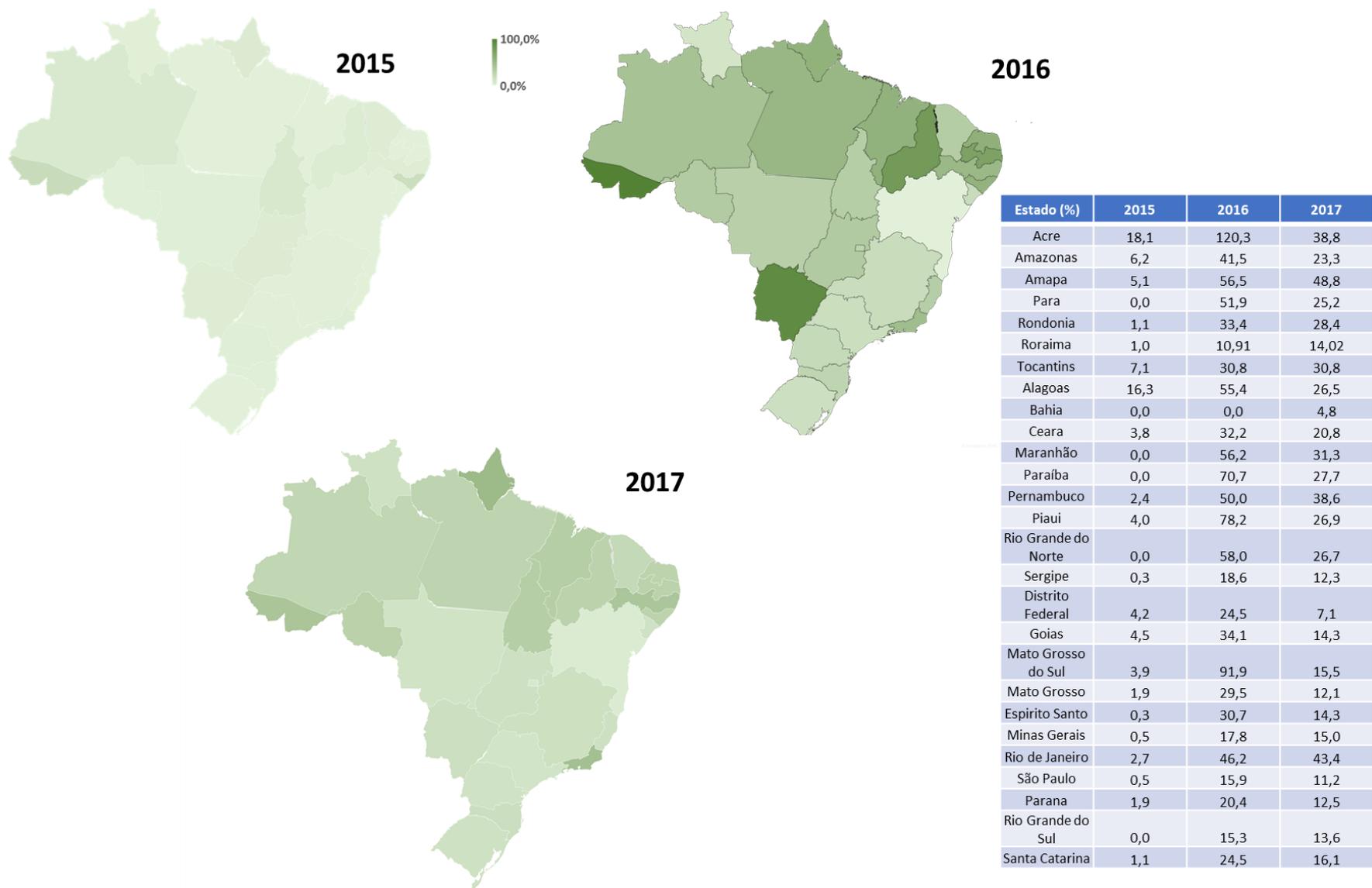


Figura 15. Proporção dos pacientes com hepatite C crônica tratados em relação à população elegível aos antivirais de ação direta no Brasil, entre 2015 e 2017.

Capítulo 7 - Discussão

Apesar de ser um problema de saúde pública comparável a outras endemias, apenas recentemente a hepatite C passou a figurar na agenda mundial de saúde. Em 2016, a OMS divulgou o documento intitulado *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 - towards ending viral hepatitis* (WHO, 2016), em que propõe a erradicação da doença até o ano de 2030. Baseando-se neste documento, o Ministério da Saúde brasileiro estabeleceu metas nacionais quanto à detecção, diagnóstico e tratamento de pacientes, visando à eliminação da hepatite C como, por exemplo, o fornecimento de tratamento a todos os pacientes com METAVIR F2 em 2018, tratar 19 mil pessoas em 2018 e 50 mil pacientes entre 2019-2024 e, a partir de 2025, fornecer 32 mil novos tratamentos ao ano (ANVISA, 2018). Dentre as estratégias preconizadas pelo governo, está a garantia do acesso a tratamentos seguros e eficazes contra a doença, como é o caso dos antivirais de ação direta sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir.

