



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Marcus Paulo da Silva Rodrigues

**Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com
Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos
coinfectedados com VHC/HIV**

Rio de Janeiro

2012

Marcus Paulo da Silva Rodrigues

**Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com
Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos
coinfetados com VHC/HIV**

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós
graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Medicina
Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Área de concentração: Política Planejamento e
Administração em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna

Coorientador: Prof.^a Dra. Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui

Rio de Janeiro

2012

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB-C

R696 Rodrigues, Marcus Paulo da Silva.
Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfectedados com VHC/HIV / Marcus Paulo da Silva Rodrigues. – 2012.
107 f.

Orientador: Cid Manso de Mello Vianna.
Coorientadora: Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Hepatite C – Teses. 2. Custo efetividade. 3. Coinfecção. 4. Interferon – Teses. I. Vianna, Cid Manso de Mello. II. Mosegui, Gabriela Bittencourt Gonzalez. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 616.895

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Marcus Paulo da Silva Rodrigues

**Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com
Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos
coinfetados com VHC/HIV**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós
Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração:
Política Planejamento e Administração em Saúde

Aprovada em 20 de dezembro de 2012.

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna
Instituto de Medicina Social – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof.^a Dra. Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui -Coorientadora
Instituto de Saúde da Comunidade – UFF

Prof.^a Dra. Tania França
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Antônio Augusto de Freitas Peregrino
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes– UERJ

Prof.^a Dra. Frances Valéria Costa e Silva
Escola de Enfermagem – UERJ

Rio de Janeiro

2012

DEDICATÓRIA

À minha mãe, que sempre acreditou em mim, principalmente naqueles momentos nos quais nem eu acreditava.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Cid Manso de Mello Vianna, por sua valiosa contribuição neste trabalho, pela orientação acadêmica e pelas constantes lições de pragmatismo.

À professora Gabriela Mosegui, minha “Mãe acadêmica”, que carinhosamente da área da farmacologia me abduziu.

A Márcia, minha sempre companheira, pelos fins de semanas curtos e por todo apoio e incentivo na minha jornada acadêmica.

Aos professores do Instituto de Medicina Social, pelos ensinamentos diários e pelo comprometimento em fazer da academia um local de reflexões e debates democráticos.

As “Meninas” da secretaria, por toda a atenção dispensada ao longo da minha estadia no Instituto e pelas inúmeras ajudas.

A ciência é, portanto, uma perversão de si mesma, a menos que tenha como fim último melhorar a humanidade.

Nikola Tesla

RESUMO

RODRIGUES, Marcus Paulo da Silva. *Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfectados com VHC/HIV*. 2012. 107f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

No mundo, as hepatites decorrentes de infecções virais têm sido uma das grandes preocupações em saúde pública devido a seu caráter crônico, curso assintomático e pela sua capacidade de determinar a perda da função hepática. Com o uso em larga escala de medicamentos antirretrovirais, a doença hepática relacionada à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) contribuiu para uma mudança radical na história natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Não se sabe ao certo o peso da coinfeção VHC/HIV no Brasil, mas evidências apontam que independentemente da região geográfica, esses indivíduos apresentam maiores dificuldades em eliminar o VHC após o tratamento farmacológico, quando comparados a monoinfectados. No âmbito do SUS, o tratamento antiviral padrão para portadores do genótipo 1 do VHC e do HIV é a administração de peguinterferon associado à Ribavirina. Quanto ao período de tratamento e aos indivíduos que devem ser incluídos, os dois protocolos terapêuticos mais recentes possuem divergências. A diretriz mais atual preconiza o tratamento de indivíduos respondedores precoces somados a respondedores virológicos lentos, enquanto a diretriz imediatamente anterior exclui na 12ª semana indivíduos que não respondem completamente. Com base nessa divergência, esse estudo objetivou avaliar o custo-efetividade do tratamento contra o VHC em indivíduos portadores do genótipo 1, coinfectados com o HIV, virgens de tratamento antiviral, não cirróticos e imunologicamente estabilizados, submetidos às regras de tratamento antiviral estabelecidos pelas duas mais recentes diretrizes terapêuticas direcionadas ao atendimento pelo SUS. Para tal, foi elaborado um modelo matemático de decisão, baseado em cadeias de Markov, que simulou a progressão da doença hepática mediante o tratamento e não tratamento. Foi acompanhada uma coorte hipotética de mil indivíduos homens, maiores de 40 anos. Adotou-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde, horizonte temporal de 30 anos e taxa de desconto de 5% para os custos e consequências clínicas. A extensão do tratamento para respondedores lentos proporcionou incremento de 0,28 anos de vida ajustados por qualidade (QALY), de 7% de sobrevida e aumento de 60% no número de indivíduos que eliminaram o VHC. Além dos esperados benefícios em eficácia, a inclusão de respondedores virológicos lentos mostrou-se uma estratégia custo-efetiva ao alcançar um incremental de custo efetividade de R\$ 44.171/QALY, valor abaixo do limiar de aceitabilidade proposto pela Organização Mundial da Saúde – OMS - (R\$ 63.756,00/QALY). A análise de sensibilidade demonstrou que as possíveis incertezas contidas no modelo são incapazes de alterar o resultado final, evidenciando, assim, a robustez da análise. A inclusão de indivíduos coinfectados VHC/HIV respondedores virológicos lentos no protocolo de tratamento apresenta-se, do ponto de vista fármaco-econômico, como uma estratégia com relação de custo-efetividade favorável para o Sistema Único de Saúde. Sua adoção é perfeitamente compatível com a perspectiva do sistema, ao retornar melhores resultados em saúde

associados a custos abaixo de um teto orçamentário aceitável, e com o da sociedade, ao evitar em maior grau, complicações e internações quando comparado à não inclusão.

Palavras-chave: Hepatite C. Coinfecção. HIV. Avaliação de Custo-Efetividade.

ABSTRACT

Worldwide, hepatitis caused by viral infections has been a major concern for public health because of its chronicity, asymptomatic course and its ability to determine the loss of liver function. With the widespread use of antiretroviral drugs, liver disease related to infection with hepatitis C virus (HCV) contributed to a radical change in the natural history of infection with human immunodeficiency virus (HIV). No one knows for sure the weight of coinfection HCV/HIV in Brazil, but evidence suggests that, regardless of geographic region, these individuals have greater difficulty in eliminating HCV compared to monoinfected. In the Brazilian Unified Health System (SUS), the standard antiviral treatment for patients infected with genotype 1 HCV and HIV is the association of pegylated interferon with ribavirin. Regarding the treatment period and which individuals should treat the two most recent protocols have disagreements. The most current protocol calls for treatment of early responders individuals added to slow responders. Since the guideline immediately preceding the 12th week excludes individuals who do not respond completely. Based on this difference, this study aimed to evaluate the cost-effectiveness of HCV treatment in individuals with the genotype 1 coinfecting with HIV, antiviral-naïve, non-cirrhotic and immunologically stable, undergoing antiviral treatment rules established by two most recent therapeutic guidelines directed to attend by SUS. To this evaluation, was developed a mathematical model of decision, based on Markov chains, simulating the progression of liver disease under treatment and no treatment. It was accompanied by a hypothetical cohort of thousand men individuals, more than 40 years. Was adopted the perspective of the Brazilian Unified Health System, time horizon of 30 years and a discount rate of 5% for the costs and for clinical consequences. The extension of treatment to slow responders provided an increase of 0.28 years of quality-adjusted life (QALY), 7% survival rate and an increase of 60% in the number of individuals who eliminated HCV. Besides the expected benefits in efficacy, the slow viral responders inclusion proved to be a cost-effective strategy to achieve an incremental cost-effectiveness of BRL 44,171.00/QALY, value below of acceptability threshold proposed by the World Health Organization (BRL 63,756.00/QALY). Sensitivity analysis demonstrated that the potentials uncertainties in the model are unable to alter the final result, thus demonstrating the robustness of the analysis. The Inclusion of HCV/HIV co-infected individuals slow virologic responders to treatment protocol, is presented from the point of pharmacoeconomic view, as a strategy to cost-effectiveness favorable for the Brazilian Health System. Its adoption is perfectly compatible with the system perspective, returning better health outcomes with costs below an acceptable budget cap, and the society, to avoid a greater extent, complications and hospitalizations when compared to non-inclusion.

Keywords: Hepatitis C. Coinfection. HIV. Cost-effectiveness analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Distribuição dos genótipos da hepatite C no Brasil, por regiões.....	26
Figura 2 - Representação esquemática dos estados de saúde do modelo de simulação.....	53
Gráfico 1 Distribuição percentual da hepatite C no mundo	21
Gráfico 2 Total de casos notificados de hepatite C no Brasil, divisão por faixa etária, 2001 a 2011.	23
Gráfico 3: Número de casos de hepatite C, notificados no Brasil - 2001 - 2011	24
Gráfico 4 Número de casos de hepatite C notificados no Brasil, por região - 1975-2012.	25
Quadro 1 - Taxas de sobrevivência observada após o diagnóstico de HCC.	31
Quadro 2 - Características dos estudos de ensaio clínico utilizados na análise de custo-efetividade.	58
Quadro 3 - Características gerais dos estudos de avaliação econômica para hepatite C	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Probabilidades de transição entre os estados de saúde da hepatite C na coinfeção Hepatite C e HIV.....	72
Tabela 2: Probabilidades de resposta ao tratamento, medidas de Utilidade e custo total dos procedimentos realizados no tratamento da Hepatite C e suas complicações.	73
Tabela 3: Custo efetividade das estratégias de tratamento da hepatite C em coinfectados VHC/HIV.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	–	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
ELISA	–	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
HAART	–	Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HIV	–	Vírus da Imunodeficiência Humana
PCR	–	Reação em Cadeia da Polimerase
QALY	–	Quality Adjusted Life Years
RNA	–	Ácido Ribonucleico
SUS	–	Sistema Único de Saúde
TGO	–	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	–	Transaminase glutâmico pirúvica
VHC	–	Vírus da Hepatite C

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	15
INTRODUÇÃO	16
1 HEPATITE C	19
1.1 Características gerais	19
1.2 Importância epidemiológica da Hepatite C	20
1.3 Hepatite C no Brasil	22
1.4 História natural da hepatite C	28
2 HIV/AIDS	32
2.1 Agente etiológico	32
2.2 A infecção pelo vírus HIV	33
3 A COINFEÇÃO ENTRE O VHC E O HIV	35
3.1 Tratamento de indivíduos coinfectados VHC/HIV	37
3.2 Qualidade de vida dos pacientes coinfectados	40
4 TECNOLOGIAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA HEPATITE C	42
4.1 Alfa interferon convencional, Alfa Interferon peguilado e ribavirina	42
4.2 Eficácia e segurança	44
4.3 Desfechos clínicos esperados durante e após o tratamento farmacológico	46
5 JUSTIFICATIVA	49
6 OBJETIVO	50
7 MÉTODOS	51

7.1	Modelo matemático de simulação	51
7.2	Pressupostos	52
7.3	População sob investigação	54
7.4	Estratégias em comparação	54
7.5	Perspectiva do estudo	54
7.6	Horizonte temporal	55
7.7	Revisão da literatura	55
7.8	Seleção dos estudos de eficácia/efetividade	56
7.9	Seleção dos estudos de avaliação econômica	58
7.10	Quantificação e custeio dos recursos	62
7.11	Probabilidades de transição	62
7.12	Medidas de efetividade	63
7.13	Unidade de efetividade	64
7.14	Taxa de desconto	64
7.15	Análise de sensibilidade	64
8	ARTIGO: CUSTO EFETIVIDADE DO USO DO PEGUINTERFERON ALFA 2A COMBINADO COM RIBAVIRINA NO TRATAMENTO DE RESPONDEDORES VIROLÓGICOS LENTOS COINFECTADOS COM VHC/HIV.	66
8.1	Introdução	66
8.2	Métodos	68
8.3	Resultados	74
8.4	Discussão	80
8.5	Conclusões	83
	Referências do Artigo	84
	REFERÊNCIAS	89

APRESENTAÇÃO

Este trabalho de dissertação teve como principal objetivo avaliar a relação de custo-efetividade das duas mais recentes diretrizes terapêuticas para o tratamento de indivíduos coinfectados pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C (VHC) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Elaborou-se um modelo analítico de decisão baseado em cadeias de Markov, que simulou a evolução e os desfechos de uma coorte hipotética para um período de 30 anos.

Os indivíduos foram distribuídos entre três diferentes nodos de decisão que compreenderam as seguintes possibilidades: 1) não tratamento; 2) tratamento por apenas 48 semanas, excluindo indivíduos respondedores virológicos lentos e 3) tratamento por 48 semanas e tratamento por 72 semanas apenas para respondedores virológicos lentos.

A perspectiva adotada no estudo foi a do Sistema Único de Saúde. Em consonância, os custos do tratamento antiviral e das complicações decorrentes da evolução da hepatite foram obtidos de bancos de dados oficiais.

A dissertação foi dividida em quatro seções. O texto introdutório apresenta uma visão geral do conhecimento atual relativo aos aspectos virológicos, epidemiológicos e prognósticos da infecção pelo VHC, pelo HIV e da coinfecção. Em sequência são apresentados a justificativa, os objetivos e os caminhos metodológicos adotados.

Os resultados são apresentados no formato de artigo, que destaca, adicionalmente, as questões epidemiológicas e clínicas envolvidas na coinfecção entre o VHC e HIV e a discussão com a literatura acerca de outras avaliações econômicas que avaliaram o custo-efetividade do tratamento antiviral contra o VHC.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, as hepatites virais voltaram a ter um papel de destaque na agenda global de saúde. A consequência direta desse fato foi o estabelecimento do dia 28 de julho como o “dia mundial das hepatites”, no ano de 2011. Isso é derivado da gravidade da infecção, das altas taxas de prevalência e das fragilidades dos sistemas de saúde no que tange à execução de ações preventivas.

Nesse contexto, a hepatite C, em particular, se constitui em um importante problema de saúde pública no mundo e especialmente no Brasil, onde a infecção pelo genótipo 1, o mais agressivo e resistente a terapia viral, é mais prevalente. As taxas de prevalência na população mundial variam de 1,2% a 3,0%, com predomínio de indivíduos do sexo masculino e usuários de drogas injetáveis (WHO, 2012). Embora resultados preliminares do Inquérito Nacional apontem para uma faixa de prevalência mais conservadora (0,7% a 2,1%), a alta carga da doença, assim como as altas taxas de descompensação da função hepática e o alto custo social são aspectos que devem ser apreciados em nosso meio (BRASIL, 2011a).

Estima-se que cerca de 4 a 5 milhões das pessoas portadoras do vírus da hepatite C (VHC) estejam também infectadas pelo HIV (OPERSKALSKI; KOVACS, 2011). Entre as regiões geográficas, o percentual de coinfectados é extremamente variável, e as oscilações dependem, dentre outros fatores, da composição dos grupos de risco à coinfectação. Na Europa, a prevalência dessa comorbidade varia entre 23% e 48% (WHO, 2007). Taxas menores são observadas nos Estados Unidos e no Brasil, com cerca de 20% de coinfectados no primeiro caso e variação percentual de 4% a 17% no nosso país (CDC, 2011; MENDES-CORRÊA *et al.*, 2010; CARVALHO *et al.*, 2009; CORVINO *et al.*, 2007). Indivíduos HIV+ usuários de drogas injetáveis expostos a agulhas com sangue infectado são os mais acometidos e podem apresentar até 90% de infecção por ambos os vírus (WHO, 2009).

Estudos de coorte têm sido realizados de forma a acompanhar os desfechos decorrentes da evolução da doença hepática associada à infecção pelo VHC (NIEDERAU, 2003; POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997). Soto e colaboradores, (1993) destacam que a evolução da doença é silenciosa, e que a progressão para a cirrose hepática leva, em média, 20 anos em indivíduos monoinfectados pelo VHC. Apontam, ainda, que o prazo para o desenvolvimento de cirrose em paciente

coinfectedados VHC/HIV pode ser até três vezes menor, o que mostra o quão mais grave a infecção pelo VHC se torna na presença simultânea do HIV.

Para o tratamento da coinfeção VHC/HIV, figuram, em âmbito nacional, o alfapeguinterferon 2a e alfapeguinterferon 2b, os quais são derivados sintéticos dos alfainterferons 2a e 2b, respectivamente. Os interferons constituem uma ampla família de quimiocinas que desempenham atividade antiviral, antitumoral e imunorreguladora. Os interferons diferenciam-se estruturalmente pela substituição de aminoácidos em pontos específicos de uma de suas cadeias polipeptídicas. O aminoácido lisina dá origem ao interferon alfa 2a, enquanto a adição da arginina é responsável pela formação do Interferon alfa 2b. A adição de polietilenoglicol nas moléculas dos interferons alfa convencionais pelo processo de semissíntese dá origem aos alfapeguinterferons, os quais apresentam ganhos na estabilidade química e física, aumento da solubilidade em meio aquoso, prolongamento da absorção e da meia vida plasmática, além de diminuição da resposta imunológica do usuário contra essas proteínas (Imunogenicidade).

O uso dos interferons está normalmente associado ao fármaco antiviral Ribavirina, salvo quando o paciente apresenta contraindicações ao uso deste segundo, como nos casos de insuficiência renal e anemia hemolítica. Somadas a esses últimos grupos, mulheres em idade fértil e que não fazem uso no momento do início da terapia de métodos anticoncepcionais, também estão contraindicadas devido ao risco de teratogenicidade. Os interferons peguilados alfa 2a e 2b são fornecidos de forma gratuita pelo SUS, e os critérios para o seu uso são regidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite Viral C e coinfeções (BRASIL, 2011b).

Protocolos clínicos norte-americanos e os de uma boa parte dos países europeus foram atualizados nos últimos anos. A finalidade dessa revisão foi proporcionar a extensão do tratamento para 72 semanas aos indivíduos que não conseguem preencher satisfatoriamente o critério anterior - resposta viral completa na 12ª semana.

No Brasil, o protocolo terapêutico do ano de 2007 prevê a descontinuação da terapia com base em interferon peguilado e Ribavirina para os indivíduos que não alcançam resposta viral completa na 12ª semana de tratamento e estabelece o prazo limite de 48 semanas de tratamento (BRASIL, 2007). O protocolo mais atual, de 2011, adiciona também o tratamento para os casos de infecção aguda, inclui

indivíduos com resposta parcial na 12^a semana e estende o prazo do tratamento para até 72 semanas, condicionando este último, a obtenção de resposta viral tardia.

Nos últimos anos, tem-se somado evidências em relação ao benefício clínico de estender o uso da terapia antiviral para indivíduos respondedores virológicos lentos. Porém, essa mesma afirmação ainda não pode ser feita em relação à produção do conhecimento quanto à eficiência econômica dessa estratégia. Não há dúvidas que o tratamento contra a hepatite C incide na redução da morbimortalidade. Deve-se, contudo, considerar que em sistemas universais de saúde em que o financiamento integral do tratamento de uma infinidade de morbidades, o aumento indiscriminado da clientela se torna um grave problema devido à escassez de recursos.

Considerando algumas das incertezas apontadas, este estudo se baseou em duas questões norteadoras:

- 1) Qual o estado atual do conhecimento em relação à epidemiologia, os fatores de risco e o prognóstico da coinfeção entre hepatite C e HIV no Brasil e no mundo?
- 2) Qual das condutas terapêuticas editadas pelo Ministério da Saúde apresenta razão de custo-efetividade mais favorável na perspectiva do SUS ao considerar uma coorte hipotética de indivíduos coinfectados VHC/HIV, portadores do genótipo 1, não cirróticos e virgens de tratamento com interferon e Ribavirina?

1 HEPATITE C

1.1 Características gerais

Os vírus das hepatites B, C e D podem desencadear infecções crônicas que, geralmente, nos seus estados iniciais, são assintomáticas ou com sintomatologia inespecífica, o que dificulta, sobretudo, o diagnóstico e o tratamento precoce. Em poucas décadas, essas infecções podem gerar severos danos hepáticos devido ao diagnóstico tardio e as complicações de curso irreversível, como cirrose e hepatocarcinoma celular (LAVANCHY, 2008, WHO, 2012).

Dentre os vírus causadores de hepatite, atenção especial tem sido dada ao da hepatite C (VHC), devido à sua alta capacidade de replicação e escape do sistema imunológico do hospedeiro, que se traduz em altas taxas de cronicidade e constante dificuldade para o desenvolvimento de vacinas (REHERMANN, 2009). A hepatite C caracteriza-se por ser uma doença infecto-contagiosa, na qual o vírus pode replicar-se segundo evidências, em inúmeras linhagens de células do hospedeiro, porém possui inclinação para multiplicar-se nos hepatócitos (BARRÍA et al 2008; BLACKARD; KEMMER; SHERMAN, 2006).

O vírus da hepatite C (VHC) foi isolado e identificado no fim da década de 80 por Choo e colaboradores (1989) e foi denominado como o agente responsável por infecções não relacionadas ao vírus A (hepatite A) e não-B (Hepatite B). O VHC é pertencente à família dos flaviridae vírus, possui fita simples, formato esférico e pode possuir tamanhos diversos, estimados 65nm e 70nm; estrutura envelopada e ácido ribonucleico (RNA) como material genético (GASTAMINZA; KAPADIA; CHISARI, 2006).

Sua replicação é dependente da enzima RNA polimerase e apresenta uma alta diversificação nas glicoproteínas do envelope viral, fator esse que pode contribuir para o aumento da sua virulência e escape do sistema imunológico do hospedeiro. A alta taxa de replicação é outro fator que atua de forma sinérgica aos fatores de virulência. A diversificação viral ocorre na ordem de 1% a 2%, com conseqüente aparecimento de quase-espécies e alteração da resposta ao tratamento e evolução clínica, dificultando o desenvolvimento de vacinas (YUASA *et al.*, 1991; FARCI *et al.*, 2002; DUSHEIKO, 2007).

O vírus da hepatite C pode ser classificado em seis genótipos e pelo menos onze subtipos (LAPPALAINEN *et al.*, 2001; CAMPIOTTO *et al.*, 2005; SATO; BERTOLINI 2006; WURSTHORN; MANNS; WEDEMEYER, 2008). Na tentativa de manter algum grau de harmonização, esforços têm sido empregados na construção e validação de critérios mais rígidos para a inserção de novas variantes do VHC (SIMMONDS *et al.*, 2005).

O diagnóstico é feito por meio do ensaio imunoenzimático para pesquisa de anticorpos (ELISA), que possui sensibilidade de 95% na detecção em indivíduos em estadiamento crônico. Apesar da alta sensibilidade do teste em fases mais avançadas da doença, na fase aguda a sensibilidade decresce para cerca de 50% a 75% (WHO, 1999). A janela imunológica, compreendida entre a data de infecção e a data da soroconversão, no caso da infecção pelo VHC, é de 2 meses em pacientes saudáveis e pode chegar até 12 meses em indivíduos imunocomprometidos, dificultando o diagnóstico pela técnica de detecção de anticorpos (ICARDI *et al.*, 2001).

O teste diagnóstico que utiliza a técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) se constitui em uma alternativa à pesquisa de anticorpos, porém apresenta maior custo global e é de difícil execução. Além disso, a técnica apresenta divergência de resultados em análises interlaboratoriais e, devido à demora na preparação da amostra, e consecução do método, não é considerado viável para o uso extensivo na rotina clínica, mormente quando se trata de triagem diagnóstica (BRANDÃO *et al.*, 2001).

1.2 Importância epidemiológica da Hepatite C

A prevalência global de hepatite C, contabilizando casos de infecção aguda e crônica, é de aproximadamente 3%, e estimativas revelam cerca de 350.000 mortes por ano em decorrência de complicações hepáticas (WHO, 2012). Em relação aos custos associados ao tratamento da infecção e de suas complicações, estimou-se, somente nos Estados Unidos, somando custos diretos e indiretos, um impacto orçamentário de aproximadamente 2,9 bilhões de dólares para o ano de 2004. Desse montante, o tratamento e diagnóstico do câncer hepático foi o responsável por cerca de 50% do valor despendido (EL KHOURY *et al.*, 2012).