Estes medicamentos foram incorporados no SUS em 2015 e o presente estudo teve como um de seus objetivos avaliar sua difusão no Brasil. Este processo, por sua vez, depende das características das tecnologias e dos sistemas de saúde, além da disponibilidade de instrumentos de política apropriados (VIANA; SILVA, 2010). De forma geral, os países em desenvolvimento tendem a apresentar difusão menos acelerada para as inovações farmacêuticas. Adicionalmente, preços mais elevados tendem a diminuir ainda mais a velocidade de difusão dessas tecnologias (DESIRAJU; NAIR; CHINTAGUNTA, 2004). No entanto, este não parece ter sido o caso da difusão dos DAA no Brasil. Neste estudo observou-se alta taxa de difusão entre os anos de 2015 e 2016, seguida pela redução a partir do primeiro semestre de 2017. Resultados similares foram publicados na literatura internacional e nacional. Nos Estados Unidos, por exemplo, foi observado maior percentual de uso de regimes com DAA, em comparação aos tratamentos com interferon, a partir do primeiro ano de sua comercialização (TAMBOURINE et al., 2016). Do mesmo modo, Holzmann et al (2018) observaram que no Rio Grande do Sul, entre dezembro de 2015 e dezembro de 2016, os regimes terapêuticos mais utilizados consistiam em terapias livres de interferon, sendo elas as associações de sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina (n=435; 43,3%), de sofosbuvir e daclatasvir (n=286; 28,5%) e de sofosbuvir com simeprevir (n=156; 15,6%), enquanto os

regimes à base de interferon foram menos utilizados (HOLZMANN et al., 2018). Ainda, o estudo conduzido por Sette-Jr et al., (2017) em cinco centros brasileiros (4 no Sul e 1 no Sudeste) que avaliou um período antes e após a incorporação dos DAA observou rápida e crescente preferência pelos regimes com DAA a partir da disponibilização dos mesmos (SETTE-JR et al., 2017).

Uma das possíveis explicações para a rápida difusão dos novos DAAs no SUS consiste na maior eficácia desses medicamentos comparado às terapias anteriores, que alcançavam taxas de RVS em torno de 50%. Estudos clínicos revelam que as associações entre sofosbuvir e simeprevir ou daclatasvir apresentam taxas de RVS entre 80 e 100%. O uso de simeprevir e sofosbuvir associados em pacientes monoinfectados pelo genótipo 1 do HCV (o mais prevalente no Brasil) e com fibrose avançada (Metavir F3- F4), resultou em taxas de RVS de 93% para esquemas de tratamento de 12 e 24 semanas, independentemente do uso prévio de terapia à base de interferon (LAWITZ et al., 2015). Por sua vez, a associação de sofosbuvir e daclatasvir, para o tratamento de pacientes monoinfectados pelo genótipo 1 sem tratamento prévio, resultou em taxas de RVS de 95% e 100% após 12 e 24 semanas de tratamento, respectivamente (SULKOWSKI et al., 2015). O mesmo esquema terapêutico, em pacientes tratados previamente com telaprevir ou boceprevir, apresentou resposta de 95% com o esquema de 24 semanas (SULKOWSKI et al., 2015). Taxas similares também foram identificadas em estudo observacional com dados de mundo real envolvendo 13 centros médicos (OUZAN et al., 2015), que avaliou pacientes com fibrose avançada (Metavir F3 e F4), dos quais 80% foram previamente tratados e 5% apresentaram coinfeção com HIV. Esses pacientes apresentaram taxas de respostas de 100% com sofosbuvir e simeprevir e de 93% com sofosbuvir e daclatasvir, em esquemas de 12 ou 24 semanas de tratamento.

Adicionalmente, outro fator que possivelmente contribuiu para a rápida difusão dos DAA foi a menor frequência de eventos adversos graves frente à terapia à base de interferon observada tanto nos ensaios clínicos quanto nos estudos observacionais (LAWITZ et al., 2015; SULKOWSKI et al., 2015; OUZAN et al., 2015).

É importante ressaltar, contudo, que no período deste estudo não se espera uma taxa de difusão de 100%, visto que apenas pacientes com fibrose hepática avançada eram elegíveis ao tratamento com DAA naquele momento. Por outro lado, a taxa de difusão máxima observada em 2016 poderia ser explicada pelo fato de que mesmo os pacientes anteriormente tratados com as terapias convencionais seriam elegíveis aos DAA, desde que atendessem aos critérios de inclusão do PCDT. Com isso, supõe-se a existência de

uma demanda represada anterior à incorporação dos novos antivirais cujo atendimento refletiu na redução na taxa de utilização dos DAA e conseqüentemente na taxa de difusão.

Quando as diferentes regiões geográficas brasileiras são comparadas quanto ao perfil de difusão dos DAA, evidenciou-se a existência de diferenças. Segundo ROGERS (1983), os principais fatores que influenciam a difusão seriam aspectos relacionados ao mercado, aspectos jurídicos e sanitários e finalmente aqueles relacionados aos sistemas de saúde. Quanto aos três primeiros, estes não seriam relevantes a esta comparação, visto que são os mesmos para todo o Brasil. No entanto, é possível supor que questões relacionadas à forma de organização da rede de saúde local podem ser determinantes para as diferenças encontradas entre os perfis de difusão nas regiões. De fato, segundo SCHNEIDERS et al. (2016) e ROGERS (1983), a região de residência do paciente influencia de forma significativa a difusão de inovações farmacêuticas pois esta representa diferenças tanto na infraestrutura quanto na gestão do SUS.