Há diferenças significativas quanto à prevalência de infecção pela hepatite C entre os continentes. As mais baixas prevalências encontradas foram, respectivamente, 0,01% e 1% nas regiões da Escandinávia e Reino Unido, em contraste à alta prevalência encontrada no Egito (17% a 26%) (WASLEY; ALTER, 2000).

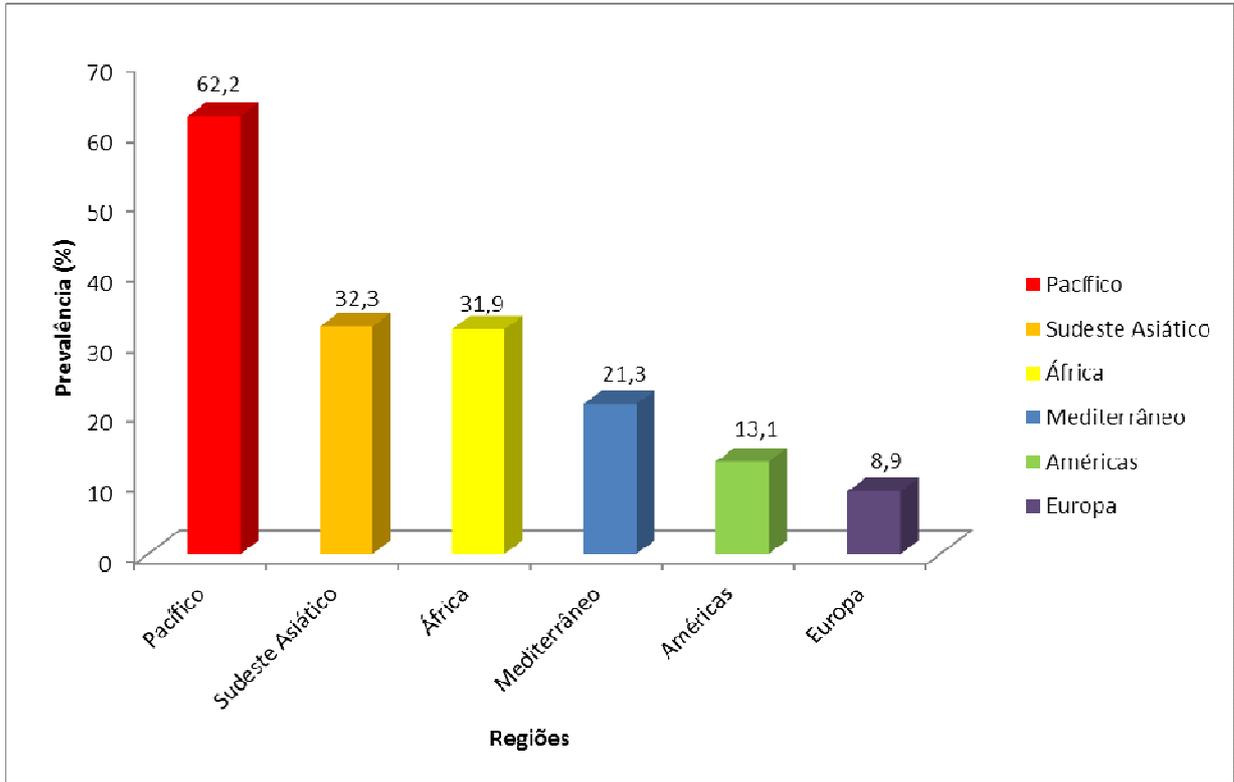


Gráfico 1: Distribuição percentual da hepatite C no mundo.
Fonte: Adaptado de SMITH, 2006.

A prevalência de cada genótipo é divergente entre os continentes. No Brasil, há um maior número de indivíduos portadores do genótipo 1, seguido pelos genótipos 3 e 2. Este padrão assemelha-se ao encontrado nos Estados Unidos e em alguns países do continente europeu, indicando ausência dos genótipos tipicamente encontrados nos continentes africano (genótipos 4,5) e asiático (genótipo 6) (FORNS, BUKH, 1999; PARANÁ et al., 2000; ZEIN, 2000). A identificação do genótipo do VHC no candidato ao tratamento se mostra de grande importância, dado que os genótipos 1, 4, 5 e 6 mostram-se mais resistentes à terapia baseada na utilização de interferon ou peguinterferon associado à ribavirina, o que sugere manejo, posologia e tempo de duração diferente do recomendado para os demais genótipos (HNATYSZYN, 2005).

Em geral, o sexo masculino é o mais acometido pela infecção e está fortemente associado ao alto risco de desenvolvimento de fibrose, cirrose e hepatocarcinoma celular. Essa maior tendência não está exclusivamente relacionada às diferenças genéticas entre os sexos. O padrão de exposição e o consumo de bebidas alcoólicas são outros fatores que podem explicar o agravamento da doença hepática nesse grupo (CELONA et al., 2004; DIAZ et al., 2001; SANCHEZ et al., 2000; POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997). A idade média dos indivíduos acometidos pela infecção pelo VHC assume ampla variação e depende do grupo de risco para infecção. Normalmente, é o grupo de usuários de drogas que adquire a infecção em idade menos avançada (<30 anos) (HAHN et al., 2002).

1.3 Hepatite C no Brasil

Estimativas de soroprevalência assinalam que, em média, cerca de 1,4% da população brasileira estaria infectada pelo vírus da hepatite C. Há maior prevalência de infecção na região norte, seguida da sudeste e menor frequência no sul país. Na análise de grupos de risco, presidiários são os mais acometidos pela infecção, comparados a: politransfundidos, profissionais da saúde, pacientes HIV+ e alcoólatras somados (BRASIL, 2012b; FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

No período entre 1975 e 2011, foram notificados no país um total de 78.999 casos de hepatite C, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Com isso, a hepatite C aparece como a primeira maior causa de hepatite por infecção viral e totaliza mais indivíduos acometidos do que as infecções pelos vírus B e vírus E que, juntos, somam 72.092 casos confirmados nesse mesmo período (BRASIL, 2011c).

Análise dos dados oficiais sobre a prevalência da infecção pelo VHC no Brasil, relativos ao período de 2001 a 2011, aponta a faixa etária de 40 a 59 anos como a mais afetada pela morbidade. Essa evidência é concordante com resultados encontrados em estudos nacionais (ALVES et al., 2003; CODES et al., 2003; LUNETTA; LUÍS, 2008, BRASIL, 2011c).

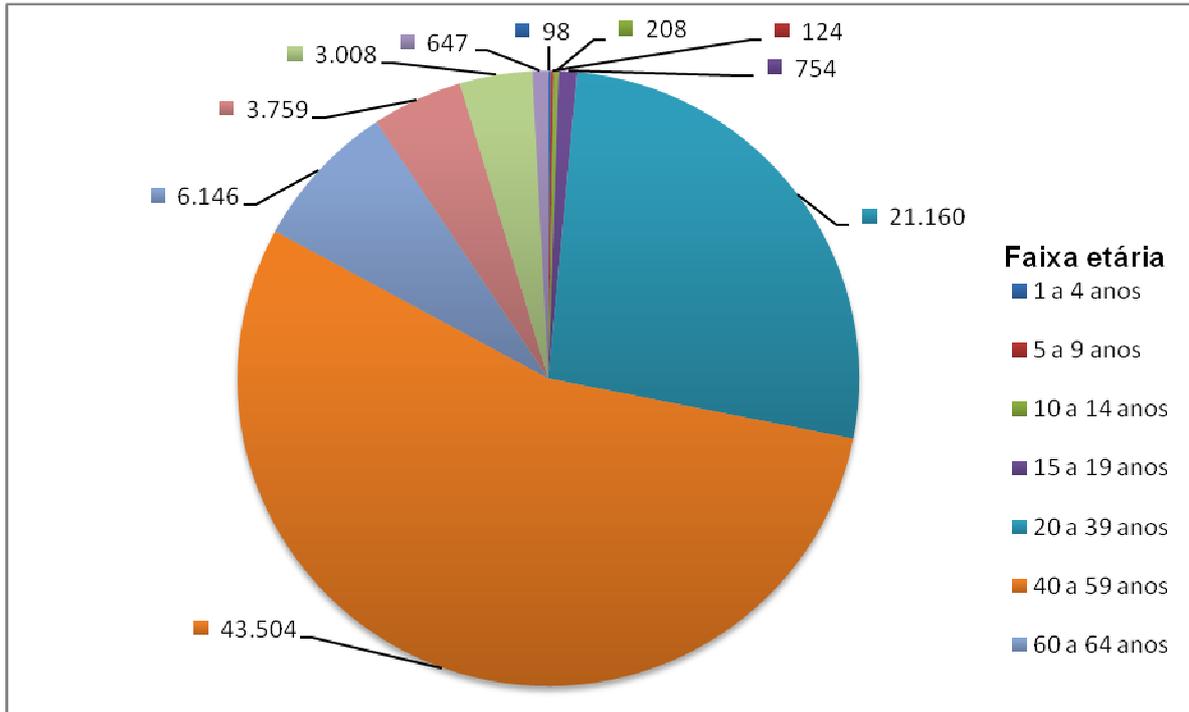


Gráfico 2 Total de casos notificados de hepatite C no Brasil, divisão por faixa etária, 2001 a 2011.
Fonte: BRASIL, 2011c.

Nesse mesmo período, aproximadamente 90% dos indivíduos infectados foram portadores da forma crônica da doença, e as maiores fontes de infecção encontradas foram: relações sexuais desprotegidas, transfusões sanguíneas, acidentes de trabalho, destacando-se o uso de drogas injetáveis, que representou quase 60% dos casos, e transmissão vertical, que totalizou 27,5%. Ainda em relação aos indivíduos infectados por compartilhamento de seringas, encontrou-se maior proporção naqueles que possuíam escolaridade compreendida entre a quinta a oitava série incompleta e ensino médio completo (BRASIL, 2011c).

No Brasil, em consonância com outros estudos internacionais, identificou-se que a maior fonte de infecção é proveniente do uso de seringas contaminadas por usuários de drogas injetáveis (UDIs). Nesse sentido, os dados apontam para uma situação alarmante causada por inúmeros fatores: 1) aumento exponencial no número de usuários de drogas injetáveis no país, que já figura no quarto lugar do ranking mundial; 2) dificuldade de adesão à farmacoterapia contra o VHC; 3) efeitos colaterais relativos ao uso concomitante de drogas; 4) aumento do risco de contaminação com outros vírus, como o vírus da hepatite B e o HIV (HAHN *et al.*, 2002; DORE *et al.*, 2003; ESTEBAN, SAULEDA, QUER, 2008; BRASIL, 2011a).

Com relação a notificações de novos casos, evidencia-se expressivo aumento nos números absolutos a partir de 2006, como pode ser observado no gráfico a seguir. Isso se justifica pela imposição legal de manter informada a autoridade sanitária estadual sobre a ocorrência de casos confirmados ou mesmo suspeitos de hepatites virais e outras doenças listadas na portaria SVS/MS nº 5, de 21 de fevereiro de 2006 (BRASIL, 2006).

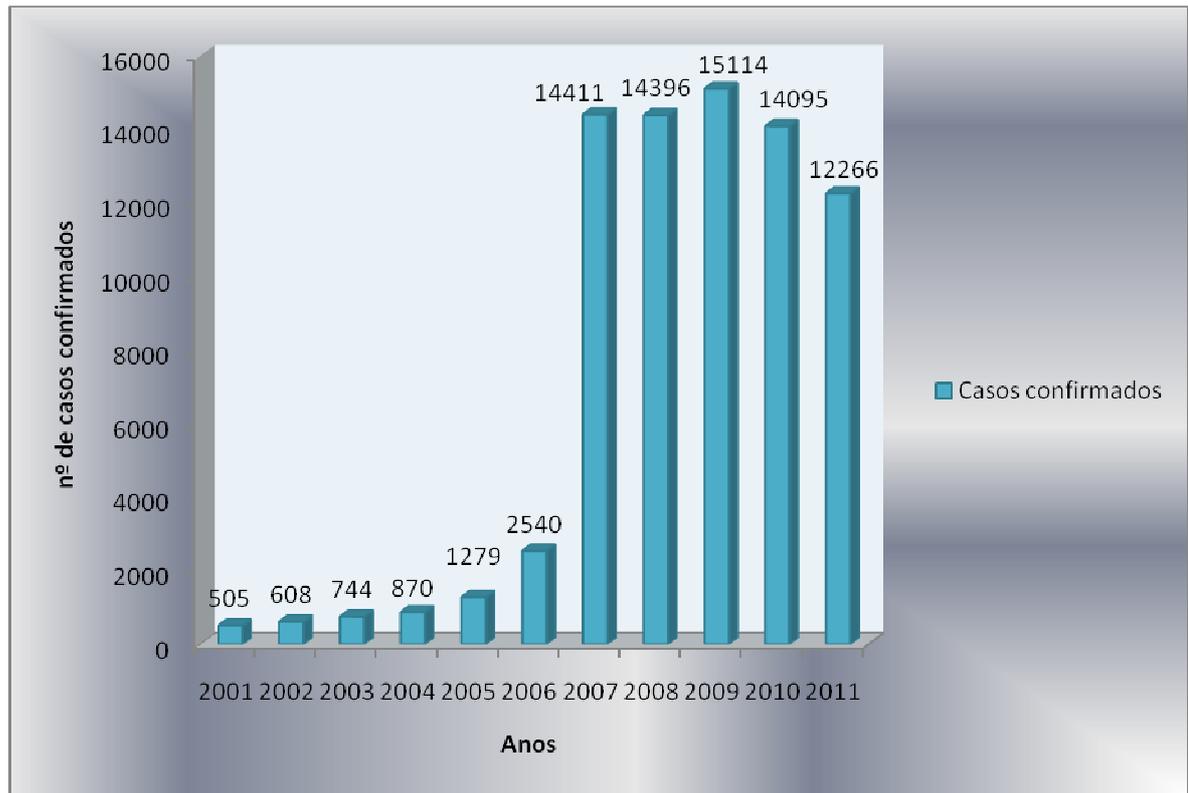


Gráfico 3: Número de casos de hepatite C notificados no Brasil - 2001 - 2011
Fonte: BRASIL, 2011c.

Verifica-se, com base nos dados oficiais, que, no total de casos notificados, o sexo masculino apresenta superioridade numérica, com 45.710 casos (57,87%), em relação ao sexo feminino, com o total de 33.280 (42,13%). Essa diferença em prevalência é semelhante às encontradas nos trabalhos de Kalantar-Zadeh e colaboradores (2007) e Mohsen e Trent HCV Study Group (2001).

Apesar da clara significância desses dados, é grande a possibilidade de existir subestimativa do número de infectados, tendo em vista que informações preliminares relacionadas ao inquérito sobre prevalência da hepatite C no país

indicam que somente na região nordeste, a prevalência seria de 0,94%¹. É possível que essa divergência numérica seja, em grande parte, fruto da lacuna regulatória existente até o ano de 2006.

Ao analisar os dados do SINAN, as regiões sul e sudeste, independentemente do ano analisado, parecem ser as mais afetadas. Cabe salientar que as informações registradas nesse sistema podem conter algum grau de imprecisão devido às fragilidades no cumprimento das notificações nas demais regiões.

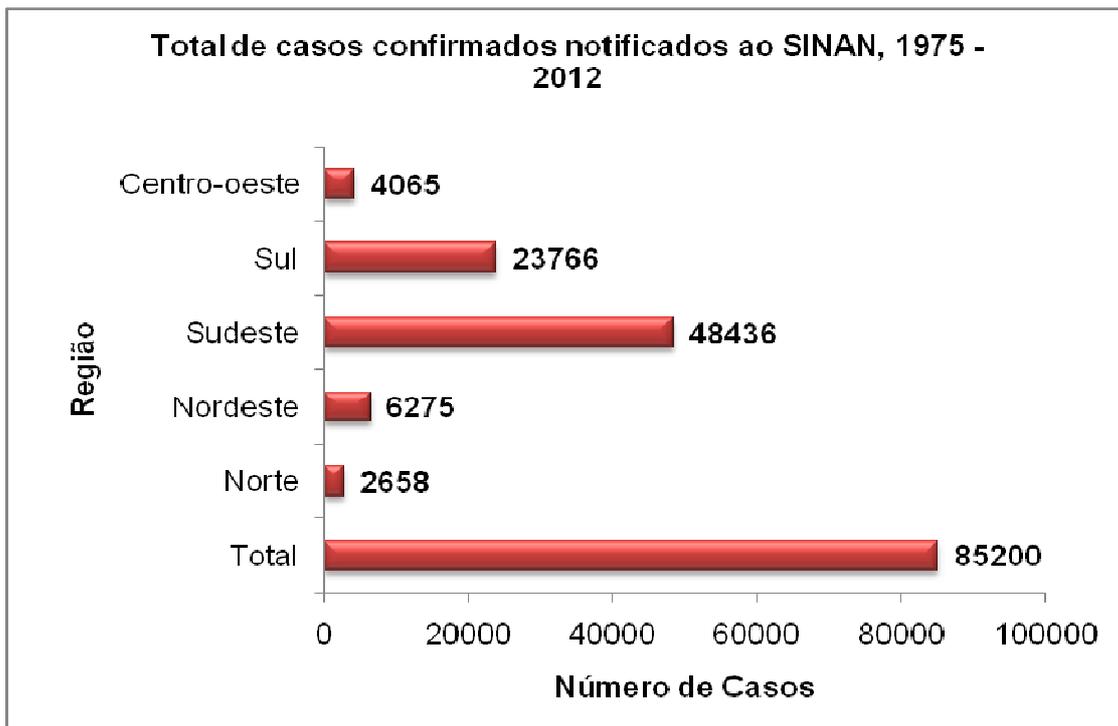


Gráfico 4 Número de casos de hepatite C notificados no Brasil, por região - 1975-2012.
Fonte: BRASIL, 2012a.

A distribuição dos genótipos da hepatite C por regiões mostra-se heterogênea, porém muito semelhante quanto à ordem dos mais prevalentes, destacando-se o genótipo 1 pelo maior número de infecções.

¹ Considerando-se exclusivamente o estado de Alagoas, em 2009, o número de casos de hepatite C já somaria aproximadamente 30.000, montante semelhante ao total de infectados do sexo feminino de 1975 a 2011 (BRASIL, 2011c, BRASIL, 2012a).

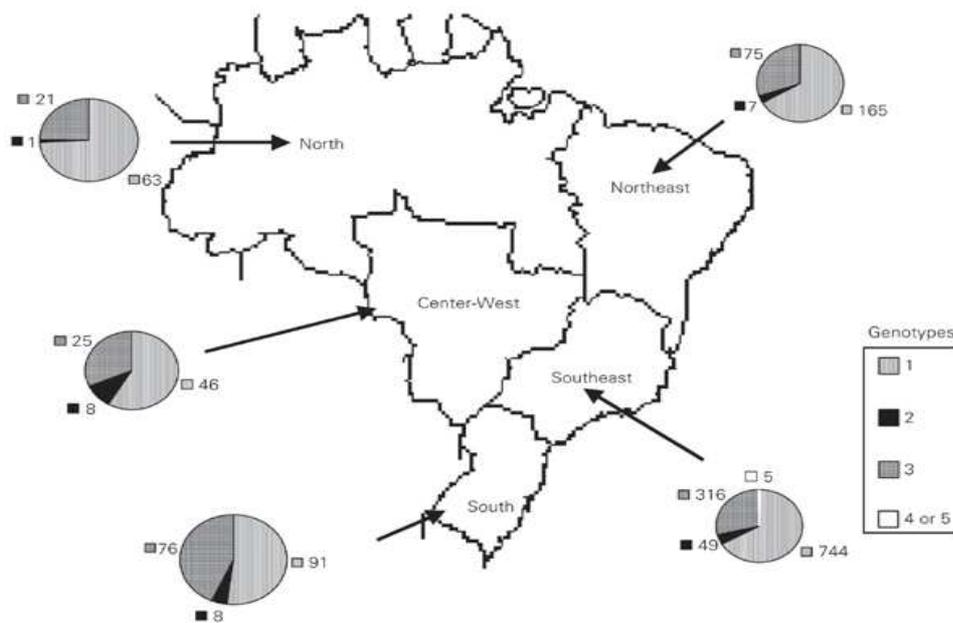


Figura 1 Distribuição dos genótipos da hepatite C no Brasil, por regiões
 Fonte: CAMPIOTTO *et al.*, 2005.

A terapia de hemodiálise para os pacientes que possuem doença renal crônica tem contribuído também, de forma significativa, para a disseminação do VHC. O compartilhamento dos equipamentos de hemodiálise entre indivíduos infectados e não infectados contribui para a infecção, mesmo que não haja o compartilhamento de medicamentos em frascos multidose e outros materiais. Os componentes internos dos equipamentos, por serem de difícil acesso e desinfecção, apresentam-se como uma importante fonte de contaminação, assim como a falta de treinamento do corpo técnico atuante (PRATI, 2006; SAVEY *et al.*, 2005; PETROSILLO *et al.*, 2001).

Estudo de coorte prospectiva realizada com pacientes em hemodiálise em Goiás revelou decréscimo na incidência de infecção por hepatite C, após a implantação da Portaria nº. 2.042 de 11 de outubro de 1996, que estabelece o regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de terapia renal substitutiva e as normas para cadastrar esses estabelecimentos no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 1996; CARNEIRO *et al.*, 2005). Apesar disso, Silva *et al.* (2006) e Freitas *et al.* (2008), observaram altas taxas de infecção (entre 7% e 10%) em alguns estados das regiões nordeste e centro-oeste com maior frequência do genótipo 1 (78% à 83%). Achados sugerem que esta categoria de pacientes encontra-se infectada em sua maioria, pelo genótipo 1 e, mais especificamente, pelo subtipo A

(BOTELHO *et al.*, 2008; ESPÍRITO-SANTO *et al.*, 2007; ALBUQUERQUE *et al.*, 2005; PEREZ *et al.*, 2003).

Indivíduos submetidos a transplante renal figuram também como grupo de risco para infecção pelo VHC. Pesquisa realizada na Santa Casa de Misericórdia do Estado de Goiás descreve que aproximadamente 16% desses pacientes estariam infectados pelo VHC (BOTELHO *et al.*, 2008). Nessa categoria, a hepatite C acarreta maiores impactos quanto à sobrevivência. Quando comparados a indivíduos que receberam transplante, mas não estão infectados pelo VHC, os infectados apresentam num período de 10 anos, taxas de mortalidade 20% maiores (MATHURIN *et al.*, 1999).

Indivíduos infectados por meio do uso de drogas injetáveis constituem um outro segmento populacional que apresenta relativo padrão quanto ao genótipo do VHC. O genótipo 3a aparece com maior frequência e está associado a um alto grau de esteatose hepática, se comparado aos demais, conduzindo a um avanço mais precoce ao estado de fibrose hepática (WESTIN *et al.*, 2002).

O VHC tem sido considerado a maior causa de morbimortalidade em indivíduos portadores de hemofilia. Para esses, o aumento do risco de contaminação está intimamente relacionado à frequência de transfusões de sangue e hemoderivados. Entre os grupos de indivíduos portadores de doenças hematológicas, os hemofílicos são os que apresentam os maiores percentuais de infecção, alcançando taxas superiores a 50% (FRANCHINI; NICOLINI; CAPRA, 2006).

Outra categoria que possui risco de exposição tão quanto disseminação do VHC é a dos profissionais de saúde. Estes possuem o risco de infecção associado à exposição ao sangue contaminado em ferimentos ocasionados por acidentes com agulhas ou outros objetos perfurocortantes. Ao compará-los com outros trabalhadores que trabalham no ambiente nosocomial, apresentam prevalência de infecção três vezes maior. Quando confrontados com doadores de sangue, a diferença percentual se torna ainda maior -1,7% vs 0,2% - (CIORLIA; ZANETTA, 2007).

1.4 História natural da hepatite C

A infecção pelo vírus da hepatite C possui um período de incubação que varia de 6 a 7 semanas e, após este período, tem início a soroconversão e o estadiamento agudo da doença. Apesar disso, indivíduos infectados, situados na fase crônica, podem permanecer assintomáticos e perceber os sinais e sintomas, como fadiga, náusea, perda do apetite, dor abdominal, visualização do escurecimento da urina e icterícia, apenas em um período de 20 anos após a infecção com o vírus (SANTANTONIO *et al.*, 2008; RHOADS, 2003; POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997)

No grupo de indivíduos infectados pelo VHC, cerca de 60% a 80% podem desenvolver a forma crônica da doença e desses, entre 10% e 30%, poderão evoluir para o estágio de cirrose hepática e, adicionalmente, teriam o risco aumentado para o desenvolvimento de cirrose descompensada, hepatocarcinoma celular e falência hepática (THEIN *et al.*, 2008). Algumas condições possuem associação positiva quanto à severidade dos danos hepáticos, dentre as quais estão bem descritas a coinfeção com vírus da AIDS (HIV) e a com o vírus da hepatite B (HBV). Outros fatores também estão associados à maior gravidade do dano hepático: idade (indivíduos mais idosos possuem maior risco), tempo de infecção, sexo masculino e consumo de álcool (KRAMER *et al.*, 2005; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005; FATTOVICH *et al.*, 2004; POYNARD *et al.* 2001).

Em algumas publicações, a etnia do indivíduo aparece como fator preditivo de cronicidade e agressividade na evolução da doença hepática. Sujeitos não negros possuem cura espontânea em maior escala, assim como neste mesmo grupo, a condição mórbida parece possuir uma evolução mais branda. Ademais, indivíduos negros possuem baixa resposta ao tratamento à base de peguinterferon, se comparados com indivíduos brancos de origem não hispânica. (MUIR *et al.*, 2004; MCHUTCHISON *et al.*, 2000; EL-SERAG; MASON, 1999)

A cirrose é uma das mais comuns complicações do tecido hepático. É antecedida pela fibrose hepática, formação de tecido fibroso em resposta a lesões, cuja alteração do estado evolutivo depende da carga repetitiva de injúrias (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008). Achados sugerem que o estresse oxidativo provocado pela peroxidação lipídica da mitocôndria hepática seja um dos principais

mecanismos fisiopatológicos que podem explicar a lesão das células hepáticas. Na infecção pelo VHC, o estresse celular é resultante da interação com proteínas do nucleocapsídeo viral, que possui a capacidade de elevar consideravelmente a concentração de espécies reativas de oxigênio (OKUDA *et al.*, 2002).

A ascite é resultante de cirrose hepática em 75% dos casos. Em 30% dos indivíduos cirróticos pode evoluir para um estado denominado peritonite bacteriana espontânea. A manifestação clínica da ascite pode ser de grau 1, que é considerada não complicada, grau 2, considerada moderada, e, por fim, grau 3, cuja severidade é observada por meio de significativa distensão abdominal. Os tratamentos disponíveis para ascite baseiam-se na utilização de diuréticos, em que os casos mais brandos possuem maior potencial de remissão, paracentese e desvio portossistêmico intra-hepático transjugular, sendo este último, se comparado à paracentese, mais efetivo em prevenir recorrências do acúmulo do líquido ascítico. (BOYER, 2003; MOORE *et al.*, 2003; STRAUSS; CALY, 2003).

As varizes gastroesofágicas sangrantes são as mais comuns complicações resultantes da hipertensão do sistema porta e possui altas taxas de letalidade. Nesse caso, o óbito pode ocorrer em cerca de 50% dos indivíduos já na primeira manifestação. O aumento da pressão, com valores acima de 12 mmHg, é responsável pelo aumento da tensão nos vasos, causando distúrbio hemodinâmico, ruptura dos vasos e, conseqüentemente, hemorragias. O gerenciamento e o tratamento desta complicação consistem na utilização de fármacos bloqueadores dos receptores β adrenérgicos na prevenção dos episódios e nos casos de reincidência. A utilização de procedimentos invasivos, como esclerose ou ligadura elástica dos vasos, torna-se necessária somente quando a patologia já se encontra instalada (BARBOSA *et al.*, 2010; MOITINHO *et al.*, 1999).

Outro distúrbio causado pela doença hepática, responsável por uma considerável taxa de morbimortalidade, é a síndrome neuropsiquiátrica, que, na clínica, recebe a denominação de encefalopatia hepática. Está diretamente relacionada ao aumento da produção de amônia pelas bactérias da luz intestinal, tornando a concentração deste composto muito elevada, a ponto de não ocorrer devida excreção renal ou conversão em glutamina a partir do glutamato. Além das evidências que apontam a amônia como causa da encefalopatia, toxinas bacterianas neurotóxicas são citadas pelas suas prováveis contribuições para a fisiopatologia da doença. Os sintomas comumente relacionados incluem distúrbio do sono, distúrbios

neuromusculares, como ataxia e, em casos de maior severidade, pode levar ao estado de coma (WILLIAMS, 2006; IDROVO, 2003; FERENCI *et al.*, 2002; BUTTERWORTH, 2000).

Além das manifestações hepáticas clássicas *in locu*, outros inúmeros distúrbios distais e não distais extra-hepáticos possuem grande importância na morbimortalidade do indivíduo infectado. A crioglobulinemia é a manifestação extra-hepática mais descrita. É baseada na precipitação de tipos específicos de imunoglobulinas ou misturas delas em temperaturas abaixo de 37° C, que, frequentemente, carregam antígenos virais e anticorpos contra o VHC (GALOSSO *et al.*, 2007). As manifestações clínicas variam entre neuropatias periféricas, lesões na pele, glomerulonefrite e disfunções endócrinas (SCHAMBERG; LAKE-BAKAAR, 2007).

Ademais, nos pacientes acometidos pela infecção pelo VHC, algumas outras complicações são relatadas, como o diabetes mellitus, a tireoidite autoimune, a aterosclerose aórtica, a porfiria tardia, a glomerulonefrite e o líquen plano. (ZIGNEGO *et al.*, 2007; MEYERS *et al.*, 2003; RAMPINO *et al.*, 1999). Ainda que haja inúmeros relatos de complicações não hepáticas, a literatura disponível, que conduz à verificação das possíveis correlações entre estes distúrbios e a infecção pela hepatite C, nem sempre pode ser fiadora de uma constatação inequívoca. Isso ocorre porque as evidências são fruto de achados provenientes de investigação de populações heterogêneas, em alguns casos, em número insuficiente para alcançar validade estatística (AGNELLO; ROSA, 2004).

O hepatocarcinoma celular aparece mundialmente entre os dez tipos mais prevalentes de câncer e figura como causa-morte de pelo menos 500.000 indivíduos anualmente. Mostra-se como o desfecho mais sombrio relacionado à infecção pelo VHC e é prevalente em pelo menos 2,5% dos indivíduos portadores crônicos da hepatite C (FERLAY *et al.*, 2001; PARKIN *et al.*, 2001).

Indivíduos que não recebem tratamento podem ter a sobrevida limitada, em média, somente um ano. Com o tratamento cirúrgico, apesar de permanecer baixa, a sobrevida eleva-se para cinco anos. Quando não há a possibilidade de ressecção cirúrgica da porção hepática afetada, apresentam-se ao menos três outras opções de tratamento que podem retardar a necessidade imediata do transplante hepático. Uma delas é a quimioembolização transarterial que, na meta-análise empregada por Cammà e colaboradores, (2002) mostrou ser capaz de aumentar em pelo menos

dois anos a sobrevivência dos submetidos à intervenção. A outra é a ablação com álcool absoluto (mais empregado) ou com ácido tricloroacético guiada por ultrassom, que, apesar de necessitar de insumos de baixo custo para o sistema de saúde, apresenta bons resultados em relação à sobrevivência, quando comparados a ressecção cirúrgica (EFELER; BISCEGLIE, 2002).

A terceira opção é a ablação por radiofrequência, na qual o paciente necessita de menos sessões e que, quando comparada à utilização do álcool, apresenta menores índices de efeitos colaterais e melhores resultados clínicos. (BRUIX; LLOVET, 2002; LIVRAGHI *et al.*, 1999). O quadro a seguir aponta o número de indivíduos acompanhados em estudos de coorte que sobreviveram após o desenvolvimento de carcinoma hepático.

Ano/População	% de sobrevivência observada após 1 ano	% de sobrevivência observada após 5 anos
1977-1981/ (1.193)	13	2
1982-1986/ (1.560)	15	3
1987-1991/ (2.063)	18	4
1992-1996/ (2.573)	22	5

Quadro 1 - Taxas de sobrevivência observadas após o diagnóstico de HCC.
Fonte: EL-SERAG *et al.*, 2001.

2 HIV/AIDS

2.1 Agente etiológico

O vírus da imunodeficiência humana é pertencente à família dos *retrovírus* e do gênero *lentivirus*. Recebeu esta última classificação devido à sua propriedade de originar infecções de curso lento e crônico (ICTV, 2012). Atualmente, dois tipos de HIV são reconhecidos como causadores da infecção humana: HIV-1 e HIV-2, que se diferenciam por suas características. Enquanto o HIV-1 é responsável por alto número de casos em escala mundial, o HIV-2 é menos prevalente, possui menor capacidade patogênica e é estritamente endêmico nos países do oeste africano e Índia (AJANTHA *et al*, 2012; POPPER *et al*, 1999).

O HIV, assim como qualquer outro vírus, é dependente do aparato metabólico celular e utiliza todo mecanismo intracelular para a replicação do seu genoma (ZHOU *et al*, 2008). O vírus infecta, preferencialmente, células do sistema imunológico do hospedeiro por meio da interação entre a glicoproteínas de revestimento viral e a membrana da célula a ser infectada. Os linfócitos T CD4+ são o subtipo celular mais afetado e, especificamente com esses, a interação vírus-membrana se dá por intermédio dos receptores de quimiocinas CCR5 e CXCR4 (FRIEDRICH, 2011).

Desde os primeiros anos da descoberta da infecção pelo HIV, foi observado que alguns indivíduos, apesar de contrair e portar o vírus, não experimentavam progressão da doença e depleção no número de células de defesa. Descobriu-se, então, que mutações nos receptores CCR5 e CXCR4 limitavam a interação com a célula-alvo e, por consequência, impediam a infecção celular. Apesar da evidente vantagem desse tipo de mutação em nível individual, o risco coletivo se mantém, uma vez que esses indivíduos, mesmo não apresentando os desdobramentos da infecção crônica, estão aptos a transmitir o vírus (QUILLEN *et al* 1998).

Com base em reconstruções filogenéticas do material genético viral (DNA), foi possível identificar três grupos principais de vírus circulante (M,N,O). No HIV-1, o grupo M é o mais predominante e, relacionado a ele, foram encontrados outros subgrupos ou subtipos (A–D, F–H, J e K). Essa classificação exclui o subtipo E, pois

se descobriu que não se tratava de uma nova variante, mas de uma isoforma do subtipo A recombinante (TAYLOR *et al.*, 2008; GERETTI, 2006).

As constantes e elevadas taxas de recombinações durante o processo de formação de novas partículas virais conferem ao HIV uma considerável variabilidade genética. Esse fator é considerado de grande importância, porquanto sua frequente ocorrência é a principal responsável pela dificuldade de desenvolvimento de vacinas, como também favorece o aparecimento de eventos de resistência ao tratamento com medicamentos antirretrovirais (TAYLOR *et al.*, 2008; MORGADO; GUIMARÃES; GALVÃO-CASTRO, 2002).

2.2 A infecção pelo vírus HIV

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças Americano (CDC) publicaram duas tipologias distintas que definem os estágios conceituais da infecção pelo HIV (CDC, 2008; WHO, 2007b). Embora existam essas duas formas de estadiamento mais precisas e mais complexas, usualmente se subdivide a infecção pelo vírus HIV em quatro principais estágios clínicos: 1) infecção primária; 2) fase assintomática ou de latência; 3) fase sintomática inicial e; 4) Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Após o diagnóstico inicial de infecção pelo HIV, a mensuração dos níveis de linfócitos CD4+ é um dos principais métodos para o acompanhamento da evolução clínica. Permite, ainda, diagnosticar o quadro da imunodeficiência, auxilia na estimativa do prognóstico evolutivo da infecção e é um dos critérios utilizados para a definição do momento mais adequado para o início da terapia antirretroviral (BRASIL, 2009a).

A primeira fase da infecção é caracterizada pela presença de sintomas inespecíficos e que, não raramente, podem ser confundidos com os da gripe comum, causada pela infecção pelo vírus *Influenza*. A linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, no entanto, são de ocorrência mais duradoura do que nos casos de gripe e podem, aliadas a outros sintomas mais específicos, auxiliar no diagnóstico diferencial (WHO, 2007).

O período assintomático ou período de incubação é o estágio seguinte à infecção e, normalmente, é marcado pela ausência de sintomas clínicos. Em alguns

casos, contudo, sinais mínimos podem ser experimentados pelo indivíduo infectado. Nesse estadiamento é observada intensa proliferação viral e discreto aumento nos níveis de linfócitos CD4+. O equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imune é evidente e, ainda que possa perdurar indefinidamente, o tempo médio de duração estimado é de 10 anos (BACCHETTI; MOSS, 1989).

No decorrer da progressão da infecção ocorre a hiperativação imunológica crônica. Nessa condição, são observados sintomas provenientes da ativação de linfócitos do tipo T CD4+ e CD8+ e, nesse momento, o sistema imune passa a operar em estado pró-inflamatório. O evento é capaz de se desenvolver independentemente da elevação da carga viral e pode ser considerado um preditor da progressão para a síndrome da imunodeficiência. Várias hipóteses foram levantadas com relação aos fatores causais desse processo, porém sabe-se que a circulação em altas concentrações de lipopolissacarídeos bacterianos e virais é capaz de estimular a resposta imunológica, sendo os maiores responsáveis pelo desencadeamento do processo de resposta imune exacerbada (CAO *et al.*, 2009; APPAY; SAUCE, 2008).

O aumento da resposta imune, na infecção pelo HIV, possui consequências negativas, ao contrário do que é normalmente esperado quando se toma como base outros tipos de infecções. É observado, após a ativação de células de defesa, o aumento na replicação viral e do número de mortes programadas de linfócitos T CD4+, além de baixa capacidade de regeneração do sistema imunológico (APPAY; SAUCE, 2008).

Em seu último estágio de evolução, a infecção pelo HIV é marcada pela síndrome da imunodeficiência. Essa está diretamente relacionada a baixos títulos de linfócitos T CD4+ (< 200 células/mm³) e altos títulos de material genético do HIV em circulação no plasma. Nesse estágio, as doenças oportunistas passam a ser as principais causas de morbidade e mortalidade. Somado a isso, o vírus pode ainda desencadear inúmeras complicações em razão da intensa resposta inflamatória contra sua presença. Dentre as mais importantes manifestações não infecciosas, destacam-se a miocardiopatia, a nefropatia e a neuropatia (MORONI; ANTINORI, 2003).

3 A COINFECÇÃO ENTRE O VHC E O HIV

As mudanças significativas relacionadas aos protocolos de tratamento e as inovações no campo da prevenção e do manejo do portador do HIV foram as grandes responsáveis pela mudança do perfil epidemiológico da doença. Se antes doenças oportunistas com baixa prevalência na população geral eram as que mais acometiam esses indivíduos, na última década, a grande preocupação dos gestores de saúde tem se voltado às hepatopatias e, em especial, àquelas relacionadas à coinfeções com as hepatites virais (SHERMAN *et al*, 2002)

Em todo o mundo, os portadores da coinfeção pelos vírus da hepatite C (VHC) e HIV somam entre 5 e 10 milhões, sendo a prevalência mais alta nas áreas com predominância de usuários de drogas injetáveis (RIDER; LIU, 2012; ALTER, 2006). A prevalência de coinfeção entre o HIV e o VHC, nos EUA e na Europa, esteja compreendida na faixa de 16% a 30% (EYSTER *et al*, 1993; SHERMAN *et al*, 2002; ROCKSTROH *et al*, 2005).

Os grupos que apresentam maior risco são: indivíduos infectados pela via parenteral por meio do compartilhamento de agulhas para uso de drogas injetáveis, aqueles que praticam sexo desprotegido e homossexuais masculinos, sobretudo aqueles que apresentam doença genital concomitante. O principal fator causal para as altas taxas de coinfeção é o compartilhamento, por ambos os vírus, da maioria das vias de transmissão. (VAN DE LAAR *et al*, 2007; DIONNE-ODOM, 2009).

O grupo de risco mais comumente encontrado são os usuários de drogas injetáveis (UDIs), que podem apresentar prevalência entre 50% e 90% (CDC, 2005). Estima-se, ainda, que mais da metade das pessoas que vivem com HIV/Aids são também portadoras de Hepatite C (BUXTON *et al.*, 2010).

No cenário nacional, a frequência também é alta para os casos de compartilhamento de seringas por UDIs, mas foram as transfusões de sangue e de hemoderivados os maiores contribuintes para coinfeção nos anos anteriores a 1992 (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; SILVA; BARONE, 2006). Em Minas Gerais, foi encontrada prevalência de 10% de coinfeção, enquanto em Botucatu a frequência de coinfeção foi de 14% e, no Amazonas, de 5% (BRAGA *et al.*, 2006; CORVINO *et al.*, 2007; RODRIGUES, 2008).

Homossexuais masculinos também apresentam altas taxas de coinfeção e, normalmente, recebem o primeiro diagnóstico referente à infecção pelo HIV. No

mundo, a taxa de reinfecção pelo VHC, neste grupo, é alta. Em Amsterdã encontrou-se uma taxa de 33% de incidência cumulativa de reinfecção pelos genótipos 1 e 4 no período de dois anos (LAMBERS *et al.*, 2011).

Conquanto haja inúmeros dados sobre a coinfeção, ainda é muito difícil precisar o número global de pessoas portadoras de ambos os vírus. As estimativas assumem ampla variação entre continentes, países e até entre diferentes regiões de um mesmo país. Ainda que as estimativas pareçam alarmantes, é provável que algumas possam estar subestimadas, seja em virtude do perfil epidemiológico, seja por outros fatores, como o teste para o diagnóstico do VHC, que apresenta resultado falso negativo nos indivíduos em condição de imunossupressão causada pelo HIV (TOVO *et al.*, 2006; THIO *et al.*, 2000; QUARANTA *et al.*, 1994).

A mensuração da carga viral pelo método PCR pode ser uma alternativa ao ensaio imunoenzimático (ELISA), já que este, quando a infecção pelo VHC é recente, pode gerar resultados falsos negativos. O método pode ser indicado quando, após exames de rotina, for observada elevação nos níveis de transaminases hepáticas em indivíduos portadores do HIV e classificados no grupo de risco para coinfeção. Independentemente da soroconversão e do aparecimento de anticorpos, os danos hepáticos já podem ser verificados, em média, três meses após a infecção inicial pelo VHC. Durante esse período, cerca de 80% dos indivíduos apresentam alteração que pode chegar a títulos cinco vezes maiores do que observado em indivíduos sadios (BOESECKE; VOGEL 2011; THOMSON *et al.*, 2009).

A coinfeção gera no indivíduo significativo decréscimo na qualidade de vida e na expectativa de vida. A incidência de cirrose é quase onze vezes maior naqueles também infectados pelo HIV, e o desenvolvimento de hepatocarcinoma é cinco vezes mais frequente. Ainda é importante destacar que esses desfechos ocorrem independentemente da idade e de outros fatores que normalmente contribuem para aumentar a velocidade de progressão da doença hepática (GIORDANO *et al.*, 2004).

O risco de morte associado à progressão da doença hepática foi avaliado por outro estudo, prospectivo, que acompanhou por duas décadas quatro grupos distintos de indivíduos: 1) VHC positivos; 2) coinfectados HIV/VHC; 3) monoinfectados por HIV e; 4) grupo controle, não infectado por nenhum vírus. A mortalidade foi duas vezes maior para o grupo coinfectado, e o risco manteve-se semelhante naqueles analisados antes e depois da introdução dos antirretrovirais de

alta atividade para o tratamento do HIV. Os resultados ainda permitem concluir que a mortalidade nos indivíduos coinfectados está mais relacionada às complicações decorrentes da hepatite C do que ao desenvolvimento de complicações ligadas à síndrome (SMIT et al, 2008).

Na Espanha, o acompanhamento de 104 indivíduos portadores de complicações inerentes aos estágios finais da doença hepática identificou altas taxas de mortalidade. Constatou-se que a probabilidade de morrer após um, dois ou três anos da primeira descompensação variou entre 43% a 70%. O risco de morte foi mais associado à infecção pelo vírus HIV não controlada e representada por níveis detectáveis do RNA viral e classificação elevada no escore Meld². Além disso, a presença de ascite ou hepatocarcinoma celular estiveram relacionadas à baixa expectativa de sobrevida³ (MURILLAS *et al.*, 2009).

A resistência à insulina é uma complicação que pode ocorrer em pacientes monoinfectados pelo VHC, mas ocorre com maior frequência e gravidade nos indivíduos coinfectados HIV/VHC. A proteína do capsídeo (core) do VHC promove a degradação das proteínas estruturais receptoras de insulina e, nos indivíduos coinfectados, atua de forma conjunta com a síndrome metabólica causada pelos antirretrovirais. Nesses pacientes, observa-se aumento do dano hepático bem como diminuição da eliminação de partículas virais no curto prazo e no longo prazo (ESLAM;LOPEZ-CORTES;ROMERO-GOMEZ., 2011).

3.1 Tratamento de indivíduos coinfectados VHC/HIV

O tratamento contra o VHC em pacientes coinfectados com o HIV é baseado na utilização de interferon alfa peguilado, que está disponível em duas apresentações, alfa 2a e alfa 2b. É preconizado seu uso de forma combinada ao fármaco Ribavirina em doses escalonadas por faixa de peso com vistas a aumentar as taxas de resposta viral (BRASIL, 2011b). O uso do interferon no tratamento da coinfecção confere possibilidade de erradicação do VHC após 48 ou 72 semanas de terapia e manutenção do *status* imune do indivíduo coinfectado devido aos seus

2 Escore Meld. Escala desenvolvida por Malinchoc e colaboradores, (2000) que avalia o grau de gravidade da doença hepática e que pode ser útil na predição da sobrevida para indivíduos com hepatopatia terminal.

3 A grande limitação do estudo foi disponibilizar o genótipo do VHC em apenas 12% dos pacientes, o que limita a interpretação quanto à influência dos diferentes subtipos do vírus na velocidade e intensidade da progressão da doença hepática em pacientes coinfectados

efeitos imunomoduladores e à sua capacidade adicional de diminuir a carga viral do HIV (TAVEL *et al.*, 2010).

Apesar das vantagens apresentadas com relação à utilização do interferon associado à Ribavirina e da HAART⁴, um dos maiores desafios no tratamento de indivíduos coinfectados é lidar com os efeitos colaterais que podem surgir em razão da exposição a qualquer uma das terapias. As taxas de resposta ao tratamento contra o VHC são baixas e o percentual de abandono do tratamento pode ser superior a 50%. A interrupção da terapia antiviral pode ocorrer em função de inúmeras complicações, porém a toxicidade hematológica e os sintomas semelhantes ao da gripe são as reações adversas mais encontradas (CARGNEL, 2005).

A eficácia da terapia combinada entre interferon peguilado e Ribavirina em coinfectados é dependente de inúmeros fatores. Apesar disso, tem-se dado destaque à influencia do genótipo originário da infecção pelo VHC nas taxas de resposta viral. Portadores dos genótipos 1 e 4, frequentemente apresentam altas taxas de descompensação e respostas virais sustentadas, que podem chegar a ser até duas vezes menor do que aquelas encontradas no tratamento de indivíduos portadores dos genótipos 2 e 3. O período de tratamento mais extenso, necessário para portadores dos genótipos 1 e 4, está relacionado a maiores riscos de desenvolvimento de reações adversas, como astenia, anorexia e depressão (NÚÑES *et al.*, 2007).