No que diz respeito ao perfil de utilização dos diferentes DAA, observou-se que o sofosbuvir foi o medicamento predominantemente dispensado em todas as regiões brasileiras, seguido do daclatasvir, com exceção da região Centro-Oeste. Isso seria esperado tendo em vista que esta associação é recomendada para os genótipos de maior prevalência no Brasil. Estudos de efetividade dos DAA, realizados no país, encontraram resultados similares ao analisarem prontuários de pacientes com hepatite C crônica (GOMES et al., 2019; HOLZMANN et al., 2018; MEDEIROS et al., 2017). Segundo HOLZMANN et al. (2018), durante os primeiros dezoito meses de incorporação dos DAA no SUS, observou-se que no Rio Grande do Sul o regime com sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina foi o mais utilizado (n=435; 43,3%), seguido da associação entre sofosbuvir e daclatasvir (n=286; 28,5%) e de sofosbuvir com simeprevir (n=156; 15,6%). MEDEIROS et al (2017) e GOMES et al. (2019) corroboram esses resultados em estudos realizados entre dezembro de 2015 e janeiro de 2017 no Rio de Janeiro e entre novembro de 2015 e janeiro de 2017 em Santa Catarina, respectivamente.

Por outro lado, em estudos observacional realizados nos Estados Unidos (PUENPATOM et al., 2015; TAMBOURINE et al., 2016; TROMBATT et al., 2017), foi observada maior frequência de uso de regimes com terapia à base de interferon e com simeprevir. TROMBATT et al. (2017) mostraram que regimes com sofosbuvir e ribavirina + alfapeginterferona foram mais prescritos, seguido de regimes com simeprevir. PUENPATOM et al. (2015) e TAMBOURINE et al. (2016) também demonstraram maior frequência de regimes com simeprevir ao analisarem dados de bases

administrativas. Uma possível razão para as diferenças encontradas nos regimes terapêuticos seria o perfil diferenciado dos genótipos da hepatite C na população americana, na qual os genótipos 2 e 4 são os mais frequentes.

Os resultados obtidos no presente estudo mostraram rápida difusão dos DAA no Brasil a partir de sua incorporação no SUS, bem como no perfil de utilização, que sugere um uso adequado ao perfil epidemiológico dos casos. No entanto, a análise do acesso dos pacientes ao tratamento evidenciou que ainda há um caminho a ser percorrido no encontro às metas estabelecidas pelo governo federal visando à erradicação da hepatite C no país. Observou-se que nos primeiros meses de incorporação dos DAA no Brasil, o total de pacientes com hepatite C crônica que recebeu tratamento foi aproximadamente 1,0% do total esperado. O baixo acesso observado em 2015 era previsto, uma vez que a incorporação desses DAA ocorreu no final do primeiro semestre, e os primeiros registros da utilização dos DAA ocorreram apenas a partir de setembro. Tal fato pode ser consequência do prazo de 180 dias que o Ministério da Saúde determina para a disponibilização de novas tecnologias pela rede assistencial (BRASIL, 2015b). A partir de 2016, o acesso aos DAA aumentou para 21,2%, entretanto esse percentual reduziu para 15,3% em 2017. Cabe considerar que, a partir de agosto de 2016 ocorreram várias atualizações do PCDT de hepatite C, relativas à inclusão de novos medicamentos e ampliação da população alvo do tratamento. Em comunicação pessoal com a Prof^a Sabrina Calil Elias da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense, a especialista relata que em casos de alteração de protocolo, os clínicos tendem a diminuir a prescrição da tecnologia disponível na expectativa das novas opções terapêuticas, que, em teoria, seriam mais efetivas e seguras do que as anteriormente disponíveis. Esses achados contrariam a expectativa do Ministério da Saúde de fornecer tratamento a todos os pacientes com fibrose ou cirrose avançadas em 2017, pois isso seria o equivalente a tratar 33% dos casos (LIMA et al., 2008).

As limitações de acesso observadas são características de países em desenvolvimento. A literatura sobre o tema aponta que nestes países onde há endemias de HCV, como Egito e algumas regiões do sul da Ásia (SHAHID et al., 2018), Peru (DAVALOS et al., 2019), o acesso ao tratamento da hepatite C crônica é considerado restrito. Tais países apresentam problemas relacionados à ausência de apoio político local e nacional no combate à infecção, limitações na presença de profissionais de saúde capacitados (como especialistas em doenças infecciosas, microbiologistas clínicos, epidemiologistas e hepatologistas), dificuldades no acesso aos exames diagnósticos e aos

medicamentos antivirais, ausência de prontuários e superlotação hospitalar (YILMAZ; YILMAZ; LEBLEBICIOGLU, 2016). MARCIANO et al. (2018) observou que o sistema de saúde ao qual o paciente pertence está potencialmente envolvido no acesso ao tratamento com DAA. Entre janeiro de 2016 e fevereiro de 2017 na Argentina, que possui sistema de saúde público com cobertura universal semelhante ao do Brasil, os pacientes com hepatite C tratados na rede pública apresentaram chance quatro vezes menor de acesso ao tratamento com DAA comparado aos pacientes cobertos por seguros privados ou sistemas de assistência social (MARCIANO et al., 2018).

Segundo FORD et al. (2012), existe a necessidade de melhorias no acesso aos cuidados e ao tratamento da hepatite C crônica em países em desenvolvimento, que apresentam recursos disponíveis limitados. Na era da terapia à base de interferon, os desafios para aumentar o acesso ao tratamento incluíam o alto custo e a complexidade percebida do tratamento, efeitos adversos que dificultavam a adesão dos pacientes, a duração do tratamento e o comprometimento político insuficiente. Na era dos DAA, especificamente para a América Latina, os desafios para o tratamento incluem o custo dos medicamentos, escassez de estudos epidemiológicos, interesse político limitado, triagem e diagnóstico inadequados e baixa capacitação de profissionais de saúde (KERSHENOBICH & FLORES, 2019). Um estudo realizado no estado do Amapá (KUBOTA et al., 2015), observou a ocorrência de avaliação inadequada e ausência de critérios na elegibilidade de pacientes com hepatite C crônica aos protocolos de tratamento, além de acesso reduzido aos exames diagnósticos e serviços de monitoramento. As unidades de atenção primária à saúde detectaram apenas 7,3% dos casos de hepatite C crônica, representando as limitações na capacitação dos profissionais de saúde da atenção primária na identificação dos casos suspeitos. Os casos foram principalmente identificados durante exames de rotina/pré-operatórios (20,3%) e no Hemocentro do estado (18,7%).