O sucesso terapêutico no tratamento contra o VHC depende do genótipo gerador da infecção. Porém, outros fatores intrínsecos ao hospedeiro podem permitir o decréscimo na carga viral ou mesmo a eliminação total do VHC em poucas semanas da administração da terapia. Considerando essas questões, têm sido fundamental caracterizar os diversos tipos de indivíduos, conforme a capacidade de resposta viral no início do tratamento e, assim, tentar encontrar os possíveis fatores preditores da resposta viral sustentada.

Análise retrospectiva apontou que aproximadamente 90% dos indivíduos que obtiveram resposta virológica na quarta semana de tratamento, denominados no estudo como respondedores rápidos, também alcançaram a erradicação sustentada do vírus. Por sua vez, resultados mais modestos foram encontrados naqueles que

4 HAART. Terapia Antirretroviral Altamente Ativa, Combinação de drogas utilizada no combate e controle da replicação do HIV composta pela associação de, pelo menos, três fármacos antirretrovirais.

apresentaram exames negativos para carga viral do VHC na 12ª semana de terapia (56%)⁵ (RODRIGUEZ-TORRES *et al.*, 2010).

A escolha do tratamento prioritário para indivíduos coinfectados VHC/HIV depende principalmente do status imunológico do paciente. A avaliação é realizada mediante os achados dos exames de contagem de linfócitos CD4+. Quando o indivíduo apresenta quadro de linfocitopenia, ou seja, baixa contagem de linfócitos, recomenda-se iniciar ou continuar a terapia medicamentosa contra o HIV. Essa conduta visa alcançar recuperação da resposta imunológica antes que seja iniciada a terapia em resposta à hepatite C (BRASIL, 2007).

Quando os indivíduos coinfectados VHC/HIV apresentam níveis de linfócitos CD4+ maiores do que 200 células/mm³, são considerados imunocompetentes e aptos a iniciar o tratamento com interferon associado à ribavirina. Nesses casos, a recomendação é de inversão na ordem do tratamento com o objetivo de estagnar prioritariamente a progressão da doença hepática e a replicação do VHC (BRASIL, 2007).

Mesmo havendo protocolos de tratamento bem delineados no Brasil e no mundo para o tratamento da coinfeção, observa-se, comumente, baixas taxas de resposta viral durante o tratamento e no fim dele. Altas taxas de reativação da infecção crônica pelo VHC são notadas quando se comparam pacientes coinfectados com mono infectados. Isso ocorre em razão da menor incidência de resposta viral sustentada – representada pela ausência de carga viral em exames laboratoriais após seis meses de tratamento contra o VHC (SORIANO *et al* 1995).

A resposta celular ao uso do interferon resulta de suas elevadas concentrações plasmáticas, que acabam por estimular expressões de genes específicos, aumentando, assim, a responsividade celular a esse fármaco. Acredita-se que indivíduos mais suscetíveis ao interferon apresentam maior expressão desses genes e respondem melhor e mais rápido à terapia farmacológica. Apesar disso, o nível de conhecimento atual ainda não permite traçar uma correlação direta entre raça, sexo e outras variáveis demográficas e maior resposta celular, o que inviabiliza qualquer predição de resposta anterior ao início do tratamento (TAYLOR *et al*, 2007).

⁵ Além dessa, evidências anteriores já indicavam a possibilidade de haver associação positiva entre velocidade de resposta viral e aumento das probabilidades de resposta ao fim do tratamento e resposta viral sustentada (AKUTA *et al.*, 2007).

Recentemente, uma nova abordagem terapêutica foi testada, de forma a examinar se o aumento da dose de interferon nas primeiras semanas de tratamento poderia alterar a expressão de genes estimulados pelo interferon e, em consequência, alcançar maior capacidade de resposta imunológica ao VHC. Para isso, foi testada a administração de duas doses semanais da terapia durante as primeiras quatro semanas, o que corresponde ao dobro da dose usualmente utilizada. Essa estratégia possibilitou o aumento nas respostas virais precoces e sustentadas em 19% e 7% respectivamente. Apesar de a evidência ser relativa a um estudo que experimentou número de indivíduos estatisticamente pouco significativo, os resultados pode servir como indicativo de que revisões nas condutas terapêuticas atuais podem ajudar a diminuir a taxa de recidiva pós-tratamento (MURPHY *et al.*, 2011).

3.2 Qualidade de vida dos pacientes coinfectados

O termo "qualidade de vida" é polissêmico, abrangente e multidimensional. Envolve os domínios físico, psicológico, social, ambiental e espiritual. Embora não haja uma única definição para o termo, a significação mais utilizada e aceita é a da OMS, que a define qualidade de vida como: a percepção do indivíduo de sua posição na vida, com base no contexto cultural e no sistema de valores nos quais está inserido, considerando ainda, seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (WHOQOL GROUP, 1998).

No intuito de capturar percepções individuais, instrumentos psicométricos genéricos e específicos foram desenvolvidos de forma a possibilitar estabelecer uma proximidade entre as percepções dos infectados pelo HIV e a qualidade de vida autorrelatada.

Foi identificado que indivíduos infectados pelo HIV podem experimentar decréscimo na qualidade de vida mesmo quando não são submetidos a nenhum episódio de imunodepressão. Pacientes que fazem uso da terapia antirretroviral para o controle da imunodeficiência, normalmente estão sujeitos a sofrimento decorrente dos efeitos adversos relacionados às características farmacodinâmicas e farmacocinéticas das drogas utilizadas (BURGOYNE; TAN, 2008). No caso dos indivíduos virgens de tratamento, em contrapartida, as questões relacionadas aos

aspectos psicossociais da doença são os principais motivos da redução da qualidade de vida (ANDRINOPOULOS *et al.*, 2011).

Para a monoinfecção pelo VHC, diferentemente do que acontece na infecção pelo HIV, por mais que pesem questões sociais, os fatores físicos parecem ser os mais evidentes responsáveis pela diminuição da qualidade dos indivíduos portadores da Hepatite C (HSU *et al.*, 2012). Por esse motivo, instrumentos específicos desenvolvidos para a valoração da qualidade das infecções isoladas pelo HIV e pelo VHC podem não apresentar nível de precisão satisfatório em indivíduos coinfectados por não abarcarem a gama de aspectos relacionados ao somatório dos sentimentos e percepções causadas pela coinfecção.

Desde o surgimento do interferon e ribavirina, foram desenvolvidos inúmeros protocolos e recomendações terapêuticas, que estabeleceram extensas regras e condutas a serem seguidas com o objetivo de maximizar a eficácia do tratamento tanto para indivíduos monoinfectados VHC como para coinfectados VHC/HIV. Porém, não pode ser verificada a mesma preocupação quanto à avaliação da qualidade de vida dos indivíduos coinfectados devido à escassez de informações e estudos no tema (BRAITSTEIN *et al.*, 2005; SULKOWSKI *et al.*, 2005; FLEMING *et al.*, 2004). Dessa forma, emerge a necessidade de não somente aprimorar o conhecimento dos fatores que interferem na resposta viral a fim de estabelecer condutas terapêuticas mais eficazes, como também avançar no entendimento do nível de qualidade de vida e de sofrimento experimentados pelos pacientes coinfectados.

4 TECNOLOGIAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA HEPATITE C

Os interferons são proteínas pertencentes à classe das citocinas produzidas de forma endógena por células do sistema imunológico. Os pertencentes ao tipo I são subdivididos em interferon alfa e interferon beta e estão envolvidos em inúmeros eventos fisiológicos relacionados com a homeostasia de diversos tecidos. Atualmente, o grande interesse na utilização dos interferons alfa gira, prioritariamente, em torno de suas atividades antitumorais e antivirais. A sua circulação corpórea parece se dar independentemente da presença de patógenos e acredita-se que esse fator seja importante para a elevação imediata dos níveis séricos em caso de infecção ou estímulo imunológico (TANIGUCHI; TAKAOKA, 2001; COHEN; COHEN, 1996).

4.1 Alfa interferon convencional, Alfa Interferon peguilado e ribavirina

O alfa Interferon, foi aprovado para uso terapêutico em muitos países a partir de 1986 e possui inúmeras indicações clínicas, dentre as quais a terapia antiviral, antitumoral, imunomoduladora, diferindo nas variadas apresentações, somente na posologia e no tempo de tratamento (PESTKA; KRAUSE; WALTER, 2004; BAILON *et al.*, 2001). Algumas preparações farmacotécnicas foram testadas a fim de aumentar a meia vida plasmática. As modificações estruturais visaram melhorar o perfil farmacocinético, ao aumentar a retenção de moléculas no local de aplicação (EPPSTEIN; STEWART, 1982).

A única estratégia que apresentou melhoramento farmacocinético substancial foi a conjugação do interferon com moléculas de polietilenoglicol, que conferiu às estruturas-base dos interferons alfa 2a ou 2b ganhos em estabilidade físico-química e térmica, tempos de absorção e de meia vida plasmática prolongados.(HARRIS; CHESS, 2003; ROBERTS; BENTLEY; HARRIS, 2002;).

Ao contrário do interferon convencional, o congênere peguilado provoca ainda menor resposta do hospedeiro contra a molécula (imunogenicidade). Adicionalmente, apresenta menor grau de efeitos colaterais, o que se acredita ser em consequência as altas concentrações sanguíneas, que, no caso dos interferons convencionais, podem estar intimamente relacionados à liberação imediata do local de aplicação (REDDY; MODI; PEDDER, 2002).

O aumento da pressão antiviral é outro ponto de destaque no sucesso terapêutico, em que o interferon peguilado se mostra superior ao convencional. Isso é possível devido à manutenção da concentração plasmática, o que evita a flutuação dos níveis plasmáticos dessa citocina (REDDY; MODI; PEDDER, 2002). O Interferon alfa 2-b peguilado apresenta-se em estrutura de cadeia linear e peso molecular de 12 kilodaltons e diferencia-se, expressivamente, do ponto de vista da meia vida plasmática (40h), do seu precursor direto, o Interferon 2-b, que possui meia vida de 7 a 9 horas. O Peguinterferon alfa 2-a apresenta peso molecular maior (40 kilodaltons) e estrutura de cadeia ramificada, além de diferir largamente dos outros interferons por apresentar meia vida plasmática muito superior, de 72 a 96 horas (LUXON *et al.*, 2002).

A autorização para a comercialização do primeiro interferon peguilado foi concedida, na União Europeia, em 2000, para a apresentação alfa 2b. A licença de comercialização abrangeu o mercado dos quinze países-membros na época. Nos Estados Unidos, foi introduzido um ano depois, com a aprovação do órgão sanitário americano. Dois anos após, foi aprovada a comercialização do Peguinterferon alfa 2a simultaneamente nos E.U.A e União Europeia.

A ribavirina é o outro fármaco utilizado na terapia anti-VHC. É representante da classe dos análogos de nucleosídeos e possui largo espectro de ação, inibindo a replicação de vírus que possuem RNA ou DNA como material genético. Adicionalmente, pode ser utilizado em monoterapia em infecções do trato respiratório, como as causadas pelo vírus sincicial respiratório (RSV), muito prevalente em crianças menores de cinco anos (KOREN, 2003).

Seu mecanismo de ação ainda não está bem elucidado, mas acredita-se que a sua atividade esteja relacionada à depleção da síntese proteica que, como consequência, leva ao decréscimo na formação de novas partículas virais (CROTTY *et al.*, 2000). As formulações disponíveis de ribavirina são as soluções estéreis de uso injetável, soluções orais, cápsulas gelatinosas e pó para inalação, contudo apenas as duas últimas estão aprovadas para uso no Brasil (ANVISA, 2012; GONZÁLEZ-PERALTA *et al.*, 2005).

No Brasil, o Ministério da Saúde distribui, desde 1999, combinações desses medicamentos através das Secretarias de Saúde estaduais, envolvendo um significativo consumo de recursos para o SUS. Em 21 de junho de 2000, foi

publicado o primeiro protocolo nacional, traçando as diretrizes para o tratamento da hepatite C crônica e coinfeções no Brasil (BRASIL, 2000).

Em sequência, a Portaria SAS/MS nº 863, de 4 de novembro de 2002 foi a responsável pela aprovação do segundo protocolo clínico e das diretrizes terapêuticas que contém indicações quanto a uso, esquemas terapêuticos, critérios de inclusão e exclusão para o tratamento, dosagem e posologia, duração do tratamento, monitoramento da terapêutica e critérios de interrupção e inclusão do interferon peguilado (BRASIL, 2002).

Atualmente, a Portaria SVS/MS nº 221, de 13 de julho de 2011 é a norma legal que rege o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral C (HVC) e coinfeções (BRASIL, 2011b).

4.2 Eficácia e segurança

A terapia de combate ao VHC, assim como qualquer outro tratamento farmacológico, não é isenta de efeitos colaterais. Pelo contrário, estudos controlados e relatos de casos apontam uma série de complicações que influenciam inclusive a aderência do indivíduo ao tratamento e, por consequência, no sucesso terapêutico (DUSHEIKO, 2003). Sabe-se que quanto mais extensa a terapia, maiores são as chances de desenvolvimento de efeitos colaterais. Nesse sentido, indivíduos infectados pelos genótipos 1 e 4, os quais necessitam utilizar o peguinterferon associado a ribavirina por pelo menos 48 semanas são os que apresentam maiores taxas de abandono (MANNIS; WEDEMEYER; CORNBERG, 2006)

Os efeitos colaterais mais descritos na literatura especializada dizem respeito a distúrbios hematológicos. Desses, destaque têm sido dado à neutropenia, trombocitopenia e anemia hemolítica causadas pelo uso da ribavirina, o que é motivo frequente de redução de dose (ONG; YOUNOSSI, 2004). São comuns nas primeiras administrações mialgias, artralguas e febre. Distúrbios neurológicos, como irritabilidade e depressão, que, embora sem um mecanismo definido para suas ocorrências, são frequentemente relatados (DUSHEIKO, 2003).

Atualmente, terapia com interferon e Ribavirina é o tratamento padrão com vistas à erradicação do VHC, apesar de apresentar limitações com relação à eficácia e à segurança. Indivíduos portadores da hepatite C que não são submetidos ao tratamento farmacológico possuem chances remotas de cura espontânea. Na fase

aguda, somente cerca de 15% conseguem eliminar o vírus, enquanto na fase crônica, a resolução espontânea da infecção é extremamente rara (YOKOSUKA, 1999; ALTER, 1992)⁶.

Em comparação direta, foram avaliadas as eficácias do Alfapeguinterferon 2a e do Alfapeguinterferon 2b. Os resultados demonstraram que ambos alcançam taxas semelhantes de resposta viral sustentada (MCHUTCHISON, 2009). As duas apresentações comerciais do interferon peguillado também já foram analisadas com relação ao retratamento de portadores do genótipo 1, e também nesse caso os resultados mostram equivalência terapêutica das duas tecnologias (SCOTTO *et al.*, 2008).

Os resultados dos estudos conduzidos relativos à segurança e eficácia do tratamento com interferons e Ribavirina nos indivíduos coinfectados HIV/HCV assumem ampla variação. Isso acontece de forma mais pronunciada quando são confrontados com os dos estudos de desenho semelhante, mas direcionados a indivíduos mono infectados. Características da população do estudo, como percentual elevado de indivíduos com altos níveis de material genético do VHC e do HIV, presença de cirrose, baixos níveis de linfócitos CD4+ e uso de terapia antirretroviral no momento do estudo, são fatores que ajudam a diminuir a eficácia do tratamento.

Assim como nos indivíduos portadores somente do VHC, os indivíduos coinfectados possuem menores taxas de eliminação viral e de resposta viral sustentada quando são infectados pelo genótipo 1. Enquanto cerca de 70% dos portadores dos genótipos 2 e 3 alcançam resposta viral sustentada após obterem a negatificação plasmática do HCV-RNA ao fim do tratamento de 24 semanas, os infectados pelo genótipo 1 apresentam taxas de resposta viral sustentada inferiores a 50%, mesmo ao permanecerem em tratamento pelo dobro do prazo (CHUNG *et al.*, 2012; MORENO *et al.*, 2004).

⁶ Na última década, fármacos antivirais diretos como o Boceprevir e Telaprevir, ambos da classe dos inibidores da enzima protease, mostraram eficácia potencial para se juntarem aos interferons alfa peguillados e ribavirina no tratamento do genótipo 1 da hepatite C. A terapia tripla permite alcançar taxas de resposta viral sustentada superiores a 70%, dependendo do regime de tratamento e do genótipo originário da infecção. Entretanto, incertezas relacionadas ao tempo ideal para o tratamento, aos efeitos colaterais adicionais e à possibilidade de aparecimento de resistência viral têm feito com que não haja, até o momento, o uso extensivo dessas tecnologias (KWO *et al.*, 2010; KUNTZEN *et al.*, 2008).

Ademais, portadores da coinfeção VHC/HIV experimentam efeitos colaterais associados à própria terapia antirretroviral de combate ao vírus HIV. Essa tem sido associada a grandes efeitos colaterais tais, como lipodistrofia, pancreatite, perda de peso e neuropatias, que impactam não somente na qualidade de vida do indivíduo, quando considerado o estado de saúde, mas também na autoestima e na percepção da autoimagem (FERNANDES *et al.*, 2007).

As complicações da terapia antirretroviral estão relacionadas, sobretudo, ao mecanismo de ação dos fármacos da classe dos análogos nucleosídeos. Essa questão se torna importante quando se trata de coinfectados. A Ribavirina, fármaco pertencente a essa mesma classe farmacológica, possui uso recomendável no tratamento da hepatite C devido à sua ação sinérgica ao peguinterferon, o que se traduz em maiores chances de obtenção da remissão da infecção viral. Apesar disso, seu uso associado à zidovudina, tenofovir e a outros antirretrovirais produz o aumento da intensidade e da probabilidade de ocorrência de efeitos colaterais em indivíduos simultaneamente infectados pelo HIV. (FLEISCHER; BOXWELL; SHERMAN, 2004; LAFEUILLADE; HITTINGER; CHADAPAUD, 2001).

4.3 Desfechos clínicos esperados durante e após o tratamento farmacológico

A terapia com base na combinação de interferon peguilado associado à ribavirina, apesar de não apresentar resultados para todos os indivíduos tratados, ainda é a melhor opção para promover a remissão da infecção. Além dos notórios benefícios, riscos relacionados à ocorrência de efeitos adversos estão presentes e podem influenciar na decisão do indivíduo permanecer ou descontinuar tratamento.

Inúmeros critérios têm sido estabelecidos para que indivíduos portadores da coinfeção VHC/HIV interrompam ou não o tratamento farmacológico. O primeiro critério avaliado é a capacidade de o indivíduo apresentar, após 12 semanas de tratamento, redução superior ou ao menos igual a 2 log da concentração viral aferida antes do início do tratamento. O indivíduo que, após três meses do uso de interferon peguilado associado à ribavirina, consegue negatizar a carga viral, é denominado “respondedor precoce”. Por outro lado, aqueles que conseguem somente a diminuição da carga viral a níveis iguais ou superiores a 2 log da concentração inicial e negatização na 24^a semana, são designados “respondedores virológicos lentos”.

O conceito de resposta viral precoce sustenta-se no pressuposto de que os indivíduos que conseguem obter decréscimos significativos nos valores de vírus circulante após doze semanas de terapia, são aqueles que possuem maiores probabilidade de erradicar o vírus até o fim do tratamento. Por esse motivo, uma boa parte dos protocolos recomenda a descontinuação da terapia para aqueles que não alcançam a resposta na 12^a semana de terapia. A extensão do tratamento para esses indivíduos pode significar exposição desnecessária a efeitos adversos e aumentos injustificáveis nos custos (BRASIL, 2011b; GHANY *et al.*, 2009).

Passadas as fase iniciais da terapia o foco se volta para a avaliação da resposta ao fim do tratamento, a qual está relacionada com valores de carga viral abaixo do limite de detecção inferior do método de quantificação do RNA viral pela técnica RT-PCR, o que teoricamente indica a inexistência do vírus. Nesse momento, indivíduos que apresentam resultados negativos para a circulação do VHC experimentam normalização dos níveis de transaminases e estagnação do processo inflamatório hepático (LEE *et al.*, 2003).

O limite inferior de detecção do método PCR para a quantificação da carga viral oscila entre 50 UI/mL e 100 UI/mL e suscita, *a priori*, a eliminação viral (SHAHZAMANI *et al.*, 2011). De fato, embora alguns indivíduos obtenham a indicação de resposta viral no fim do tratamento, podem não ter conseguido eliminar completamente o vírus, mas apenas atingido níveis de carga viral com valores inferiores aos detectáveis pelo método. Nesses casos, em nova investigação, realizada após seis meses do término do tratamento, esses indivíduos passam a apresentar resultados positivos.

Nesse sentido, a resposta viral sustentada (RVS) tem sido empregada na prática clínica como a maior evidência de remissão da infecção pelo VHC. São considerados respondentes aqueles indivíduos que apresentam carga viral negativa após seis meses do término do tratamento com interferons, com ou sem o uso da ribavirina (PEARLMAN; TRAUB, 2011). Ademais, além de a RVS apontar a remissão da infecção em nível sorológico, o alcance da resposta reduz a incidência de inúmeras complicações relativas ao curso natural da doença, como hepatocarcinoma celular e descompensação hepática (VIVIAN; SAAB, 2011). Indivíduos que alcançam a resposta viral sustentada, além de possuírem mais de 99% de chances de não apresentarem recidiva da infecção pelo VHC, experimentam

decréscimo nos marcadores sorológicos de agressão hepática e aumento na qualidade de vida (KIM *et al*, 2011).

No âmbito do SUS, os dois mais recentes protocolos de tratamento diferem, principalmente, quanto aos critérios de continuidade da terapia para os indivíduos coinfectados VHC/HIV após a avaliação de resposta viral na 12^a semana de tratamento. O protocolo vigente recomenda que indivíduos respondedores parciais devam ser tratados por mais vinte quatro semanas em relação ao prazo terapêutico padrão de 48 semanas (BRASIL, 2011b). Essa é uma das mais importantes mudanças trazidas pela diretriz atual, pois a anterior considerava que indivíduos que não apresentassem resultados de negatificação da carga viral do VHC após três meses de terapia, deveriam abandonar o tratamento independente de redução dos níveis virais circulantes (BRASIL, 2007).

5 JUSTIFICATIVA

A infecção pela Hepatite C por si só é responsável pela morbimortalidade de uma boa parcela da população brasileira. Em coinfeção com o HIV, pode levar indivíduos ao óbito em menos de uma década. Poucas inovações em relação a tecnologias de tratamento foram observadas nos últimos anos e, por isso, a busca pela conduta mais adequada para o diagnóstico e tratamento têm sido as principais iniciativas dos sistemas de saúde.

Diante da inexistência de estudos que comprovem as estratégias de não inclusão e de extensão do tratamento contra o VHC com base em interferon peguilado associado à ribavirina para indivíduos respondedores virológicos lentos coinfectados pelo HIV, pretende-se, com este estudo, contribuir para a diminuição da incerteza no que se refere ao custo-efetividade de aumentar a demanda por tratamento antiviral.

6 OBJETIVO

Esse trabalho teve como objetivo geral avaliar o custo-efetividade do tratamento contra o VHC em indivíduos portadores do genótipo 1, coinfectados com o HIV, virgens de tratamento antiviral, não cirróticos e imunologicamente estabilizados, submetidos às regras de tratamento antiviral estabelecidas pelas duas mais recentes diretrizes terapêuticas direcionadas ao atendimento pelo SUS.