No Brasil, os desafios da garantia do acesso à terapia são ainda mais complexos tendo em vista algumas especificidades do país como, por exemplo, características territoriais. Segundo KUBOTA et al. (2015), embora a maioria dos pacientes residam na capital do estado (Macapá), as comunidades ribeirinhas em outros municípios encontram limitações no acesso, principalmente pela extensão territorial do estado e pelo isolamento destas comunidades por rios e florestas. A desigualdade no acesso é maior nas regiões rurais do que nas regiões urbanas. Indivíduos que residem em regiões rurais tendem a se deslocar por maiores distâncias em busca de assistência à saúde, principalmente no caso

de internações e acidentes, gerando custos adicionais para estes indivíduos. Adicionalmente, os serviços públicos disponíveis nestas proximidades comumente não apresentam infraestrutura adequada para a prestação dos serviços especializados (ARRUDA; MAIA & ALVES, 2018).

A melhoria no acesso ao tratamento de hepatite C crônica em países em desenvolvimento envolve múltiplos fatores, como o conhecimento do total de pessoas que necessitam de tratamento, estratégias para a redução do preço dos medicamentos e melhoria da logística de uso de terapias (ZOULIM et al., 2015). O conhecimento da real população elegível para o tratamento de hepatite C crônica é dificultado pela ausência de dados e estudos populacionais, o que prejudica o consenso sobre o total de pacientes que necessitam de tratamento. Outros fatores potenciais são: desconhecimento de situações de risco de infecção pelos pacientes, acesso limitado aos testes diagnósticos e de estadiamento para elegibilidade do tratamento (grau de fibrose, genótipo e carga viral) e precária capacitação de profissionais da atenção primária para detecção de casos suspeitos. Os pacientes precisam estar cientes das situações de risco de infecção, pois isto facilita a busca por diagnóstico quando submetidos a essas situações. Por sua vez, a realização dos testes de diagnóstico e elegibilidade de tratamento necessita da presença de mais profissionais de saúde treinados e laboratórios bem equipados (ZOULIM et al., 2015).

No caso dos DAA, a barreira de acesso mais relevante é o custo do tratamento, tanto em países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos. Na Europa, uma terapia padrão de 48 semanas com peguinterferona e ribavirina chegou a custar cerca de 15-25mil EUR, e na Ásia, variou entre 12 mil USD no Vietnã e 18,5 mil USD na Indonésia. Em 2015, o tratamento de 24 semanas com peguinterferona e ribavirina na Índia correspondia até três a cinco vezes a renda média anual do país (YILMAZ; YILMAZ; LEBLEBICIOGLU, 2016). Após sua incorporação no mercado em 2014, o custo do tratamento de 12 semanas de sofosbuvir + peguinterferona e ribavirina era de 84mil USD nos Estados Unidos; 54mil USD no Reino Unido; e 116.910 USD na Espanha. No Egito e outros países em desenvolvimento, o preço do sofosbuvir chegou a 900 USD por 12 semanas (YILMAZ; YILMAZ; LEBLEBICIOGLU, 2016).

Em 2015, a adoção dos DAA resultou no aumento de 230% (BRL 945 milhões) nos gastos de aquisição do Ministério da Saúde, considerando a aquisição de sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir e boceprevir (CHAVES; OSÓRIO-DE-CASTRO; OLIVEIRA, 2017). Em 2017, o SUS arcou com cerca de USD 7,5 mil ou cerca de BRL 24,85 mil (1

USD cotado a BLR 3,3133 em 2017) para aquisição de tratamento padrão de 12 semanas para cada paciente (FARMANGUINHOS, 2017). Frente ao custo elevado de aquisição pelo Ministério da Saúde, o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz) recebeu a aprovação para a fabricação da versão genérica do sofosbuvir, aprovada em julho de 2018 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para comercialização no Brasil com o valor de BRL 8,50 por comprimido (cerca de quatro vezes menos oneroso frente ao medicamento de referência). Entretanto, em 2018, a patente de fabricação do sofosbuvir foi concedida à um laboratório de empresa privada, o que inviabilizou a produção da versão genérica no Brasil (FARMANGUINHOS, 2018). A mídia brasileira descreve que os estoques de DAA no SUS estão esgotados desde meados de 2018, e que a aquisição não está sendo realizada pelo Ministério da Saúde devido à pendências por parte da empresa detentora da patente. Em 2018 uma fila de espera de 12 mil pacientes foi estimada, com duração de pelo menos seis meses. Uma ação civil pública foi movida pelo Ministério da Saúde, em parceria com a Secretaria Estadual de São Paulo (SESP/SP), exigindo a entrega do total de tratamentos aprovados e do estoque de segurança de medicamentos para hepatite C crônica, em caráter de urgência (BRASIL, 2018h). Segundo Nota Técnica publicada pela SESP/SP, existia uma previsão de recebimento de daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir e esquema 3D (ombitasvir, veruprevir /ritonavir e dasabuvir) pelo Ministério da Saúde (estoque residual) até o final de março de 2019 (SESP/SP, 2019).

Apesar da redução no acesso observado neste estudo, o percentual de população elegível que efetivamente recebeu tratamento com DAA foi maior do que a média estimada pela OMS em 2015, de cerca de 7,4% (OMS, 2019a). Além disso, deve ser notado que o custo elevado do tratamento não é o único fator que limita o acesso ao tratamento antiviral em países em desenvolvimento, sendo a limitação do acesso uma questão muito complexa para ser solucionada apenas pela redução de preços. Cada país deve avaliar o suporte de recursos financeiros e de infraestrutura para sua respectiva população. As políticas locais devem incluir o aumento da infraestrutura e suporte de laboratórios, apoio a profissionais de saúde experientes e disponibilidade de materiais de diagnóstico. Sabe-se que a infraestrutura inadequada da assistência à saúde pode contribuir para o aumento no tempo de espera pelo tratamento, limitando a resolutividade do sistema de saúde e o acesso à assistência necessária (NISHIJIMA; CYRILLO; JUNIOR, 2010).

Adicionalmente, a educação da população e o acesso a informação em saúde contribuem para a diminuição na desigualdade de acesso à assistência em saúde, uma vez que possibilitam argumentações para reivindicação do direito de integralidade de cuidado à saúde pelo SUS (LEITE et al., 2014). Adicionalmente, o acesso a informação contribui para melhor autopercepção do estado de saúde e de possíveis exposições à fatores de risco, aumentando a procura por serviços e medidas preventivas (ARRUDA; MAIA & ALVES, 2018). Assim, o tratamento da hepatite não é apenas um problema de saúde global, mas também uma questão de igualdade e justiça social (YILMAZ; YILMAZ; LEBLEBICIOGLU, 2016).

O estudo utilizou dados secundários das bases administrativas do DATASUS como fonte de informação, o que pode ser considerado uma limitação, uma vez que tais dados são registrados com a finalidade primária de faturamento dos procedimentos realizados. Nesse sentido, podem ter ocorrido inconsistências no registro que venham a diminuir a confiabilidade e robustez dos resultados obtidos. Um potencial exemplo de inconsistência seria a ausência de registro de dispensação de DAA no Rio Grande do Sul e na Bahia durante o período da análise.

Outra possível limitação do estudo está associada à estimativa da população elegível aos DAA. Esta estimativa foi calculada a partir da prevalência estimada por modelo matemático, devido à ausência do parâmetro populacional de prevalência para hepatite C no Brasil. Adicionalmente, para identificação da quantidade de casos tratados, assumiu-se que os diferentes códigos de identificação do paciente (CNS) corresponderiam a indivíduos distintos, e que tal código permaneceria inalterado ao longo do período da análise. Entretanto, na prática clínica, um mesmo indivíduo pode apresentar diferentes códigos de identificação do paciente, devido, entre outros fatores, à descentralização do sistema.

Capítulo 8 - Conclusão

Apesar dos países em desenvolvimento tenderem a apresentar difusão menos acelerada de inovações farmacêuticas, ocorreu rápido crescimento na difusão no período de 2015 para 2016, possivelmente devido às vantagens dos DAA sobre as terapias anteriores em termos de eficácia e tolerabilidade. O perfil de difusão variou entre as regiões, possivelmente devido à variabilidade na organização da rede de saúde local entre as diferentes regiões geográficas, em termos de infraestrutura e gestão do SUS. Por sua vez, o perfil de utilização dos DAA observado (maior dispensação de sofosbuvir seguido do daclatasvir) foi coerente com o perfil epidemiológico brasileiro e o previsto pela diretriz clínica de hepatite C em todas as regiões geográficas, exceto no Centro-Oeste. Entretanto, limitações no acesso ao tratamento com DAA foram observadas no Brasil, o que possivelmente comprometem o cumprimento das metas estabelecidas pelo Ministério da Saúde para a erradicação da hepatite C como problema de saúde pública até 2030.

Desta forma, a realização de novos estudos se faz necessária visando a identificação dos fatores determinantes para o acesso aos DAA no SUS. Além disso, é importante que se realize de forma sistemática o monitoramento da utilização das novas tecnologias para o tratamento de hepatite C crônica.

Referências Bibliográficas

- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017. “Brasil anuncia plano nacional para eliminação da hepatite C até 2030”. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/41758-brasil-anuncia-plano-nacional-para-eliminacao-da-hepatite-c-ate-2030>>. Acesso em 22 de novembro de 2019.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018. “Saúde lança plano para eliminar hepatite C”. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/43763-ministerio-da-saude-lanca-plano-para-eliminar-hepatite-c-ate-2030>>. Acesso em 22 de novembro de 2019.
- ARRUDA, N., MAIA, A., & ALVES, L., 2018. “Desigualdade no acesso à saúde entre as áreas urbanas e rurais do Brasil: uma decomposição de fatores entre 1998 a 2008”. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, e00213816.
- BEDOSSA, P.; POYNARD, T, 1996. “An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C”. *Hepatology*, v. 24, n. 2, pp. 289–293.
- BRASIL, 1996. Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.043, de 11 de outubro de 1996. “Determina a implantação da Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo – APAC”. *Diário Oficial da União*, 12 de outubro de 1996, 1:144, Brasília, D.F.
- BRASIL, 2004. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. “Para entender a gestão do Programa de Medicamentos de dispensação em caráter excepcional”. Brasília: CONASS, 2004, 100p.
- BRASIL 2009. Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.982 de 26 de novembro de 2009. “Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica”. *Diário Oficial da União*, 30 de novembro de 2009, 771 a 773, Brasília, D.F.
- BRASIL, 2011. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. “Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para Hepatite C e Coinfecções” Brasília: Ministério da Saúde, 2011, 146p.
- BRASIL, 2012. Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, “Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos”. *Diário Oficial da União*, 13 de junho de 2013; 1:59-62, Brasília, D.F.
- BRASIL, 2013. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. “Suplemento 2: Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para Hepatite C e Coinfecções - Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada”. Brasília: Ministério da Saúde, 2013, 26p.