Os objetivos específicos foram:

1. realizar revisão da literatura em relação aos aspectos virológicos, epidemiológicos, fisiopatológicos e prognósticos da infecção pelos vírus da hepatite C, HIV e da coinfeção;
2. revisar a literatura acerca das estimativas de evolução da história natural da infecção crônica pelo VHC, especialmente daquelas relacionadas a indivíduos coinfectados VHC/HIV;
3. coletar dados do custo de aquisição do Interferon peguilado alfa 2a, segundo a perspectiva do SUS;
4. revisar a literatura sobre os dados de eficácia para o Interferon peguilado alfa 2a, incluindo as diversas etapas do tratamento de indivíduos coinfectados pelo HIV e VHC e os dados de utilidade para cada estado de saúde que compõe o modelo de história natural da doença;
5. revisar a literatura a respeito dos estudos de avaliação econômica desenvolvidos para comparar protocolos de tratamento com base na utilização do interferon combinado com a ribavirina em indivíduos coinfectados VHC/HIV;
6. desenvolver um modelo matemático de simulação da história natural da hepatite C, adaptada às particularidades da coinfeção VHC/HIV e;
7. estimar os custos e as consequências do tratamento e não tratamento da hepatite C crônica em indivíduos simultaneamente infectados pelo HIV, por meio de uma análise de custo-efetividade.

7 MÉTODOS

7.1 Modelo matemático de simulação

Foi desenvolvido um modelo matemático de decisão que auxiliou na avaliação da relação entre o custo e a efetividade de dois esquemas terapêuticos para o tratamento da infecção pelo genótipo 1 do VHC em pacientes simultaneamente infectados pelo vírus HIV, baseados em duas recomendações distintas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b; BRASIL, 2007).

O modelo foi construído com base na transição entre diferentes estados de saúde relacionados ao conceito de cadeia do tipo Markov. Para tal, foi utilizado o *software* (TreeAge® Software Inc., Williamstown, Mass, versão 2009) para simular a história natural da infecção pelo HCV em pacientes coinfectados com o vírus do HIV, portadores do genótipo 1, não cirróticos e virgens de tratamento contra o VHC.

Cadeias de Markov são especialmente adequadas para avaliações de tecnologias em saúde, sobretudo para as que envolvem o tratamento de doenças crônicas. O arranjo por matrizes permite simular o desencadeamento natural da doença sem o tratamento e acompanhar as consequências e os custos associados à terapêutica, diagnóstico ou prevenção ao longo do tempo. Os modelos de Markov se caracterizam por operar com parâmetros ou variáveis fixas para cada escolha ou opção de ação, de forma semelhante a outros modelos determinísticos (BECK; PAUKER, 1983).

A estrutura da cadeia de Markov foi baseada em estados de saúde constantes nos sistemas de classificação do estadiamento da doença hepática Metavir e Child-Pugh. Esses foram escolhidos por serem as bases classificatórias para o estadiamento individual nas recomendações nacionais para o tratamento contra o VHC (BRASIL, 2011b).

O primeiro sistema classifica os estágios preliminares da doença hepática, e essa categorização organiza de forma crescente o grau e a extensão da fibrose: sem fibrose (F0), fibrose portal sem septos (F1), fibrose portal com poucos septos (F2), numerosos septos sem cirrose (F3) e (F4) cirrose (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

O critério Child-Pugh foi o sistema definidor dos estágios mais avançados da doença hepática: cirrose compensada, cirrose descompensada e hepatocarcinoma celular (BRASIL, 2011b). A fim de tornar o modelo mais próximo da realidade clínica, o estado correspondente à cirrose descompensada foi desmembrado em três estados de saúde: ascite, hemorragia por varizes e encefalopatia hepática.

O transplante hepático não foi considerado como uma das possibilidades de tratamento e, portanto, como estado de transição no modelo. Essa escolha foi feita com base em dois principais fatores: 1) Baixa experiência de realização do procedimento no nosso país, mesmo que não haja contraindicação absoluta de sua realização em pacientes portadores de HIV conforme a norma vigente e 2) Impossibilidade de estimar, com algum grau de precisão, que indivíduos, em estágios evoluídos da doença hepática, estariam imunologicamente e clinicamente aptos à realização do procedimento (BRASIL, 2009b; BRANDÃO; MARIANTE-NETO, 2005).

A morte decorrente do agravamento da hepatopatia, a morte por outras causas e o estado denominado “sem evidências” foram os estados finalísticos, ou seja, estados em que os indivíduos foram absorvidos e permaneceram até o fim da simulação. O número de estados de saúde utilizados no modelo, de acordo com as classificações Child-Pugh e Metavir, foram definidos conforme a disponibilidade de dados de probabilidade de suas ocorrências, da transição entre os estados de saúde e dos escores de utilidade. Foram eles: 1) hepatite moderada; 2) hepatite moderada pós-tratamento; 3) cirrose compensada; 4) encefalopatia hepática; 5) varizes esofagianas sangrantes 6) ascite e; 7) hepatocarcinoma celular. Os estágios denominados hepatite moderada e hepatite moderada pós-tratamento incluíram indivíduos com todos os graus de fibrose (F0, F1..F4).

7.2 Pressupostos

Considerando que os modelos de simulação da história natural da doença são, em sua maioria, simplificações da realidade, alguns pressupostos foram assumidos nessa análise do custo-efetividade:

1. A distribuição inicial da coorte se deu em 100% no estágio de hepatite moderada. Este primeiro estágio do desenvolvimento da doença hepática relacionou-se a baixas probabilidades de transição para estágios finais da doença hepática e morte.
2. Os indivíduos aptos ao tratamento contra o VHC foram aqueles que apresentaram contagem de linfócitos CD4+ maiores que 200 células/mm³ e virgens do tratamento contra o VHC.
3. A remissão da infecção pelo VHC foi fruto somente do tratamento bem sucedido com base no uso de interferon peguilado associado à ribavirina. Foram considerados sem evidência de infecção os casos em que houve indetectabilidade do material genético (RNA) do VHC logo após o período de acompanhamento (resposta viral sustentada (RVS)), quando utilizado o método de diagnóstico qualitativo baseado na reação em cadeia da polimerase – PCR.
4. A falta de RVS foi definida como: níveis detectáveis VHC-RNA no período de 24 semanas de acompanhamento após o término da terapia.
5. Os indivíduos coinfectados pelo VHC e HIV estiveram sujeitos somente às possibilidades de morte por doença hepática ou por outras causas, sendo esta última ponderada segundo faixa etária.
6. As dados de eficácia utilizados foram referentes ao tratamento dos indivíduos portadores da coinfeção VHC/HIV, sendo considerados apenas aqueles relacionados às respostas ao tratamento farmacológico por parte dos portadores do genótipo 1 da hepatite C crônica.

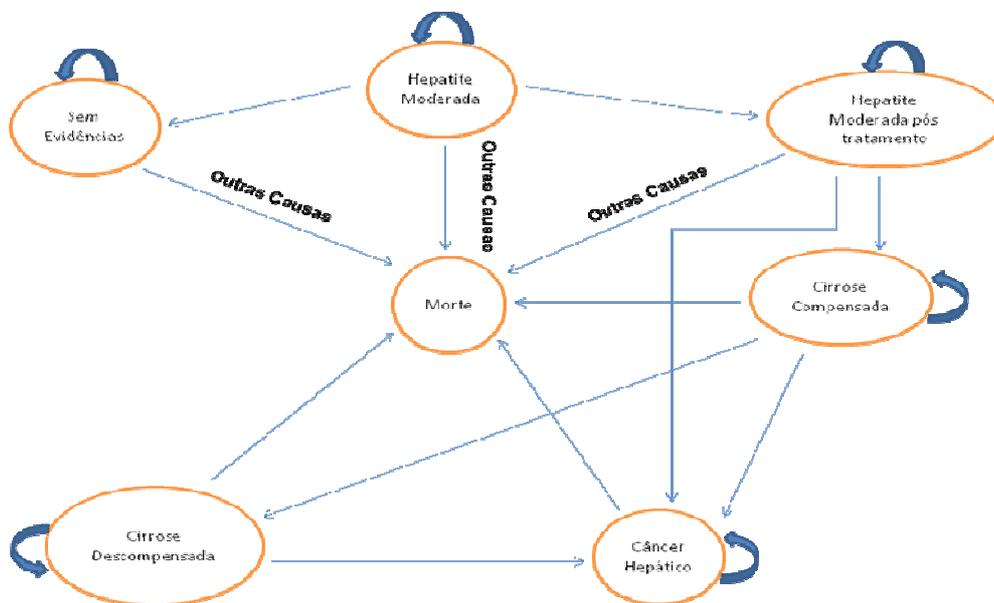


Figura 2 - Representação esquemática dos estados de saúde do modelo de simulação
 Fonte: Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfectados com VHC/HIV, 2012.

7.3 População sob investigação

A coorte simulada foi baseada em 1000 indivíduos do sexo masculino, maiores de 40 anos, portadores crônicos do genótipo 1 do vírus da hepatite C, coinfectados com o vírus HIV, não cirróticos, e virgens de tratamento com qualquer tipo de interferon e ribavirina.

7.4 Estratégias em comparação

Nesse trabalho, foram comparados dois esquemas terapêuticos: 1) Interferon peguilado alfa 2a em uso combinado com a Ribavirina na dose de 180 mcg, administrado uma vez por semana, por um período máximo de 48 semanas e 2) Interferon peguilado alfa 2a em uso combinado com a Ribavirina na dose de 180 mcg, administrado uma vez por semana, por um período de 48 semanas e em casos específicos, por até 72 semanas.

A comparação dos esquemas terapêuticos foi baseada nas recomendações do mais recente protocolo terapêutico para o tratamento contra o VHC em indivíduos coinfectados HIV/VHC e o seu congênere imediatamente anterior. O protocolo vigente estabelece tratamento para portadores da coinfeção HIV/VHC, por 48 semanas, para os que obtêm resposta viral precoce na 12^a semana de tratamento e extensão para 72 semanas somente para os que obtêm resposta viral parcial na 12^a semana e resposta viral tardia na 24^a semana (BRASIL, 2011b). A diretriz anterior estabelecia que respondedores precoces permaneçam em tratamento por, no máximo, 48 semanas e que abandonem a terapia indivíduos que obtenham apenas resposta parcial na 12^a semana ou aqueles que não apresentem resposta (BRASIL, 2007).

7.5 Perspectiva do estudo

O levantamento dos custos de aquisição dos medicamentos, dos procedimentos de diagnósticos, do acompanhamento, do tratamento das

complicações decorrentes da evolução da hepatite C, bem como as conclusões e recomendações acerca dos resultados do custo-efetividade foram regidos pela perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

7.6 Horizonte temporal

A coorte hipotética foi acompanhada no modelo de simulação ao longo de 30 anos. Esse prazo foi arbitrado para que, em algum grau, indivíduos que fossem não respondedores ao tratamento alcançassem os estados de saúde mais avançados, tendo em vista que o desenvolvimento desses ocorre normalmente num período superior a vinte anos (SOTO et al 1997).

7.7 Revisão da literatura

A revisão da literatura foi realizada de forma a levantar o estado atual do conhecimento sobre a epidemiologia, a virologia, a história natural da doença e os fatores de risco das infecções pelo HIV, VHC e da coinfeção. Foram levantados dados referentes aos parâmetros necessários à construção do modelo de simulação, a saber: dados de eficácia, probabilidades de progressão da doença hepática, probabilidade de morte em cada estado de saúde, dados de utilidade entre outros. Foram revisados estudos de avaliação econômica de forma a servirem de base para construção de um modelo coerente com evolução da hepatite C. Foi dada preferência a estudos voltados à comparação de tecnologias para o tratamento contra o VHC em indivíduos coinfectados pelo HIV.

Realizaram-se buscas com vistas a identificar estudos observacionais que avaliassem a evolução e as probabilidades de transição entre os estados da doença, estudos econômicos, assim como estudos experimentais que contivessem dados sobre a eficácia da tecnologia em avaliação e referentes às medidas de utilidade. A busca abrangeu estas bases de dados: Scielo; Science Direct; Pubmed; Periódicos Capes; Scopus e The Cochrane Library.

As seguintes palavras-chave e descritores com suas respectivas variações para o Português e Espanhol foram utilizados na busca: HIV, HCV, Hepatitis C, Interferon-alpha, Peginterferon, Ribavirin, Co-infection, Clinical Trial, Controlled Trial, Randomized, Treatment, Cost-Effectiveness Evaluation, Cost-Utility Evaluation.

Com a finalidade de aumentar a sensibilidade e a especificidade da busca, empregaram-se diversas combinações entre descritores e palavras-chave.

7.8 Seleção dos estudos de eficácia/efetividade

A seleção dos estudos buscou priorizar estudos referentes à compilação de resultados de ensaios clínicos controlados, randomizados e preferencialmente, procurou-se eleger, aqueles que expusessem o método para cegamento do uso da intervenção e do comparador. Para fazerem parte do rol de evidências, os ensaios clínicos deveriam possuir como principal característica serem direcionados à avaliação do tratamento de indivíduos não cirróticos, coinfectados VHC/HIV, virgens de tratamento contra o VHC e portadores do genótipo 1 da hepatite C. Esse critério foi estabelecido como forma de evitar incertezas na simulação, uma vez que pacientes previamente tratados e cirróticos frequentemente alcançam menores taxas de resposta ao tratamento (ZEUZEM, 2004). Na revisão selecionaram-se artigos nos quais o seguimento dos indivíduos foi realizado por período não inferior a seis meses após o término do tratamento farmacológico.

Os estudos incluídos foram os que possuíam dados relativos a tratamentos com Peguinterferon alfa 2a e Ribavirina pelo prazo de 48 semanas ou 72 semanas, de forma a fornecer dados em consonância com as recomendações dos dois mais recentes protocolos clínicos brasileiros para o tratamento da coinfeção (BRASIL, 2011b; BRASIL, 2007). Além disso, consideraram-se somente os estudos em que os indivíduos-alvo da intervenção com Interferon peguilado alfa 2a foram assintomáticos, caracterizados por contagem maior que 500 células por mm³ de linfócitos T-CD4+, assim como os que apresentaram níveis de CD4+ maior que 200 células por mm³, considerados imunologicamente estabilizados. O quadro 2 relaciona os estudos utilizados como fonte de dados de eficácia e suas respectivas características.

Autor/Ano	Tipologia do estudo	Tempo de tratamento	Número de participantes	Limitações identificadas
Chung, 2004	Estudo aberto, multicêntrico, randomizado, ativamente controlado	Somente 48 semanas	133	-
Torriane, 2004 (APRICOT STUDY)	Estudo multicêntrico, randomizado, ativamente controlado, com cegamento parcial (Uso da Ribavirina)	Somente 48 semanas	868	-
Fuster, 2006	Estudo aberto, multicêntrico, randomizado, ativamente controlado	48 e 72 semanas	110	Estudo com amostra de apenas 110 indivíduos, para compor dois grupos (48 e 72 semanas)
Sánchez-Tapias <i>et al.</i> , 2006	Estudo aberto, multicêntrico, randomizado, com grupos paralelos	48 e 72 semanas	510	-
Núñez <i>et al.</i> , 2007	Estudo aberto, multicêntrico, não randomizado	48 e 72 semanas	389	Não separa as RVSs encontradas nas análises para 48 semanas e 72 semanas. Não revela o percentual de indivíduos que obtiveram respostas completa ou lenta, estratificado por genótipos e não randomizados.

Quadro 2 - Características dos estudos de ensaio clínico utilizados na análise de custo-efetividade.

Fonte: Custo-efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfectados com VHC/HIV, 2012

Autor/Ano	Tipologia do estudo	Tempo de tratamento	Número de participantes	Limitações identificadas
Laguno <i>et al.</i> , 2009	Estudo aberto, multicêntrico, randomizado.	Somente 48 semanas	182	Não separa as análise dos genótipos 1 e 4. Não apresenta dados de ETR e exibe estimativas de RVP consideravelmente superiores aquelas encontradas em mono infectados
Nicot <i>et al.</i> , 2011	Estudo aberto, multicêntrico, não randomizado.	Somente 48 semanas	115	Análise de um número de coinfetados muito baixo (n= 27), igual a 23% da população do estudo e resultados para coinfetados sem estratificação por genótipo.
Chung, 2012	Estudo aberto, multicêntrico, randomizado, ativamente controlado	48 e 72 semanas	330	-

Quadro 2 - Características dos estudos de ensaio clínico utilizados na análise de custo-efetividade (conclusão).

Fonte: Custo-efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfetados com VHC/HIV, 2012

7.9 Seleção dos estudos de avaliação econômica

Buscaram-se, por meio de estudos de avaliação econômica, parâmetros que dessem subsídio à construção de um modelo compatível com a evolução da doença hepática provocada pelo genótipo 1 do VHC. Para tanto, foram levantadas, na literatura especializada e em outras fontes de dados, análises econômicas que comparassem preferencialmente tecnologias ou estratégias de tratamento para indivíduos coinfetados em âmbito nacional. Como forma de ampliar o conhecimento sobre a elaboração de modelos analíticos de decisão para o casos específico da hepatite C, foram selecionados outros trabalhos que não tivessem como objetivo principal a avaliação de condutas e tecnologias terapêuticas voltadas aos indivíduos coinfetados VHC/HIV. Os estudos de análise econômica utilizados como base para a construção do modelo para análise de decisão são apresentados no quadro 3.

Estudos de custo-efetividade que compararam tecnologias para o tratamento da Hepatite em coinfetados VHC/HIV							
Autor/Ano	Título	Veículo/Publicação	Método	Comparadores	Medida de efetividade	Perspectiva	Probabilidade de Transição entre os estados de saúde
Campos <i>et al.</i> , 2007	Cost-effectiveness of Treatment for Hepatitis C in an Urban Cohort Co-infected with HIV	American Journal of Medicine	Análise de custo-efetividade baseado em Markov	1) Interferon alfa-2a e Ribavirina; 2) monoterapia com Interferon peguilado alfa-2a e; 3) terapia combinada com Interferon peguilado alfa-2a e Ribavirina.	(YLS) anos de vidas salvos	Sociedade	Mensal
Hornberger <i>et al.</i> , 2006	Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in patients with HIV and hepatitis C virus co-infection	Journal of Clinical Virology	Análise de custo-utilidade baseado em Markov	1) Interferon alfa-2a e Ribavirina e; 2) Interferon peguilado alfa-2a e Ribavirina	QALY) anos de vida ajustados por qualidade	Sociedade	Não disponível
Kuehne <i>et al.</i> , 2002	Treatment for Hepatitis C Virus in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Clinical Benefits and Cost-effectiveness	Archives of Internal Medicine	Análise de custo-efetividade baseado em Markov	1) Interferon alfa em monoterapia por 48 semanas; 2) Interferon peguilado por 48 semanas; 3) terapia combinada com Interferon e Ribavirina por 24 semanas; 4) terapia combinada com Interferon e Ribavirina por 48 semanas e; 5) terapia combinada com Interferon peguilado e Ribavirina por 48 semanas	QALE - Expectativa de vida ajustada por qualidade	Sociedade	Anual

Quadro 3 - Características gerais dos estudos de avaliação econômica para hepatite C

Fonte: Custo efetividade do uso do Peginterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfetados com VHC/HIV, 2012.

Estudos de custo-efetividade que avaliaram o impacto das diferentes condutas terapêuticas em mono infectados							
Autor/Ano	Título	Veículo/Publicação	Método	Comparadores	Medida de efetividade	Perspectiva	Probabilidade de Transição entre os estados de saúde
Nakamura <i>et al.</i> , 2008	Economic impact of extended treatment with peginterferon a-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders	Journal of Viral Hepatitis	Análise de custo-efetividade de baseado em cadeias de Markov	1) tratamento por 48 semanas, excluindo os respondedores virológicos lentos e; 2) tratamento por 48 semanas, combinado com extensão do tratamento para 72 semanas para respondedores virológicos lentos	(QALY) anos de vida ajustados por qualidade	Não disponível	Anual
Fonseca <i>et al.</i> , 2012	Cost Effectiveness of retreatment of patients with chronic hepatitis C (CHC) who do not respond to peginterferon alpha and ribavirin for 48 weeks vs. peginterferon alpha and ribavirin for 72 weeks	Value In Health	Análise de custo-efetividade de baseado em cadeias de Markov	1) terapia com PeguInterferon mais Ribavirina por, 48 semanas, em indivíduos previamente tratados e; 2) terapia com Peguinterferon mais Ribavirina por 72 semanas em indivíduos previamente tratados	(QALY) anos de vida ajustados por qualidade	Sistema Único de Saúde	Anual

Quadro 3 - Características gerais dos estudos de avaliação econômica para hepatite C (continuação)

Fonte: Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfetados com VHC/HIV, 2012.

Estudos de custo-efetividade que avaliaram o impacto das diferentes condutas terapêuticas em mono infectados							
Autor/Ano	Título	Veículo/ Publicação	Método	Comparadores	Medida de efetividade	Perspectiva	Probabilidade de Transição entre os estados de saúde
Vianna <i>et al.</i> , 2012	Avaliação econômica do Interferon peguilado alfa 2a em combinação com a Ribavirina para o tratamento da infecção pelo genótipo 1 da hepatite crônica C: Comparação do tratamento por 48 semanas e terapia estendida	texto mimeo cedido pelo autor	Análise de custo-efetividade baseada em cadeias de Markov	1) tratamento por 48 semanas, excluindo os respondedores virológicos lentos; 2) tratamento por 48 semanas, combinado com extensão do tratamento para 72 semanas para os respondedores virológicos lentos	(QALY) anos de vida ajustados por qualidade	Sistema Único de Saúde	Anual

Quadro 3 - Características gerais dos estudos de avaliação econômica para hepatite C (conclusão)

Fonte: Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfectados com VHC/HIV, 2012.

7.10 Quantificação e custeio dos recursos

Para a identificação dos componentes dos custos, foram consultados especialistas que atuam no tratamento da hepatite C no âmbito do SUS, especialmente hepatologistas e gastroenterologistas, que estimaram, quando ausentes nos protocolos clínicos nacionais, os procedimentos realizados para cada uma das complicações decorrentes da evolução da hepatite C. A frequência anual para cada procedimento, foi adotada conforme a experiência clínica desses especialistas.

Após o conhecimento dos componentes de custo do tratamento das complicações associadas aos diversos estados de saúde, foram levantados os custos de cada procedimento por meio da consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS-SIGTAP (BRASIL, 2012b).

O preço dos medicamentos interferon peguilado e Ribavirina foram obtidos preferencialmente, dos registros de licitações públicas, como forma de ser o mais fidedigno possível ao custo real de obtenção desses pelo SUS. Para atingir tal objetivo, foi realizada busca no Banco de Preços em Saúde (BPS), mantido no portal do Ministério da Saúde e no portal Compras Net referente ao registro de compras e tomadas de preços realizados por inúmeras instituições sob o comando do governo federal (BRASIL, 2012d,2012e).

7.11 Probabilidades de transição

As probabilidades de transição entre os estados de saúde utilizados no modelo foram retiradas da literatura e determinaram o movimento anual dos indivíduos na coorte simulada. As probabilidades tiveram a finalidade de determinar o percentual de indivíduos que se deslocou para os estados de saúde subsequentes e o percentual dos que, após um ano de simulação, permaneceram no estado de saúde anterior ou saíram da simulação na ocorrência do óbito ou remissão da infecção.

7.12 Medidas de efetividade

As medidas de efetividade/eficácia utilizadas foram as apontadas pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas que disciplina o tratamento da coinfeção VHC/HIV no âmbito do Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2011b). Segundo a recomendação, a avaliação intermediária da eficácia do tratamento pode conter até quatro estágios. Os três primeiros estágios avaliam os desfechos intermediários e habilitam o indivíduo a continuar o tratamento até posterior verificação nas etapas subsequentes. O último estágio visa aferir a resposta viral sustentada que, no modelo, foi denominada “sem evidências”. Quando nesse estado o indivíduo encontra-se impossibilitado de progredir para outros da doença hepática.