- BRASIL, 2015a. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. “Boletim epidemiológico: hepatites virais”. Brasília: Ministério da Saúde, 2015, 29p.
- BRASIL, 2015b. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. “Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para Hepatite C e Coinfecções” Brasília: Ministério da Saúde, 2015, 102p.
- BRASIL, 2015c. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. “Doenças e Agravos Tratados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica”. Brasília: Ministério da Saúde, 30p.
- BRASIL, 2015d. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. “Relatório de recomendação: Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfecções”. Brasília: Ministério da Saúde, 2015, 151p.
- BRASIL, 2016a. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. “Relatório de Recomendação: Veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV”. Brasília: Ministério da Saúde, 2016, 93p.
- BRASIL, 2016b. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. “Boletim epidemiológico: hepatites virais”. Brasília: Ministério da Saúde, 2016, 72p.
- BRASIL, 2016c. Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016, “Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução”. *Diário Oficial da União*, 24 de maio de 2016, 1:44-46, Brasília, D.F.
- BRASIL, 2016d. Ministério da Saúde. “MS cumpre meta para novos medicamentos para hepatite C”. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/noticias/svs/24812-saude-cumpre-meta-de-acesso-aos-novos-medicamentos-para-hepatite-c>>. Acesso em 24 de novembro de 2019.
- BRASIL, 2017a. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. “Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para Hepatite C e Coinfecções” Brasília: Ministério da Saúde, 2017, 143p.
- BRASIL, 2017b. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. “Boletim epidemiológico: hepatites virais”. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRASIL, 2018a. Ministério da Saúde/Hospital Oswaldo Cruz. “Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil: Avanços e Desafios”. Brasília: Ministério da Saúde, 2018, 74p.

- BRASIL, 2018b. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. “Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para Hepatite C e Coinfecções” Brasília: Ministério da Saúde, 2018, 108p.
- BRASIL, 2018c. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. “Relatório de Recomendação: Ledipasvir associado a sofosbuvir para o tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica infectados por vírus de genótipo 1: relatório de recomendação”. Brasília: Ministério da Saúde, 2018, 94p.
- BRASIL, 2018d. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. “Relatório de Recomendação: Elbasvir associado a grazoprevir no tratamento de adultos com hepatite C crônica infectados pelos genótipos 1 e 4”. Brasília: Ministério da Saúde, 2018, 67p.
- BRASIL, 2018e. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. “Relatório de Recomendação: Glecaprevir em associação a pibrentasvir para o tratamento de hepatite C crônica”. 2018, p. 88.
- BRASIL, 2018f. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. “Relatório de Recomendação: Sofosbuvir em associação a velpatasvir para hepatite C crônica”. 2018, 60p.
- BRASIL, 2018g. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. “Boletim epidemiológico: hepatites virais”. Brasília: Ministério da Saúde, 2018, 72p.
- BRASIL, 2018h. Ministério Público Federal - PR/SP. “Ação Civil Pública (65) Número: 5024822-49.2018.4.03.6100/6ª Vara Cível Federal de São Paulo”. Disponível em: <<http://www.mpf.mp.br/sp/sala-de-imprensa/docs/liminar-hepatite.pdf>>. Acesso em 23 de novembro de 2019.
- BRASIL, 2019a. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. “Hepatite C”. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-sao-hepatites/hepatite-c>>. Acesso em 10 de janeiro de 2020.
- BRASIL, 2019b. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. “Boletim epidemiológico: hepatites virais”. Brasília: Ministério da Saúde, 2019, 76p.
- CHAVES, G., OSORIO-DE-CASTRO, C., & OLIVEIRA, M., 2017. “Public procurement of hepatitis C medicines in Brazil from 2005 to 2015.” *Ciencia & saude coletiva*, v. 22, n. 8, pp. 2.527-2.538.
- DAVALOS M. et al., 2019. “Experiencia peruana en el tratamiento de hepatitis crónica C con las nuevas drogas antivirales de acción directa”. *Revista de Gastroenterología del Perú*, v. 39, n. 1, pp. 45-5.
- DATASUS - Departamento de Informática do SUS, SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS, 2018a. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=22&pad=31655>>. Acesso em: 19 de março de 2018.