O primeiro estágio correspondeu à aferição da resposta individual na 12ª semana de tratamento. Indivíduos que possuíam contagem viral negativa (resposta viral precoce completa) ou diminuição dos níveis virais plasmáticos acima de 2 log da concentração inicial (resposta viral precoce parcial), puderam continuar em tratamento. Na etapa seguinte, os que obtiveram resposta viral precoce parcial deveriam, adicionalmente, apresentar níveis indetectáveis de HCV-RNA na semana 24 (resposta viral tardia) a fim de continuar em terapia antiviral. O término da terapia se deu em 48 semanas os que obtiveram resposta viral precoce completa na 12ª semana e em 72 semanas para os que alcançaram apenas resposta viral precoce parcial na 12ª semana e resposta viral tardia na 24ª semana.

Ao fim do tratamento, tanto na semana 48 quanto na semana 72, o modelo previu a separação dos indivíduos que obtiveram resultados negativos daqueles que permaneceram positivos para o exame HCV-RNA quantitativo pelo método de PCR. Os primeiros passaram para o estágio de seguimento (*follow-up*), enquanto os que ainda apresentavam carga viral ao fim do tratamento foram considerados não curados e seguiram para os estágios subsequentes, estando sujeitos à progressão da doença e morte por complicações hepáticas.

O desfecho finalístico considerado foi a negatificação da carga de HCV-RNA, aferida pelo método de PCR quantitativo depois do período de acompanhamento. O tempo de acompanhamento foi de seis meses após o término de ambos os esquemas terapêuticos.

7.13 Unidade de efetividade

A unidade que representou a efetividade clínica das estratégias utilizadas no tratamento contra o vírus VHC nos indivíduos coinfetados foi: anos de vida ajustados por qualidade, do inglês (*QALY*). Essa medida foi calculada com base na probabilidade de sobrevida da coorte em cada estado de saúde, multiplicada pelos escores de utilidade dos estados correspondentes. Os escores de utilidade foram derivados da literatura, assim como a faixa de valores utilizada na análise de sensibilidade.

A grande vantagem de adotar essa medida é que ela considera, de forma simultânea, a sobrevida e a qualidade de vida relacionada à saúde (*HRQoL*) dos indivíduos durante o tratamento farmacológico e ao longo da evolução da doença (*DRUMMOND et al., 2009; MIYAMOTO, 1999*). Com base nessa medida, foi considerada como mais eficiente a estratégia que conseguiu produzir maiores valores de *QALY* pelo menor custo global.

7.14 Taxa de desconto

Foi empregada taxa de desconto de 5% para os custos dos medicamentos e dos tratamentos das complicações, assim como para as consequências (*QALY*), em conformidade com as recomendações das “Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde” (*BRASIL, 2009c*). O desconto fez-se necessário devido ao longo prazo de observação previsto no modelo, que incidiu na necessidade de transportar, para o presente, os custos e as consequências clínicas, de forma a facilitar a tomada de decisão.

7.15 Análise de sensibilidade

Os resultados finais da análise de custo-efetividade foram submetidos à análise de sensibilidade determinística univariada, que teve como objetivo principal, testar se as conclusões alcançadas anteriormente seriam de alguma forma alteradas devido a pequenas e deliberadas mudanças nos valores dos custos e das probabilidades. Para o caso específico dos preços dos medicamentos, por se tratar do uso de uma mesma tecnologia (*Peginterferon alfa 2a*), optou-se por não realizar variações visto que esse parâmetro incide de forma semelhante nos dois esquemas

terapêuticos. Com relação às probabilidades, essas foram alteradas conforme a faixa de valores mínimos e máximos encontrados na literatura, principalmente no caso das que poderiam interferir significativamente na escolha da estratégia mais eficiente (ex: probabilidade de resposta viral sustentada).

A apresentação dos resultados do emprego do modelo matemático de simulação será feita no formato de artigo científico. Além dos resultados da análise de custo-efetividade, o manuscrito a seguir demonstra as implicações das análises de sensibilidade. Ao final serão apontadas as conclusões do uso do Interferon peguilado alfa 2a em indivíduos respondedores lentos coinfectados com VHC/HIV sob a perspectiva do SUS.

8 ARTIGO: CUSTO EFETIVIDADE DO USO DO PEGUINTERFERON ALFA 2A COMBINADO COM RIBAVIRINA NO TRATAMENTO DE RESPONDEDORES VIROLÓGICOS LENTOS COINFECTADOS COM VHC/HIV.

8.1 Introdução

Ao se tratar de doenças infectocontagiosas, desde a década de 1980 as infecções pelos vírus do HIV e do VHC tem sido provavelmente, as maiores prioridades em saúde pública em nível global. As altas taxas de transmissão, de cronicidade e de mortalidade são as principais razões pelas quais ambas as enfermidades continuam a ser motivo de preocupação para aos gestores e profissionais do setor saúde. No mundo, estima-se que a prevalência da monoinfecção pelo VHC seja quatro vezes maior daquela encontrada para o HIV, totalizando aproximadamente 150 milhões de infectados contra 34 milhões (WHO, 2011a; 2011b).

Os vírus HIV e VHC compartilham a grande maioria das vias de transmissão e é em razão disso, que mundialmente altas taxas de coinfeção são observadas. Não se sabe ao certo o número exato de coinfectados em todo mundo, mas estima-se que cerca de 3% da população seja portadora simultaneamente dos vírus HIV e VHC (WHO, 2009). No Brasil, estudos realizados em diferentes unidades de saúde e regiões, apontam para uma faixa de prevalência de coinfeção em torno de 4% - 16,7% (MENDES-CORRÊA et al., 2010; CARVALHO et al., 2009; CORVINO et al., 2007).

Após a introdução da terapia HAART, as complicações hepáticas decorrentes da infecção pelo VHC e dos medicamentos antirretrovirais, tornaram-se a maior causa de morbimortalidade em pacientes que vivem com HIV/AIDS. Além disso, a progressão da doença hepática para os estágios finais é consideravelmente mais acelerada em indivíduos coinfectados, sobretudo quando infectados pelo genótipo 1 da hepatite C. O tempo médio de desenvolvimento de cirrose, contados a partir da infecção pelo VHC é de 20 anos em pacientes HIV negativos, enquanto que em indivíduos coinfectados, esse prazo pode ser diminuído para somente 7 anos (SOTO et al 1997). Soma-se a isso, baixas taxas de resposta viral sustentada ao fim do tratamento com peguinterferon mais Ribavirina e altas prevalência do genótipo 1 do VHC na composição da coinfeção (LAGUNO et al., 2004).

No Brasil, a terapia contra o VHC em indivíduos coinfectados pelo HIV se constitui no uso dos interferons peguilados preferencialmente em combinação com Ribavirina (BRASIL, 2011). O sucesso dessa terapia pode ser bastante variável a depender do status imunológico do indivíduo coinfectado, mas em geral é inferior ao apresentado por indivíduos mono infectados. De todos os pacientes coinfectados, portadores do genótipo 1 do VHC, tratados com Peguinterferon alfa 2b, somente a metade conseguem reduzir a carga viral até níveis indetectáveis ao fim de 48 semanas. Quanto a resposta viral sustentada, caracterizada por níveis indetectáveis de HCV-RNA após seis meses do término do tratamento, cerca de 17% conseguem eliminar o vírus, ao passo que mono infectados alcançam taxas maiores - 23% a 43% - (CARRAT et al., 2004; LINDSAY et al., 2001; MANNS et al., 2001).

No Brasil, o governo federal por meio do Ministério da Saúde é o ente da federação responsável pela aquisição e distribuição dos medicamentos antivirais para o tratamento da hepatite C, assim como os antirretrovirais para o tratamento contra o HIV. Somente no ano de 2009, houve um gasto aproximado de dois bilhões e meio de reais, referente ao componente especializado da assistência farmacêutica, no qual estão inclusos os medicamentos para o tratamento das infecções pelo HIV e VHC (BRASIL, 2010).

Embora em âmbito nacional, estudos importantes tenham avaliado a relação de custo-efetividade das tecnologias disponíveis para o tratamento da hepatite C em indivíduos mono infectados (VIANNA, 2012; MOSEGUI, 2011; FONSECA, 2009), ainda há uma lacuna no conhecimento quando se trata de indivíduos coinfectados VHC/HIV, principalmente a luz das mais atuais diretrizes para o tratamento da coinfecção no âmbito do SUS (BRASIL, 2011).

O objetivo desse trabalho foi comparar por meio de uma análise de custo-efetividade conforme a perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro, as diferentes recomendações para o tratamento de pacientes adultos portadores do HIV e do genótipo 1 da hepatite crônica C, sem uso prévio de medicação antiviral, (Brasil 2011; 2007). Foram analisadas duas estratégias de tratamento distintas e mutuamente exclusivas: (1) terapia combinada com Peguinterferon alfa 2a e Ribavirina, administrada por 48 semanas, excluindo respondedores virológicos lentos; (2) terapia combinada com Peguinterferon alfa 2a e Ribavirina, administrada

por 48 semanas para respondedores precoces e extensão para 72 semanas para respondedores virológicos lentos.

8.2 Métodos

Foi desenvolvido um modelo matemático de análise de tomada de decisão, que auxiliou na avaliação da relação entre o custo e a efetividade de dois esquemas terapêuticos para o tratamento da infecção pelo genótipo 1 do VHC em pacientes simultaneamente infectados pelo vírus HIV. O modelo foi baseado na transição entre diferentes estados de saúde relacionados em cadeias de Markov. Para construção da árvore de decisão, foi utilizado o software (TreeAge® Software Inc., Williamstown, Mass, versão 2009) que possibilitou simular a história natural da infecção pelo HCV, em pacientes portadores do genótipo 1, coinfectados com o vírus do HIV, não cirróticos e virgens de tratamento contra o VHC. A escolha dessa classificação viral se deu em função a sua substancial resistência ao tratamento antiviral segundo a literatura especializada e maior prevalência na população brasileira.

Foram acompanhadas as consequências clínicas e econômicas de uma coorte de 1000 pacientes homens, com idade superior a 40 anos. As características clínicas comuns a esses indivíduos foram: níveis elevados de aminotransferases (TGO e TGP), testes positivos para anticorpo anti-VHC e ausência evidências histológicas de fibrose ou cirrose na biópsia hepática.

A coorte hipotética foi acompanhada no modelo de simulação por um período de 30 anos por meio de ciclos anuais. Esse prazo foi arbitrado, para que em algum grau, indivíduos que fossem não respondedores ao tratamento e portanto, submetidos à evolução natural da doença, alcançassem os estados de saúde mais avançados, tendo como base a evidência que o desenvolvimento desses ocorre normalmente num período superior a 20 anos (SOTO et al 1997).

Foram comparados nesse trabalho dois esquemas terapêuticos: 1) Interferon peguilado alfa 2a em uso combinado com a Ribavirina na dose de 180 mcg, administrado uma vez por semana, por um período máximo de 48 semanas; 2) Interferon peguilado alfa 2a em uso combinado com a Ribavirina na dose de 180 mcg, administrado uma vez por semana, por um período 48 semanas e extensão para até 72 semanas em casos específicos. Na análise além da comparação direta,

ambas as estratégias foram confrontadas com a linha de base que consistiu no não tratamento (história natural).

Considerando que a maioria dos modelos de simulação da história natural da doença consistem em simplificações da realidade, alguns pressupostos foram assumidos de forma a ser coerente com o conhecimento clínico-epidemiológico disponível:

1. A distribuição inicial da coorte se deu em 100% no estágio de hepatite moderada, e esta foi considerada o primeiro estágio do desenvolvimento da doença hepática. Adicionalmente, foi considerado que a mesma está relacionada a baixas probabilidades de transição para estágios finais da doença hepática e morte;
2. Os indivíduos considerados aptos ao tratamento contra o VHC foram aqueles que apresentaram contagem de linfócitos CD4+ maiores que 200 células/mm³ e virgens do tratamento contra o VHC;
3. A remissão da infecção pelo VHC foi fruto somente do tratamento bem sucedido com base no uso de interferon peguilado mais Ribavirina. Foram considerados sem evidência de infecção, aqueles casos onde houveram evidências de negatificação plasmática do material genético (RNA) do VHC logo após o período de seguimento (resposta viral sustentada (SVR)), quando utilizado o método de diagnóstico qualitativo baseado na reação em cadeia da polimerase - PCR;
4. A falta de SVR foi definida como: níveis detectáveis VHC-RNA no período de 24 semanas de acompanhamento após o término da terapia;
5. Os indivíduos coinfetados pelo VHC e HIV estiveram sujeitos somente as possibilidades de morte por doença hepática ou por outras causas, sendo esta última ponderada segundo faixa etária;
6. As dados de eficácia utilizados foram referentes ao tratamento dos indivíduos portadores da coinfeção pelos vírus do HIV-VHC, sendo considerado apenas aqueles relacionados às respostas ao tratamento farmacológico por parte dos portadores do genótipo 1 da hepatite C crônica.

Devido à ausência de informações nacionais sobre história natural da hepatite C, faixas plausíveis para os parâmetros do modelo foram extraídas da literatura. As estimativas foram obtidas por meio de revisão da literatura e eventualmente corrigidas, a fim de torná-las mais representativas da realidade brasileira. Foram incluídos na análise dados derivados de estudos observacionais constantes nas seguintes bases de dados: Scielo; Science Direct; Pubmed; Periódicos Capes; Scopus e The Cochrane Library. Foram extraídos das mesmas fontes, dados de eficácia referentes a resultados de ensaios clínicos. As seguintes palavras-chave e descritores com suas respectivas variações para o Português e Espanhol foram utilizados na busca: HIV, HCV, Hepatitis C, Interferon-alpha, Peginterferon, Ribavirin, co-infection, Clinical Trial, Controlled Trial, Randomized, Treatment, Cost-Effectiveness Evaluation, Cost-Utility Evaluation. Além da busca ter sido feita por palavras chave e descritores de forma separada, combinações entre eles foram realizadas com vista a aumentar a sensibilidade e a especificidade da pesquisa.

Os dados de mortalidade foram obtidos de estatísticas nacionais procedentes de tábuas de mortalidade do IBGE e de bancos de dados como o Sistema Informação de Mortalidade, Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação Compulsória, Registro de Câncer, Sistema de Internações Hospitalares.

A estrutura da cadeia de Markov foi baseada em estados de saúde constantes nos métodos de classificação do estadiamento da doença hepática, Metavir, escore classificatório dos estágios preliminares da doença hepática e Child-Pugh, definidor dos estágios mais avançados (BRASIL, 2011).

O transplante hepático não foi considerado como uma das possibilidades de tratamento, e portanto como estado de transição no modelo. Essa escolha foi feita com base em dois principais fatores: 1) Baixa experiência de realização do procedimento no país, mesmo que não haja contra-indicação absoluta de sua realização em pacientes portadores de HIV conforme a norma vigente e 2) Impossibilidade de estimar com algum grau de aproximação da realidade, quais daqueles indivíduos em estágios evoluídos da hepatite estariam imunologicamente e clinicamente aptos a realização do transplante (BRASIL, 2009b; BRANDÃO; MARIANTE-NETO, 2005).

O modelo de Markov contemplou a possibilidade de suspensão dos tratamentos conforme ausência de resposta precoce na 12^a semana e tardia na 24^a,

além do uso da dose referente a indivíduos com peso de 70kg (apresentação de 180mcg). Uma representação gráfica do modelo está expressa na figura 1.

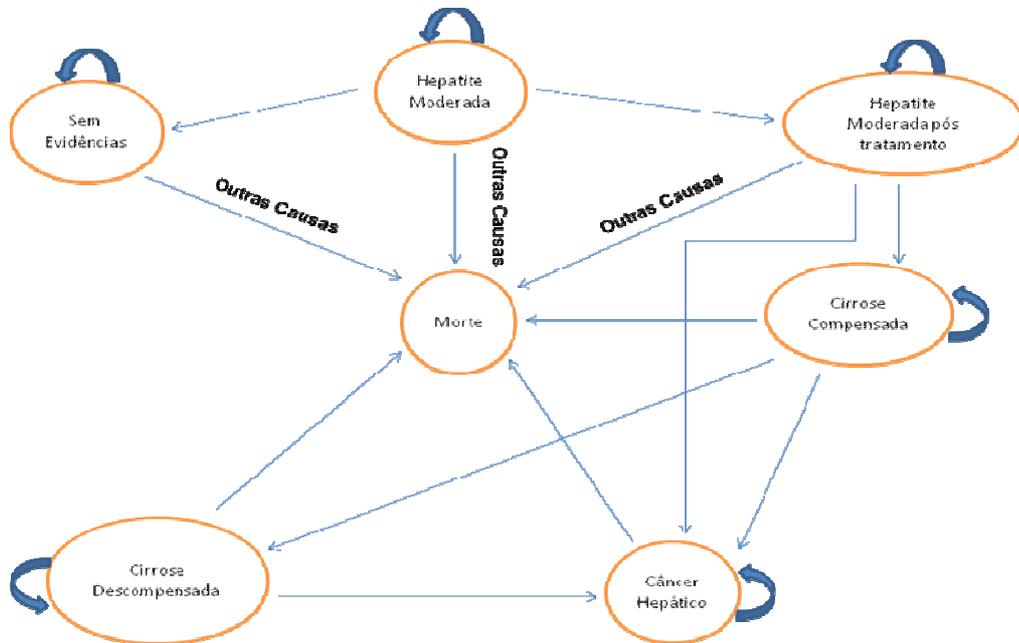


Figura 1: Representação esquemática dos estados de saúde do modelo de simulação

Fonte: Custo efetividade do uso do Peginterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfetados com VHC/HIV, 2012.

Os desfechos de interesse utilizados no estudo proposto foram: resultados negativos do HCV-RNA medidos ao final do tratamento e seis meses após o seu término (resposta viral sustentada), em consonância com as evidências disponíveis na literatura da forte ligação entre a evolução histológica e presença do vírus e segundo as recomendações dos protocolos clínicos. No tratamento com interferon peguilado, a ausência de resultados negativos na Estratégia 1 (Tratamento Padrão) e redução < 2 log da carga viral inicial do HCV-RNA na Estratégia 2 (Tratamento estendido) após 12 semanas do início de tratamento, foram os critérios considerados para interrupção da terapia.

Na análise empregada foram adotadas as seguintes medidas de eficácia/efetividade: 1) resposta viral sustentada; 2) anos de vida ganhos. e 3) anos

de vida ajustado por qualidade. A tabela 1 relaciona as probabilidades utilizadas para definir a transição entre os diversos estados de saúde da doença hepática. Os dados referentes a esses parâmetros estão expressos na tabela 1.

Tabela 1: Probabilidades de transição entre os estados de saúde da hepatite C na coinfeção Hepatite C e HIV.

Estado inicial e Estado subsequente	Probabilidade de Transição	Faixa
Hepatite leve para Moderada	0,041	0,035 – 0,095
Hepatite crônica para Cirrose compensada	0,073	0,037 – 0,146
Hepatite crônica para Hepatocarcinoma	0,001	0,0005 – 0,0017
Cirrose para Ascite	0,025	0,012 – 0,05
Ascite para Ascite refratário	0,067	0,034 – 0,14
Cirrose compensada para Encefalopatia Hepática	0,004	0,002 – 0,008
Cirrose para Hepatocarcinoma	0,015	0,01 – 0,07
Cirrose compensada para Hemorragia gastrointestinal	0,011	0,005 – 0,02
Morte Encefalopatia hepática no primeiro ano	0,68	0,34 – 0,90
Morte Encefalopatia hepática anos subsequentes	0,4	0,2 – 0,8
Morte por Ascite	0,11	0,05 – 0,20
Morte por Ascite refratária	0,33	0,17 – 0,66
Morte por Hepatocarcinoma	0,86	0,3 – 1
Morte por Hemorragia gastrointestinal primeiro ano	0,4	0,2 – 0,8
Morte por Hemorragia gastrointestinal anos subsequente	0,13	0,07 – 0,26
Morte associada à espera por transplante	0,102	0,05 – 0,2

Fonte: (VIANNA *et al.*, 2012; GOULART, 2007; FINK *et al.*, 2007; EI SAADANY, *et al.*, 2005; KUEHNE *et al.*, 2002; BENNETT *et al.* 1997).

Considerando que a perspectiva adotada na análise foi a do SUS, se utilizou como medida de valoração dos custos, a quantia relacionada aos dados de reembolso disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde Brasileiro para os diferentes componentes do custo de produção hospitalar e ambulatorial (BRASIL, 2012a). Somente para o caso específico do medicamento empregado (Peginterferon alfa 2a – 180mcg), foi utilizada a média dos valores encontrados em compras de instituições públicas, disponíveis no portal: Banco de Preços em Saúde (BPS) (BRASIL, 2012b).

A utilização de recursos hospitalares e ambulatorial em cada estado de saúde inclui o tratamento farmacológico, consultas e outros serviços médicos e de

enfermagem, exames laboratoriais, entre outros. Estes foram valorados de acordo com suas frequências anuais, tomando por base as recomendações de utilização desses recursos, presente nos Protocolos para o Tratamento da Hepatite C do Ministério da Saúde Brasileiro (BRASIL, 2011; BRASIL, 2007) e nos casos de inexistência de uma regra para o consumo, foram consultados especialistas que participam do tratamento da hepatite C no setor público, para estimativas mais precisas das quantidades dos recursos absorvidos, levando em conta entre outros, o tempo médio de internação para as várias complicações (ascites, encefalopatia, hemorragia por varizes, câncer hepático, etc.).

Devido à ausência de uma medida nacional para a qualidade de vida, recorreu-se a opinião de dois especialistas no tratamento da hepatite C, para que esses pudessem avaliar a adequação dos dados de utilidade extraídos de estudos internacionais. Para testar em que extensão essas incertezas poderiam alterar a resposta final do modelo, esses dados foram submetidos também a análises de sensibilidade, supondo-se que: a) os valores fossem iguais a um, isto é, medindo apenas os anos de vida; e b) o pior cenário possível. A tabela 2 relaciona o custo total de cada etapa, as probabilidades de resposta ao tratamento e as medidas de utilidade utilizadas no modelo.

Tabela 2: Probabilidades de resposta ao tratamento, medidas de Utilidade e custo total dos procedimentos realizados no tratamento da Hepatite C e suas complicações.

Estados de Saúde	Utilidades	(Intervalos)
Ascite	0,65	(0,35 – 1,0)
Refratária Ascite	0,65	(0,35 – 1,0)
Cirrose	0,74	(0,65 – 1,0)
Encefalopatia Hepática	0,30	(0,20 – 1,0)
Hepatocarcinoma	0,23	(0,10 – 1,0)
Distúrbios Gastrointestinais	0,53	(0,19 – 1,0)
Hemorragia por Varizes	0,55	(0,28 – 1,0)
Hepatite Moderada	0,98	(0,82 – 1,0)
Hepatite ao Fim do Tratamento	0,92	(0,72 – 1,0)
Probabilidades	Valores	(Intervalos)
Resposta precoce na 12ª semana	0,51	(0,49 – 0,57)
Resposta tardia na 24ª semana	0,23	(0,18 – 0,24)
Resposta ao fim de 48 semanas	0,38	(0,29 – 0,60)
Resposta ao fim de 72 semanas	0,63	(0,61 – 0,71)
Resposta viral sustentada 48 semanas	0,53	(0,29 – 0,60)
Resposta viral sustentada 72 semanas	0,46	(0,20 – 0,54)
Procedimento	Custo total (R\$)	
Exames Iniciais	270,76	
Exames de Monitoramento		

Tratamento 12 semanas (Exclusão do Tratamento)	219,27
Tratamento 48 semanas	282,77
Tratamento 72 semanas	384,35
Follow-up Peguinterferon 48-72 Semanas	340,98
Medicação	
Ribavirina 250mg (12 Semanas)	98,82
Ribavirina 250mg (48 Semanas)	395,29
Ribavirina 250mg (72 Semanas)	592,94
Peguinterferon alfa 2a 180mcg (12 Semanas)	5.382,35
Peguinterferon alfa 2a 180mcg (48 Semanas)	21.529,41
Peguinterferon alfa 2a 180mcg (72 Semanas)	32.294,11
Cirrose Compensada	
Diagnóstico	77,78
Acompanhamento	188,16
Cirrose com Varizes	
Diagnóstico	143,93
Acompanhamento	153,95
Ascite	
Diagnóstico do líquido ascítico	41,85
Tratamento Ascite	244,54
Acompanhamento	374,76
Encefalopatia Hepática	
Diagnóstico	93,04
Tratamento	1.009,04
Varizes Gastresofágicas	
Diagnóstico	68,16
Tratamento	7.698,90
Acompanhamento	264,48
Hepatocarcinoma Primário	
Diagnóstico	197,89
Tratamento Quimioterápico	3.007,76

Fonte: (BRASIL, 2012a; CHUNG *et al* 2012; VIANNA *et al.*, 2012; LAGUNO *et al* 2009; MCLERNON, 2008; FUSTER *et al* 2006; CHUNG *et al* 2004; TORRIANE *et al* 2004; KUEHNE, 2002).

8.3 Resultados

O modelo de Markov projetou a evolução da hepatite C nos pacientes portadores do Genótipo 1 coinfectados pelo HIV, por meio da análise de uma coorte de 1000 indivíduos, por um período de 30 anos. Dados referentes ao acompanhamento anual da coorte simulada permitiram avaliar os resultados em saúde e dos custos incorridos em decorrência da falha e do sucesso terapêutico da estratégia que incluiu o tratamento de indivíduos respondedores virológicos lentos e da estratégia que não os inclui, usando como linha de base o não tratamento. A fim de simplificar os termos utilizados e facilitar a análise dos resultados foram utilizadas as expressões “Peguinterferon 72 semanas” para se referir à estratégia referente ao

protocolo terapêutico que prevê a inclusão de indivíduos respondedores virológicos lentos, “Peguinterferon 48 semanas” para estratégia relacionada às diretrizes terapêuticas que não inclui esse grupo e história natural para caracterizar o não tratamento.

A análise dos resultados permitiu observar que o sucesso terapêutico ocorreu em maior proporção no grupo submetido ao protocolo que prevê o tratamento de respondedores virológicos lentos do que na recomendação de exclusão desse grupo. O percentual de indivíduos considerados curados após avaliação da resposta viral seis meses após o término do tratamento foi aproximadamente 60% superior na estratégia com peguinterferon 72 em relação ao tratamento com peguinterferon por 48 semanas (126 versus 77). Somado a isso foi possível visualizar um aumento de aproximadamente 7% nos casos de cirrose hepática provocados pela falha terapêutica do peguinterferon 48 semanas em comparação com o peguinterferon 72 semanas.

A morte relacionada ao agravamento do hepatocarcinoma celular foi 7% maior quando o protocolo não previu o tratamento de respondedores virológicos lentos, da mesma forma que a morte por falência hepática. Com relação aos anos ganhos, o tratamento com peguinterferon 72 semanas produziu incremento de 0,82 anos de vida para o período de trinta anos quando comparado ao não tratamento. Em relação ao não tratamento somente dos respondedores virológicos lentos a diferença foi inferior mais continuou sendo mais favorável (0,28 anos).

No Brasil, há pouca experiência com relação a transplante hepático em indivíduos infectados pelo HIV. Por esse motivo, os pacientes ao desenvolverem os estadiamentos finais da doença hepática estiveram sujeitos anualmente a permanência no estado de saúde ou a morte. Ao longo do período de 30 anos, o percentual de indivíduos que evoluíram para descompensação da função hepática derivada do não tratamento foi 17% maior do que a encontrada no tratamento com peguinterferon 72 semanas e 13% maior em relação ao tratamento padrão por 48 semanas. Essa diferença se torna significativa para o sistema de saúde, na medida em que o aumento no número de exames diagnóstico, para estabelecimento do estadiamento da doença e as recorrentes necessidades de internação hospitalar não só aumentam os custos setoriais, como também diminui a capacidade de financiamento do sistema para o tratamento e diagnóstico de outras morbidades.

A parcela da coorte que foi submetida ao protocolo que incluiu o uso de peguinterferon mais Ribavirina por 72 semanas, apresentou aumento de 7% de sobrevida, quando comparada ao peguinterferon 48 semanas e 15% em relação à história natural. A figura 2 traz a probabilidade de sobrevivência dos pacientes com Hepatite C, comparando a evolução da infecção após o emprego das duas estratégias de tratamento e da evolução segundo a história natural da doença.

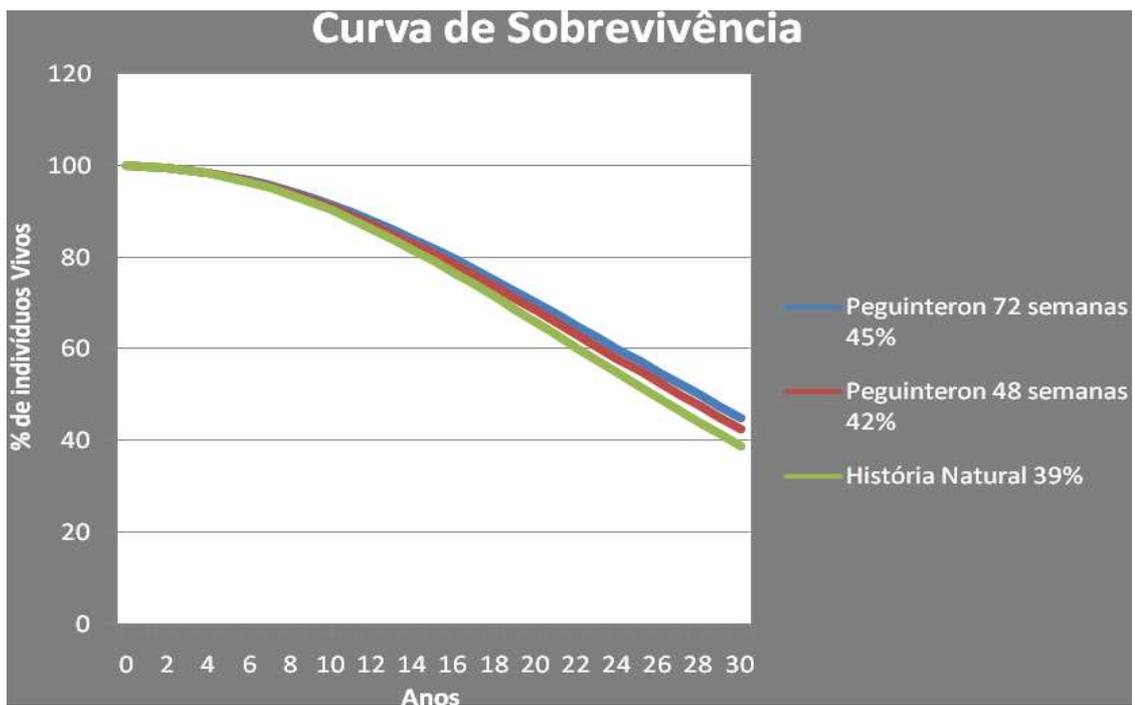


Figura 2: Curva de sobrevivência da coorte de 1000 pacientes, acompanhamento pelo período de 30 anos.

Fonte: Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfectados com VHC/HIV, 2012

A inclusão do tratamento de indivíduos respondedores virológicos lentos permitiu incremento nos anos de vida ganhos ajustados por qualidade de vida (QALY) de 0,65 em relação à história natural e de 0,28 vis à vis a estratégia de tratamento com peguinterferon por 48 semanas. Quando aplicada o desconto anual de 5%, a diferença na efetividade decresce, mas permanece favorável ao tratamento com peguinterferon 72 semanas.

A estratégia de tratamento com interferon peguilado mais Ribavirina incluindo respondedores virológicos lentos se revelou mais custo-efetiva quando comparada com a história natural da doença hepática e o tratamento padrão. Foi possível constatar, que o custo incremental da extensão do tratamento para respondedores

virológicos lentos correspondeu a um aumento de R\$ 44.171,00/QALY em relação ao peguinterferon 48 semanas desconsiderando a dominância a qual essa última estratégia foi submetida.

Tabela 3: Custo efetividade das estratégias de tratamento da hepatite C em coinfectados VHC/HIV.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incr. (R\$)	Efetividade (QALY)	Efet. Incr.	C/E (R\$/QALY)	(ICER) R\$/QALY
História Natural	6.806		11,98		568	
Peguinterferon alfa 2a -48 Semanas	35.007	28.201	12,35	0,37	2.834	(Dominância estendida)
Peguinterferon alfa 2a -72 Semanas	47.541	12.534	12,64	0,28	3.762	44.171
Estratégias comparadas a linha de base (História Natural)						
História Natural	6.806		11,98		568	
Peguinterferon alfa 2a -48 Semanas	35.007	28.201	12,35	0,37	2.834	(Dominância estendida)
Peguinterferon alfa 2a -72 Semanas	47.541	40.735	12,64	0,65	3.762	62.381

Na simulação empregada, a combinação do não tratamento com a estratégia peguinterferon 72 semanas apresentou dominância estendida sobre a estratégia de tratamento que não incluiu indivíduos respondedores virológicos lentos (peguinterferon 48 semanas). Isso se deu em consequência de sua relação de custo incremental ser maior do que a encontrada para o peguinterferon 72 semanas, independente da linha de base utilizada para avaliar a relação de custo efetividade do tratamento estendido.

A dominância fraca (estendida) sinaliza que a escolha pelo tratamento com peguinterferon 48 semanas fica na margem superior da trajetória mais eficiente formada pelo caminho entre o não tratamento e a estratégia com o peguinterferon 72 semanas (GOLD *et al.*, 1996). Embora seja uma interpretação possível e adotada nesse estudo, nesse caso específico, essa linha de raciocínio tem limitações, na medida em que o não tratamento não se constitui em uma alternativa terapêutica e sim uma linha de base para comparação das duas estratégias.

A adoção do protocolo que inclui o tratamento de indivíduos respondedores virológicos lentos, ainda se mantém uma decisão custo-efetiva quando se aplica limiares de aceitabilidade como parâmetros. Considerando que o Brasil não possui um limiar claro de relação de custo efetividade incremental (ICER) para incorporação de tecnologias, foi utilizada na análise como teto de desembolso, uma disponibilidade a pagar de até R\$ 63.756,00 por cada ano de vida ajustado por qualidade incremental. Esse valor é correspondente a três vezes o valor do PIB per capita do Brasil, estando de acordo com o proposto pela OMS para países que não possuem limite formal (WHO, 2012). A estratégia de tratamento 2, foi a que proporcionou o maior efeito em saúde e apresentou ICER de R\$ 44.171/QALY, quando comparado ao tratamento padrão de 48 semanas e de R\$ 62.381,00/QALY em relação ao desenvolvimento da progressão hepática sem tratamento. Ainda, a estratégia que incluiu o tratamento estendido para 72 semanas em indivíduos respondedores virológicos lentos, forneceu incremento no custo per capita de R\$ 12.534 e de 0,28 nos anos de vida ajustados por qualidade.

Análise de sensibilidade

Ao analisar a partir de qual valor quais estratégias passam a oferecer maiores retornos em saúde, o modelo empregado apontou que somente limiares de aceitabilidade com valores abaixo de aproximadamente R\$ 46.800,00 seriam favoráveis a adoção da estratégia que exclui a possibilidade de tratamento de respondedores virológicos lentos. Os resultados apontam, que valores superiores a R\$ 46.800,00 em quaisquer proporções seriam compatíveis com maiores retornos em saúde relacionados à escolha pela estratégia peguinterferon 72 semanas.

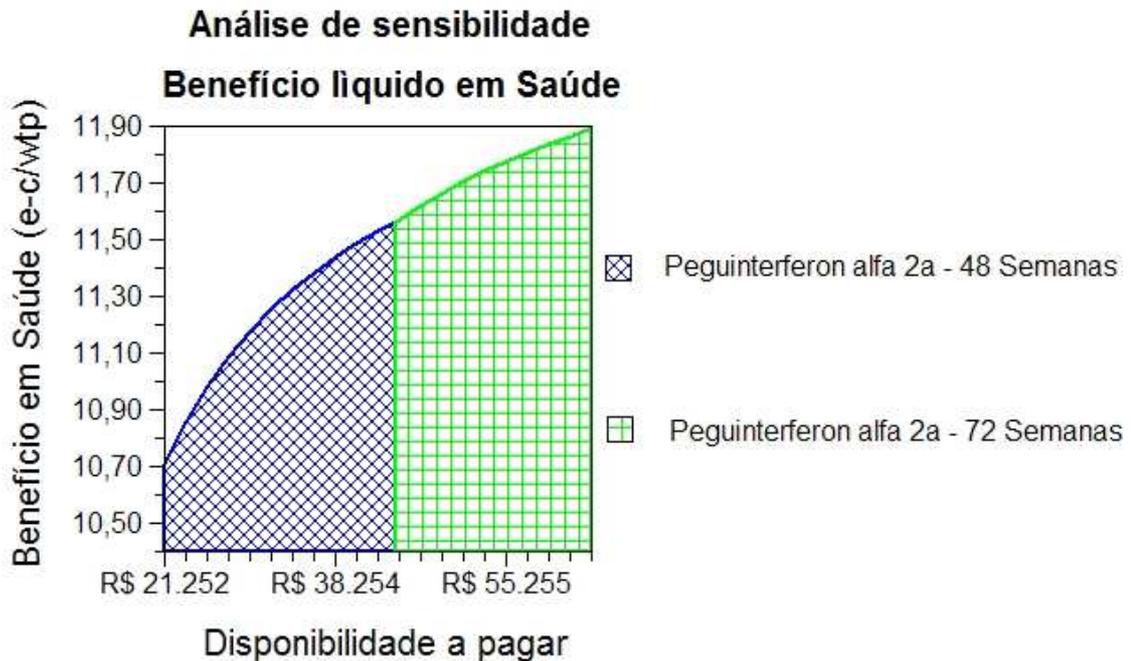


Gráfico 1: Comparação do benefício líquido em saúde entre o tratamento padrão e o estendido

Fonte: Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfetados com VHC/HIV, 2012e:

No intuito de prever quais das variáveis impactavam com maior incidência no modelo de decisão, foi elaborado um diagrama de tornado contendo todas as probabilidades de custos, de transição, de efetividade e escores de utilidade. De todas as variáveis, somente três mostraram capacidade ter impacto nos resultados, porém a variação não seria decisiva na escolha entre a estratégia de peguinterferon por 48 semanas e 72 semanas. A variação no escore de utilidade do estado de saúde cirrose compensada, a probabilidade de transição de hepatite crônica para cirrose e a probabilidade de transição de hepatite leve para moderada, foram as três variáveis que obtiveram maior influência nos retornos líquidos em saúde ao comparar a história natural e o tratamento com peguinterferon por 72 semanas.

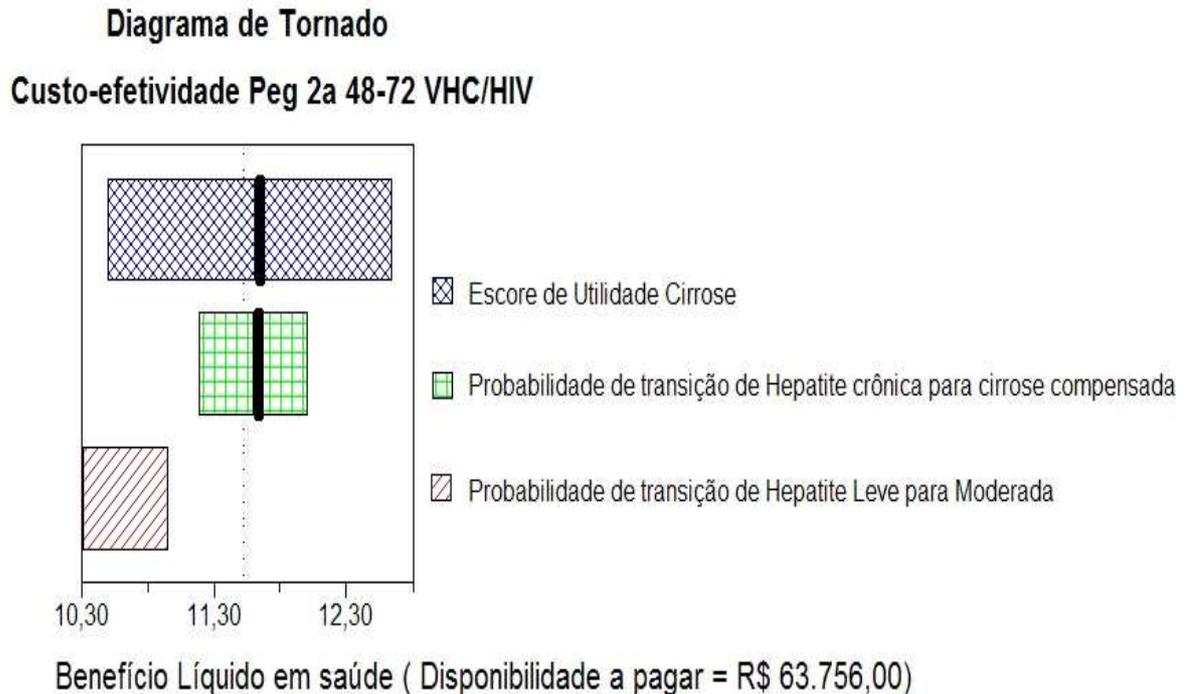


Gráfico 2: Análise de sensibilidade do impacto das variáveis no modelo de simulação
 Fonte: Custo efetividade do uso do Peguinterferon alfa 2a combinado com Ribavirina no tratamento de respondedores virológicos lentos coinfectados com VHC/HIV, 2012

A análise de sensibilidade empregou vários métodos e analisou as mais diversas variáveis. Como resultado, demonstrou que nenhuma variável sob qualquer faixa de variação, fez com que a exclusão de indivíduos lentos do protocolo de tratamento se apresentasse como mais custo-efetiva do que o tratamento estendido por 72 semanas.

8.4 Discussão

O tratamento de eleição para infecção pelo vírus da hepatite C é o uso de interferon peguilado mais Ribavirina, tanto para os casos onde os indivíduos são mono infectados, quanto para os casos de coinfeção pelo vírus HIV. Em pacientes portadores do genótipo 1, o interferon em sua forma peguilada, apresenta após terapia de 48 semanas taxa de resposta de 26% (GLUUD; MARCHESINI; IORIO, 2009). Avaliação econômica conduzida por Campos e colaboradores, (2007), corrobora com a escolha do peguinterferon para o tratamento de indivíduos coinfectados, ao demonstrar incremento de 0,43 anos de vida em relação ao não tratamento e 0,23 quando comparado a terapia com interferon convencional.

Nos últimos anos têm sido crescentes as evidências de que a ampliação do grupo eleito para o tratamento e a extensão da terapia para 72 semanas podem ser efetivos se alguns critérios forem adotados (CHUNG et al., 2012; BERG et al., 2006; FUSTER et al., 2006).

Embora não tenham sido encontradas outras publicações de análises econômicas comparando o tratamento e o não tratamento de indivíduos respondedores virológicos lentos em pacientes coinfetados, outras evidências podem ser utilizadas de forma a validar os resultados aqui encontrados.

Estudo que combinou análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário, avaliou segundo a perspectiva do sistema de saúde japonês, os benefícios econômicos da extensão para 72 do tratamento com peguinterferon mais Ribavirina semanas em respondedores virológicos lentos. Nesse trabalho, foram comparados o tratamento por 48 semanas e por 72 semanas considerando apenas respondedores virológicos lentos. Ainda que a investigação não tenha sido dirigida para indivíduos coinfetados VHC/HIV e a comparação tenha sido entre cursos terapêuticos e não entre condutas terapêuticas a exemplo desse, seus resultados mostram que é favorável tratar respondedores virológicos lentos, principalmente por tempo superior a 48 semanas (NAKAMURA, 2008).

Vianna e colaboradores, (2012) avaliaram a custo-efetividade de duas recomendações terapêuticas para o tratamento antiviral da hepatite em pacientes monoinfetados pelo VHC e portadores do genótipo 1. Os resultados encontrados foram parecidos com os encontrados nessa análise, indicando que adicionar ao grupo de tratamento, indivíduos que respondem tardiamente a terapia com peguinterferon mais Ribavirina, apresenta relação incremental de custo-efetividade aceitável sob a perspectiva do SUS.

Ainda em âmbito nacional, análise de custo efetividade conduzido sob a perspectiva do SUS, comparou o curso terapêutico padrão (48 semanas) e o estendido (72 semanas) no retratamento de indivíduos previamente não respondedores. Embora o estudo não tenha sido direcionado a indivíduos virgens de tratamento e coinfetados pelo HIV seus resultados aumentam a evidência de que a extensão do tratamento para grupos que possuem maior dificuldade em eliminar o vírus, além de eficaz, se mostra eficiente em termos econômicos (FONSECA et al., 2012).

A análise de custo-efetividade realizada foi consonante com os critérios adotados nas Investigações recentes que têm apontado para eficácia da extensão do tratamento para 72 semanas no tratamento exclusivo de indivíduos respondedores virológicos lentos. No nosso modelo a interrupção da terapia mediante a ocorrência de efeitos adversos não foi considerada, da mesma forma que não foram ponderados os custos dos tratamentos dessas complicações. Esse fato, no entanto, foi atenuado pela evidência de que apesar de existir diferença na efetividade entre o tratamento padrão (48 semanas) e o tratamento estendido (72 semanas), o perfil de segurança dos dois cursos de tratamento é muito semelhante (DI MARTINO *et al.*,2011).

Por fim, ao examinar a literatura observou-se que os dados utilizados nesse estudo, referentes à resposta no fim do tratamento por 48 semanas, bem como os de resposta viral sustentada foram maiores do que aqueles encontrados em estudo de meta-análise que comparou sete ensaios clínicos envolvendo coinfectados VHC/HIV (SHIRE; WELGE; SHERMAN, 2007). Essa divergência pode ser fruto da diversidade de grupos que foram avaliados naquele trabalho. As estimativas de resposta foram derivadas de estudos heterogêneos, nos quais uns avaliaram indivíduos com ausência de cirrose, enquanto outros pacientes cirróticos. Avaliar de forma conjunta cirróticos e não cirróticos se constitui em um problema, na medida em que evidências apontam que quanto maior o comprometimento hepático, menores são as respostas alcançadas com o tratamento antiviral. Ademais, indivíduos cirróticos apresentam maior incidência de abandono ao tratamento, contribuindo significativamente para o decréscimo na eficácia.

Esse estudo apresenta algumas limitações. Os dados de efetividade, utilidade e probabilidades de progressão da doença hepática foram derivados da literatura internacional, e portanto, podem não refletir necessariamente as condições reais enfrentadas pela população brasileira. Com relação à efetividade, nenhum dos ensaios clínicos utilizados foi conduzido com base no cegamento dos participantes e avaliadores o que pode ter contribuído para a sobrestimativa dos dados. O emprego da análise foi responsável pela atenuação dessa incerteza ao demonstrar o peso que a variação dos dados poderia ter sobre o resultado final. Tratamento semelhante foi dado às incertezas relativas às probabilidades de transição entre os estados de

saúde e aos escores de utilidade, que se mostraram da mesma forma, incapazes de alterar as respostas do modelo.

8.5 Conclusões

Nos últimos anos tem aumentado às evidências sinalizando que ao incluir no grupo de eleição, indivíduos respondedores virológicos lentos, um número maior de portadores do VHC pode alcançar os benefícios clínicos provenientes da terapia combinada com interferon peguilado e Ribavirina. Adotando a perspectiva econômica é importante destacar ainda que os custos relacionados ao tratamento das complicações e ao agravamento da doença hepática, ambos derivados do insucesso terapêutico ou do não tratamento, consomem parcelas significativas do orçamento dos sistemas de saúde.