- DATASUS - Departamento de Informática do SUS, 2018b. TABNET – Tabulador para internet, Rede Assistencial, Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>>. Acesso em: 22 de junho de 2018.
- DATASUS - Departamento de Informática do SUS, 2018c. Tabwin. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805>>. Acesso em: 10 de janeiro de 2020.
- DESIRAJU, R., NAIR, H., CHINTAGUNTA, P., 2004. “Diffusion of new pharmaceuticals drugs in developing and developed nations”. *International Journal of Research in Marketing*, v. 21, n. 4, pp. 341-57.
- CAETANO, R. et al., 2017 “Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016”. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 8, pp. 2513–2525.
- CASTELO, A. et al., 2018. “Hepatitis C in the Brazilian public health care system : burden of disease”. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 55, n. 4, pp. 329–337.
- CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G, 1964. “Surgery and portal hypertension”. *Major Problems in Clinical Surgery*, v. 1, pp. 1-85.
- DE MELO, F., & ISOLANI, A., 2011. “Hepatite BEC: do risco de contaminação por materiais de manicure/pedicure à prevenção.” *SaBios-Revista de Saúde e Biologia*, v. 6, n. 2.
- DESIRAJU, R., NAIR, H., CHINTAGUNTA, P., 2004. “Diffusion of new pharmaceuticals drugs in developing and developed nations”. *International Journal of Research in Marketing*, v. 21, n. 4, pp. 341-57.
- FARMANGUINHOS/FIOCRUZ - Instituto de Tecnologia em Fármacos, 2017. “Anvisa e Farmanguinhos são contra a patente do sofosbuvir”. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/anvisa-e-farmanguinhos-sao-contra-patente-do-sofosbuvir>>. Acesso em 22 de novembro de 2019
- FARMANGUINHOS/FIOCRUZ - Instituto de Tecnologia em Fármacos, 2018. “Farmanguinhos divulga nota sobre medicamento contra hepatite C”. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/farmanguinhos-divulga-nota-sobre-medicamento-contra-hepatite-c>>. Acesso em 22 de novembro de 2019
- FERREIRA, V. L.; PONTAROLO, R, 2017. “Background and Advances in Hepatitis C Treatment : a Literature Review”. *Visão Acadêmica*, v. 18, pp. 78–96.
- FORD, N. et al., 2012. “Expanding access to treatment for hepatitis C in resource-limited settings: lessons from HIV/AIDS”. *Clinical infectious diseases*, v. 54, n. 10, pp. 1.465-1.472.
- GOMES, L. O. et al, 2019. “Research in Social and Administrative Pharmacy The benefits of a public pharmacist service in chronic hepatitis C treatment : The real-life results of sofosbuvir-based therapy”. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, pp. 1-6.

- HAJARIZADEH, B. et al, 2018. “Uptake of direct acting antiviral treatment for chronic hepatitis C in Australia”. *Journal of Viral Hepatitis*, v. 25, n. 6, pp. 640–648.
- HANUS, J. S. et al, 2015. “Incidence of hepatitis C in Brazil”. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 48, n. 6, pp. 665–673.
- HOLZMANN, I. et al, 2018. “Effectiveness of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in the Public Health System in Brazil”. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 22, n. 4, pp. 317–322.
- HUSSAR, D. & JIN, Z., 2014. “New drugs: simeprevir, sofosbuvir, and dolutegravir sodium.” *Journal of the American Pharmacists*, v. 54, n. 2, pp. 202 - 207.
- KISH, T.; AZIZ, A.; SORIO, M, 2017. “Hepatitis C in a new era: a review of current therapies”. *P&T*, v. 42, n. 5, pp. 316–329.
- KERSHENOBICH, D., & FLORES, N., 2019. “Challenges and Strategies for Access to Treatment of Hepatitis C in Latin America”. In *Hepatitis B and C*. IntechOpen.
- KING, A. et al., 2016. “Barriers to treatment among New York City residents with chronic hepatitis C virus infection, 2014”. *Public Health Reports*, v. 131, n. 3, pp. 430-437.
- KRETZER, I. F. et al, 2014. “Hepatitis C worldwide and in Brazil: Silent epidemic - Data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment”. *Scientific World Journal*, v. 2014, pp. 827849.
- KUBOTA, K., ALMEIDA, S., & PEREIRA, L., 2015. “Análise da assistência à saúde aos pacientes com hepatites virais B e C no estado do Amapá”. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 35, n. 4.
- LAWITZ, E. et al., 2014 “Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study”. *Lancet [Internet]*.
- LEITE, R.. et al., 2014. “Acesso à informação em saúde e cuidado integral: percepção de usuários de um serviço público”. *Interface-Comunicação, Saúde, Educação*, v. 18, pp. 661-672.
- LEMONS, M. .; COSTA, M. .; ALMEIDA, R. T. “Incorporation of a DIRECT ACTING ANTIVIRAL treatment for HEPATITIS C in the Brazilian Public Health System”. In: XXVI Brazilian Congress on Biomedical Engineering. Springer, Singapore, 2019. pp. 779-782.
- LIAO, J. M.; FISCHER, M. A, 2015. “Early Patterns of Sofosbuvir Utilization by State Medicaid Programs”. *The New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 13, pp. 1279–1281.
- LIMA, L. et al, 2008. “Valor preditivo de marcadores séricos de fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite crônica viral C”. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 44, n. 3, pp. 185–191.

- LOAEZA-DEL-CASTILLO, A. et al, 2008. “AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis”. *Annals of Hepatology*, v. 7, n. 4, pp. 350–7.
- MAIER, I.; WU, G. Y, 2002. “Hepatitis C and HIV co-infection : a review”. *World Journal of Gastroenterology*, v. 8, n. 4, pp. 577–579.
- MARCIANO, S. et al., 2018. “Evaluación del acceso a antivirales para el tratamiento de la hepatitis C en un país con recursos limitados”. *Revista de Gastroenterología de México*, v. 83, n. 2, pp. 208-211.
- MEDEIROS, T. et al, 2017. “Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience”. *International Journal of Clinical Pharmacy*, v. 39, n. 6, pp. 1304–1311.
- MORAIS, A.; MAGNO, L. A.; GOMIDE, G. P. M, 2015. “Impact of hepatitis C on resource use and costs of patients with liver cirrhosis in the Brazilian public healthcare system (SUS)”. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 7, n. 2, pp. 116–121.
- NISHIJIMA, M., CYRILLO, D., & JUNIOR, G., 2010. “Análise econômica da interação entre a infraestrutura da saúde pública e privada no Brasil”. *Economia e Sociedade*, v. 19, n. 3, pp. 589-611.
- NUTINI, M. F. R. et al, 2017. “HCV genotype profile in Brazil: a survey truly representative of an entire country”. Poster session presented at: 9th IAS Conference on HIV Science. Paris, France, 2017. p. 4658.
- OLIVEIRA, A. & FOCACCIA, R., 2009. “Prevalência das hepatites B e C em profissionais manicures e pedicures do município de São Paulo”. *Boletim Epidemiológico Paulista (Online)*, v. 6, n. 61, pp. 23-24.
- OMS – Organização Mundial da Saúde, 2019a. “7 steps to hepatitis elimination”. Disponível em: <<https://www.who.int/hepatitis/news-events/7-steps-to-hepatitis-elimination/en/>>. Acesso em 22 de novembro de 2019
- OMS – Organização Mundial da Saúde, 2019b. “Progress Report on Access to Hepatitis C Treatment”. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>>. Acesso em 22 de novembro de 2019.
- OUZAN, D, et al, 2015. “P0822 : Safety and efficacy of sofosbuvir containing regimens for hepatitis C: Community treatment of a real world population with advanced liver fibrosis”. *Journal of Hepatology [Internet]*.;62(Supplement 2):S645.
- PETRUZZIELLO, A. et al, 2016. “Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes”. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, n. 34, pp. 7824–7840.
- PUENPATOM, A. et al, 2015. “Descriptive Analysis of Drug Utilization among Chronic Hepatitis C Virus (HcV) Patients in the Us Commercially Insured Population”. *Value in Health*, v. 18, n. 7, p. A594.

- ROGERS, E. M., 1983. Diffusion of innovations. 3 ed. New York, Free Press
- SCHNEIDERS, R. E., RONSONI, R. M., SARTI, F. M., et al., 2016. “Factors associated with the diffusion rate of innovations: a pilot study from the perspective of the Brazilian Unified National Health System”. *Caderno de Saúde Pública*, v. 32, n. 9, e00067516, doi: 10.1590/0102-311X00067516.
- SES/SP – Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, 2018. “Nota Técnica Conjunta CEAF/CAF/ SES-SP e PEHV/CVE/SES-SP no 02, de 09 de abril de 2018”. Disponível em: <http://saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/notas-tecnicas/nota_tecnica_conjunta_02_2018_-_hepatite_c_atualizada_em_08.08.2018.pdf>. Acesso em 22 de novembro de 2019
- SES/SP – Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, 2019. “Nota Técnica Conjunta CEAF/CAF/ SES-SP e PEHV/CVE/CCD/SES-SP no 01, de 21 de março de 2019”. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/notas-tecnicas/nota_tecnica_conjunta_01_2019_-_hepatite_c_comentarios_pehepvirais_sitev3.pdf>. Acesso em 22 de novembro de 2019
- SETTE-JR, H. et al, 2017. “Treatment of chronic HCV infection with the new direct acting antivirals (DAA): first report of a real world experience in Southern Brazil”. *Annals of Hepatology*, v. 16, n. 5, pp. 727–733.
- SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, 2018. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 20 de maio de 2018.
- SHAHID, I. et al., 2018. “Real-world challenges for hepatitis C virus medications: a critical overview”. *Critical reviews in microbiology*, v. 44, n. 2, pp. 143-160.
- SMITH, D. B. et al, 2014. “Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource”. *Hepatology*, v. 59, n. 1, pp. 318–327.
- SPENGLER, U, 2018. “Direct antiviral agents (DAA) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection”. *Pharmacology and Therapeutics*, v. 183, pp. 118–126.
- SULKOWSKI, M, et al, 2015. “Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection”. *JAMA [Internet]*, v.312, n. 4, pp. 353–361.
- TAFAREL, J. R, 2015. “Tratamento Da Hepatite C Crônica”. *Revista Médica da UFPR*, v. 2, n. 4, pp. 189–195.
- TAMBOURINE, B. M. et al, 2016. “Patient characteristics and prescribing patterns associated with sofosbuvir treatment for chronic HCV infection in a commercially insured population”. *American Health and Drug Benefits*, v. 9, n. 2, pp. 74–81.
- TROMBATT, W. D. et al, 2017. “Retrospective analysis of the medication utilization and clinical outcomes of patients treated with various regimens for hepatitis c infection”. *Journal of Pharmacy Practice*, v. 30, n. 2, pp. 154–161.

- VALLET-PICHARD, A. et al, 2007. “FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection: comparison with liver biopsy and fibrotest”. *Hepatology*, v. 46, n. 1, pp. 32–36.
- VIANA, A. L., SILVA, H. P., 2010. “Avaliando a difusão de tecnologias médicas no sistema de saúde privado no Brasil o caso da tomografia por emissão de positrons (PET)”. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 10, Suppl. 1, pp. S187-S200
- YILMAZ, H., YILMAZ, M., & LEBLEBICIOGLU, H., 2016. “Barriers to access to hepatitis C treatment”. *The Journal of Infection in Developing Countries*, v. 10, n. 4, pp. 308-316.
- YOUNOSSI, Z. et al, 2016. “Disparate access to treatment regimens in chronic hepatitis C patients: data from the TRIO network”. *Journal of Viral Hepatitis*, v. 23, n. 6, pp. 447-454.
- ZOULIM, F. et al., 2015. “Hepatitis C virus treatment in the real world: optimising treatment and access to therapies”. *Gut*, v. 64, n. 11, pp. 1.824-1.833.