A disponibilização do tratamento farmacológico para essa parcela de indivíduos que não era contemplada anteriormente no âmbito do SUS possui impacto positivo na redução da mortalidade e no aumento da qualidade de vida. Essa consideração ainda se mantém verdadeira mesmo quando se considera a menor eficiência da terapia com interferon peguilado mais Ribavirina em coinfectados VHC/HIV se comparada aos resultados alcançados em mono infectados.

A Admissão de indivíduos coinfectados VHC/HIV respondedores virológicos lentos em protocolos de tratamento, apresenta-se, do ponto de vista fármaco-econômico, como uma estratégia com relação de custo-efetividade favorável para o Sistema Único de Saúde. Sua adoção é perfeitamente compatível com a perspectiva do sistema, ao retornar melhores resultados em saúde com custos abaixo de um teto orçamentário aceitável, e com o da sociedade, ao evitar em maior grau, complicações e internações quando comparado a não inclusão.

Referências do Artigo:

BENNETT, W.G. et al. Estimates of the Cost-Effectiveness of a Single Course of Interferon- α 2b in Patients with Histologically Mild Chronic Hepatitis C. **Annals of Internal Medicine**, v. 127, n. 10, p.855-865, 1997.

BERG, T. et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of pegInterferon-alfa-2a plus ribavirin. **Gastroenterology**, v. 130, n. 4, p.1087-1097, 2006.

BRANDÃO, A.B.M; MARIANTE-NETO, G. Transplante hepático em pacientes HIV-positivo: a posição dos grupos brasileiros. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, n. 3, p.161-166, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de Setembro de 2007. **Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C, 2007**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 out. 2007. Seção 1, p. 60-63.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009a. **Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes**. Diário Oficial da União em 30/10/2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos estratégicos. **Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009b, 150p. (Série A, Manuais e normas técnicas).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos estratégicos. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010, 262p. (Série B, Textos Básicos de Saúde).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 221 de 13 de julho de 2011. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Co-infecções**. Diário Oficial da União, seção 1, p.91 em 13/07/2011.

BRASIL. DATASUS. SIGTAP - **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS**, 2012a. Disponível em:

<<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>> Acesso em: 10 jan. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de Preços em Saúde**, 2012b. Disponível em: <<http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/index.cfm>> Acesso em: 10 jan 2012.

CAMPOS, N.G. et al. Cost-effectiveness of Treatment for Hepatitis C in an Urban Cohort Co-infected with HIV. **American Journal of Medicine**, v. 120, n. 3, p.272-279, 2007.

CARRAT, F. et al. Pegylated Interferon Alfa-2b vs Standard Interferon Alfa-2b, Plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C in HIV- Infected Patients. **JAMA**, v.292, n. 23, p.2839-29848, 2004.

CARVALHO, F.H.P. et al. Co-infecção por HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 1, p.133-139, 2009.

CHUNG, R.T. et al. Extended therapy with pegylated Interferon and weight-based ribavirin for HCV-HIV coinfecting patients. **Hiv Clinical Trials**, v. 13, n. 2, p.70-82, 2012.

CHUNG, R.T. et al. PegInterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected Persons. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 5, p.451-459, 2004.

CORVINO S.M. et al. Co-infecção HIV/HCV em pacientes de Botucatu e região. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.10, n.4, p.537-543, 2007.

DI MARTINO V. et al . Response-guided peg-Interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. **Hepatology**, v.54, n.3, p.789-800, 2011.

EI SAADANY, S. et al. Economic burden of hepatitis C in Canada and the potential impact of prevention. **The European Journal of Health Economics**, v. 6, n. 2, p.159-165, 2005.

FINK, M.A. et al. Risk factors for liver transplantation waiting list mortality. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 1, p.119-124, 2007.

FONSECA M.;TANNUS G.; PARISI E. Cost Effectiveness of Retreatment of Patients with Chronic Hepatitis C (Chc) Who Do Not Respond to PegInterferon Alpha and

Ribavirin for 48 Weeks Vs. PegInterferon Alfa and Ribavirin for 72 Weeks. **Value in Health**; 15(4), p.A139, 2012.

FONSECA M.C.M.; ARAUJO G.T.B.; ARAUJO, D.V. Cost effectiveness of pegInterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 13, p. 191-199, 2009.

FUSTER, D. et al. Results of a study of prolonging treatment with pegylated Interferon-alpha2a plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients with no early virological response. **Antiviral Therapy**, v. 11, n. 4, p.473-482, 2006.

GLUUD, L.L; MARCHESINI, E.; IORIO, A. PegInterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 104, n. 9, p.2335-2341, 2009.

GOLD, M.R. et al. (Org.). **Cost-effectiveness in health and medicine**. New York: Oxford University Press, 1996. 456 p.

GOULART, Terezinha. **Avaliação da efetividade do tratamento de pacientes co-infectados HCV-HIV com as terapias combinadas Interferon + Ribavirina e peguinterferon + Ribavirina**. 2008. 139 f. Tese (Doutorado) - Curso de Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, 2008.

KUEHNE, F.C. et al. Treatment for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients: clinical benefits and cost-effectiveness. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 22, p.2545-2556, 2002.

LAGUNO, M et al. PegInterferon alfa-2b plus ribavirin compared with Interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. **AIDS**, v.18, n.13, p.27-36, 2004.

LAGUNO, M. et al. Randomized Trial Comparing Pegylated Interferon -2b Versus Pegylated Interferon-2a, Both Plus Ribavirin, to Treat Chronic Hepatitis C in Human Immunodeficiency Virus Patients. **Hepatology**, v. 49, n. 1, p.22-31, 2009.

LINDSAY, K.L. et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Pegylated Interferon Alfa-2b to Interferon Alfa-2b as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, v. 34, n. 2, p.395-403, 2001.

- MANNS, M. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with Interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **The Lancet**, v. 358, n. 9286, p.958-965, 2001.
- MANNS, M P; WEDEMEYER, H; CORNBERG, M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. **Gut**, v. 55, n. 9, p.1350-1359, 2006.
- MCLERNON, D.J et al. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. **Medical Decision Making**, v. 28, n. 4, p.582-592, 2008.
- MENDES-CORRÊA, M.C., *et al.* Barriers to treatment of hepatitis C in HIV/HCV coinfecting adults in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.14, n.3, 2010.
- MOSEGUI, G.B.G *et al.* Alfapeguinterferon-2a e Ribavirina versus alfapeguinterferon-2b e Ribavirina: avaliação custo-efetividade e do impacto orçamentário do tratamento do genótipo 1 da hepatite C crônica. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 21, n. 2, p.377-393, 2011.
- NAKAMURA, J. et al. Economic impact of extended treatment with pegInterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 15, n. 4, p.293-299, 2008.
- SHIRE, N.J. et al. Response rates to pegylated Interferon and ribavirin in HCV/HIV coinfection: a research synthesis. **Journal of Viral Hepatitis**, v.14, n.4, p. 239–248, 2007.
- SOTO, B. et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis, **Journal of Hepatology**, v.26, p. 1 – 5, 1997.
- TORRIANI, F.J. et al. PegInterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 5, p.438-450, 2004.
- TREEAGE SOFTWARE, INC. TreeAge Pro Suite, versão 2009, Williamstown.
- VIANNA, C.M.M et al. Avaliação econômica do Interferon peguilado alfa 2a em combinação com a Ribavirina para o tratamento da infecção pelo genótipo 1 da hepatite crônica C: Comparação do tratamento por 48 semanas e terapia estendida, 2012. **Mimeo** – texto acadêmico não publicado.

WHO. World Health Organization. Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. **Cost-effectiveness thresholds**, 2005. Disponível em: <http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html> Acesso em: 7 mar 2012]

WHO. World Health Organization. **Management of Common Health Problems of Drug Users**, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/topics/idu/drug_dependence/hiv_primary_care_guidelines_searo.pdf> Acesso em: 13 mar 2012.

WHO. World Health Organization. **Hepatitis C**: Fact sheet N°164, 2011a. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>> Acesso em: 11 mar 2012.

WHO. World Health Organization. **HIV/AIDS** Fact sheet N°360, 2011b. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/index.html>> Acesso em: 13 jun 2012.

REFERÊNCIAS

- AGNELLO, V.; ROSA, F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. **Journal of Hepatology**, v. 40, n. 2, p.341-352, 2004.
- AJANTHA, G.S et al. A Laboratory Analysis of HIV-2 over a Period of Five years in a Tertiary Care Hospital and Review of Literature. **International Journal Of Biological And Medical Research**, v. 3, n. 1, p.1263-1266, 2012.
- AKUTA, N et al. Predictive factors of early and sustained responses to pegInterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: Amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol leve. **Journal Of Hepatology**, v. 46, n. 3, p.403-410, 2007.
- ALBUQUERQUE, A.C.C. et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients from one center in Recife, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 5, p.467-470, 2005.
- ALTER M. et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States: the sentinel counties chronic non-A, non-B hepatitis study team. **The New England Journal of Medicine**, v. 327, n.27, p.1899–905,1992.
- ALVES, A.V. et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com Interferon-alfa e Ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. **Arquivos de gastroenterologia**, v.40, n.4, p.227-232, 2003.
- ANASTOS, K. Association of Race and Gender With HIV-1 RNA Levels and Immunologic Progression. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 24, n. 3, p.218-226, 2000.
- ANDRINOPOULOS, K. et al. Health related quality of life and psychosocial correlates among HIV-infected adolescent and young adult women in the US. **Aids Education And Prevention**, v. 23, n. 4, p.367-381, 2011.
- ANVISA. Ministério da Saúde. Consulta de produtos: Medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_2CbEdFAL9EuZ0!/?1dmy&urile=wcm%3Apath%3A/anvisa+portal/anvisa/setor+regulado/publicacao+setor+regulado/consulta+a+empresas+e+produtos>. Acesso em: 01 jul. 2012.
- APPAY, V.; SAUCE, D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. **Journal of Pathology**, v. 214, n. 2, p.231-241, 2008.
- ASSEFA, S. et al. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. **Bmc Infectious Diseases**, v. 9, p.1-6, 2009.
- BACCHETTI, P; MOSS, A.R. Incubation period of AIDS in San Francisco. **Nature**, v. 338, n. 6212, p.251-253, 1989.

- BAILON, P. et al. Rational Design of a Potent, Long-Lasting Form of Interferon: A 40 kDa Branched Polyethylene Glycol-Conjugated Interferon α -2a for the Treatment of Hepatitis C. **Bioconjugate Chemistry**, v. 12, p.195-202, 2001.
- BARBOSA, F.C.P. et al. Cuidados pré-operatórios em hepatopatas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p.222-226, 2010.
- BARRÍA, M.I. et al. Influence of extrahepatic viral infection on the natural history of hepatitis C. **Annals Of Hepatology**, v. 7, n. 2, p.136-143, 2008.
- BARRIT, A.S.; FRIED, M.W. Maximizing Opportunities and Avoiding Mistakes in Triple Therapy for Hepatitis C Virus. **Gastroenterology**, v. 142, n.6, p.1314 –1323, 2012.
- BAVEEWO, S. et al. Potential for false positive HIV test results with the serial rapid HIV testing algorithm. **Bmc Research Notes**, v. 5, p.154-154, 2012.
- BEFELER, A.S.; BISCEGLIE, A.M.D. Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis and Treatment. **Gastroenterology**, v. 122, n. 6, p.1609-1619, 2002.
- BHATTACHARYA, R.; BARTON, S.; CATALAN, J. When good news is bad news: psychological impact of false positive diagnosis of HIV. **Aids Care**, v. 20, n. 5, p.560-564, 2008.
- BLACKARD, J.T.; KEMMER, N.; SHERMAN, K.E. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. **Hepatology**, v. 44, n. 1, p.15-22, 2006.
- BLATTNER, W. A. HIV epidemiology: past, present, and future. **The Faseb Journal**, v. 5, n. 10, p.2340-2348, 1991.
- BOESECKE, C.; VOGEL, M. HIV and hepatitis C co-infection: acute HCV therapy. **Current Opinion In Hiv And Aids**, v. 6, n. 6, p.459-464, 2011.
- BOTELHO, S.M. et al. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients in Central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 5, p.472-476, 2008.
- BOYER, T.D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. **Gastroenterology**, v. 124, n. 6, p.1700-1710, 2003.
- BRAITSTEIN, P. et al. Quality of life, depression and fatigue among persons co-infected with HIV and hepatitis C: outcomes from a population-based cohort. **Aids Care**, v. 17, n. 4, p.505-515, 2005.
- BRAGA, W.S.M. Baixa prevalência do vírus da hepatite B, vírus da hepatite D e vírus da hepatite C entre pacientes com o vírus da imunodeficiência humana ou síndrome da imunodeficiência adquirida na Amazônia Brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 6, p.519-522, 2006.

BRANDÃO, A.B.M. et al. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. **Revista Panamericana de Saúde Pública**, v. 9, n. 3, p.161-168, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2042 de 11 de outubro de 1996. **Dispõe sobre o Regulamento técnico para funcionamento dos serviços de terapia renal substitutiva e as normas para cadastramento desses estabelecimentos junto ao Sistema Único de Saúde**. Diário Oficial da União, Brasília, 14 de out. de 1996, Nº 06, pag. 20792, seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 639 de 26 de junho de 2000. **Aprova o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica tipo C - Interferon + Ribavirina, apresentado na forma de texto no anexo I desta portaria**. Diário Oficial da União, seção 1, p.33 em 26/06/2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 863 de 12 de Novembro de 2002. **Aprova o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica C – Interferon-alfa, Interferon-alfa peguilado, Ribavirina, na forma do Anexo desta Portaria**. Diário Oficial da União, seção 1, p.160 em 12/11/2002.

BRASIL. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Portaria nº 5 de 21 de fevereiro de 2006. **Inclui doenças na relação nacional de notificação compulsória, define doenças de notificação imediata, relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional e normas para notificação de casos**. Diário Oficial da União 22/02/2006, Nº 38, Seção 1, Páginas 34 e 35.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de Setembro de 2007. **Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C, 2007**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 out. 2007. Seção 1, p. 60-63.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. Ed, Brasília : Ministério da Saúde, 2009a. 816 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009. **Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes**. Diário Oficial da União em 30/10/2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009c. 150 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Hepatites Virais no Brasil: Situação, Ações e Agenda**, 2011a. Disponível em: http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/hepatites_virais_no_brasil_situacao_acoes_e_agenda, Acesso em: 11/07/2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**, 2011b. Disponível em: < <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/svs/108795-221.html> >. Acesso em: 7 dez. 2011.

BRASIL. Datasus. Informações de Saúde: Epidemiológicas e Morbidade, 2011c. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&VObj=http://www2.aid.s.gov.br/cgi/deftohtm.exe?tabnet/> Acesso em: 15/11/2011.

BRASIL. Datasus. Informações de Saúde: Epidemiológicas e Morbidade, 2012a. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&VObj=http://www2.aid.s.gov.br/cgi/deftohtm.exe?tabnet/> Acesso em: 13/06/2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estudo mostra o perfil das hepatites virais nas capitais**. disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=13058>. Acesso em: 07 ago. 2012b.

BRASIL. DATASUS. SIGTAP - **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS**. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> >. Acesso em: 10 jan. 2012c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de Preços em Saúde**. Disponível em: <<http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/index.cfm>>. Acesso em: 10 jan. 2012d.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. **ComprasNet**: Portal de Compras do Governo Federal. Disponível em: <<http://www.comprasnet.gov.br/>>. Acesso em: 10 jan. 2012e.

BRIGGS, A.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. **Decision Modelling for Health Economic Evaluation**. Oxford: Oxford University Press, 2006. 256 p.

BRUIX, J.; LLOVET, J.M. Prognostic Prediction and Treatment Strategy in Hepatocellular Carcinoma. **Hepatology**, v. 35, n. 3, p.519-524, 2002.

BULTERYS, M. et al. Rapid HIV-1 Testing During Labor A Multicenter Study. **Jama**, v. 292, n. 2, p.219-223, 2004.

BURGOYNE, R.W.; TAN, D.H. Prolongation and quality of life for HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a balancing act. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 61, n. 3, p.469-473, 2008.

BUSCH, M.P. et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. **Transfusion Complications**, v. 45, n. 2, p.254-264, 2005.

BUTTERWORTH, R.F. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. **Journal of Hepatology**, v. 32, n. 1, p.171-180, 2000.

BUXTON, J.A., et al. HCV co-infection in HIV positive population in British Columbia, Canadá. **BMC Public Health**, v.10, p. 2 -11, 2010.

CAMMÀ, C. et al. Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Radiology**, v. 224, n. 1, p.47-54, 2002.

CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v 38, p.41-49, 2005.

CAMPOLINA, A.G; CICONELLI, R.M. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. **Revista Panamericana de Salud Publica**. v.19, n.2, p.128-136, 2006.

CAO, W et al. Regulatory T Cell Expansion and Immune Activation during Untreated HIV Type 1 Infection Are Associated with Disease Progression. **Aids Research And Human Retroviruses**, v. 25, n. 2, p.183-191, 2009.

CARGNEL, A. et al. Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients on HAART. **Antiviral Therapy**, v.10, n.2, p.309-317, 2005.

CARNEIRO, M. et al. Decline of hepatitis C infection in hemodialysis patients in Central Brazil: a ten years of surveillance. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 100, n. 4, p.345-349, 2005.

CARR, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. **AIDS**, v.17, s.1, p. s141-s148, 2003.

CARVALHO, F.H.P et al. Co-infecção por HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 43, n. 1, p.133-139, 2009.

CASTILLA, J et al. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. **Aids**, v.16, n.14, p.1945-1951, 2002.

CDC. Center of Disease Control. **Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus**. 2005 Disponível em <<http://www.cdc.gov/hiv/resources/Factsheets/pdf/coinfection.pdf>>. Acesso em Ago. de 2011.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years** --- United States, 2008. Disponível: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm>, Acesso em: 14/06/2012.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **HIV and Viral Hepatitis**, 2011. Disponível: <http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/hepatitis.htm>, Acesso em: 12/05/2012.

CELONA, A.F. et al. Hepatitis C in a Los Angeles public hepatitis clinic: demographic and biochemical differences associated with race-ethnicity. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, v. 2, n. 6, p.459-462, 2004.

CERQUEIRA, D.M et al. Prevalência de subtipos do HIV-1 no Distrito Federal. **Universitas Ciências da Saúde**, v.1, n.1, p. 141-148, 2008

CHOO, Qui-lim et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p.359-362, 1989.

CHUNG, R T et al. Extended therapy with pegylated Interferon and weight-based ribavirin for HCV-HIV coinfecting patients. **Hiv Clinical Trials**, v. 13, n. 2, p.70-82, 2012.

CHUNG, R.T et al. PegInterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected Persons. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 5, p.451-459, 2004.

CIORLIA, L.A.S.; ZANETTA, D.M.T. Hepatite C em profissionais da saúde: prevalência e associação com fatores de risco. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 2, p.229-235, 2007.

CODES, L. et al. Comparative Study of Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 in Salvador, Bahia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 7, n. 6, p.409-417, 2003.

COHEN, M C; COHEN, S. Cytokine function: a study in biologic diversity. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 105, n. 5, p.589-598, 1996.

CONTI, M et al. HPV, HIV infection, and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers. **Gynecologic Oncology**, v.49, p. 344-348, 1993.

CORVINO S.M., et al. Co-infecção HIV/HCV em pacientes de Botucatu e região. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.10, n.4, p.537-543, 2007.

CRESPO, M et al. PegInterferon alpha-2b plus ribavirin vs Interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 14, n. 4, p.228-238, 2007.

CROTTY, S. et al. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. **Nature**, v.6, n. 12, p.1375-1379, 2000.

DANTA, Mark et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. **AIDS**, San Francisco, v. 21, n. 8, p.983-991, 2007.

DELANEY, Kevin P. et al. Evaluation of the Performance Characteristics of 6 Rapid HIV Antibody Tests. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 2, p.257-263, 2008.

DIAZ, T. et al. Factors Associated With Prevalent Hepatitis C: Differences Among Young Adult Injection Drug Users in Lower and Upper Manhattan, New York City. **American Journal of Public Health**, v. 91, n. 1, p.23-30, 2001.

DIONNE-ODOM J. et al . Acute hepatitis C and HIV coinfection. **Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 12, p. 775-783, 2009.

DORE, G.J. et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. **Journal of Clinical Virology**, v. 26, n. 2, p.171-184, 2003.

DROMER, F. et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART eras. **AIDS**, v.18, n.3, p.555-562, 2004.

DUSHEIKO, G. Side Effects of Alpha Interferon in Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, n. 3, p.112-121, 2003.

DUSHEIKO, G. Hepatitis C. **Medicine**, v. 35, n. 1, p.43-48, 2007.

EI KHOURY, A.C et al. Economic burden of hepatitis C-associated diseases in the United States. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 19, n. 3, p.153-160, 2012.

EL-SERAG, H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. **Clinical Liver Disease**, v. 5, n. 1, p.87-107, 2001.

EL-SERAG, H.B.; MASON, A.C. Rising Incidence of Hepatocellular Carcinoma in the United States. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 10, p.745-750, 1999.

EPPSTEIN, D.A.; STEWART, W.E. Altered Pharmacological Properties of Liposome-Associated Human Interferon-Alpha. **Journal of Virology**, v. 41, n. 2, p.575-582, 1982.

ESLAM, M.; LÓPEZ-CORTÉS, L.F.; ROMERO-GOMEZ, M. The role of insulin resistance in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. **Current Opinion In Hiv And Aids**, v. 6, n. 6, p.553-558, 2011.

ESPÍRITO-SANTO, M.P. et al. Genotyping hepatitis C virus from hemodialysis patients in Central Brazil by line probe assay and sequence analysis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 4, p.545-550, 2007.

ESTEBAN, J.I.; SAULEDA, S.; QUER, J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. **Journal of Hepatology**, v. 48, n. 1, p.148-162, 2008.

EYSTER M.E. et al. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: Effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The

Multicenter Hemophilia Cohort Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 6, n. 6, p. 602–610, 1993.

FARCI, P. et al. Early changes in hepatitis C viral quasispecies during Interferon therapy predict the therapeutic outcome. **Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America**, v. 99, n. 5, p.3081-3086, 2002.

FATTOVICH, G. et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. **Gastroenterology**, v. 127, n. 5, p.s35-s50, 2004.

FELLAY, J et al. Common Genetic Variation and the Control of HIV-1 in Humans. **PLoS Genetics**, v. 5, n. 12, p.1-12, 2009.

FERENCI, P. et al. Hepatic Encephalopathy- Definition, Nomenclature Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. **Hepatology**, v. 35, n. 3, p.716-721, 2002.

FERLAY, J. et al. Globocan 2000: **Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0**. IARC Cancer Base No. 5. 2001. Lyon, IARC Press.

FERNANDES, Ana Paula Morais et al. Síndrome da lipodistrofia associada com a terapia anti-retroviral em portadores do HIV: considerações para os aspectos psicossociais. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 15, n. 5, p.1041-1045, 2007.

FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Hepatites virais: aspectos epidemiológicos e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.7, n.4, p. 473-487, 2004.

FISSELL, Rachel B et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. **Kidney International**, v. 65, n. 6, p.2335-2342, 2004.

FLEISCHER, R.; BOXWELL, D.; SHERMAN, K.E. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 8, p.79-80, 2004.

FLEMING, C.A. et al. Health-related quality of life of patients with HIV disease: impact of hepatitis C coinfection. **Clinical Infectious Diseases**, v.38, n.4, p. 572-578, 2004.

FORNS, X.; BUKH, J. The molecular biology of hepatitis C virus: genotypes and quasispecies. **Clinics in Liver Disease**, v.3, n.4, p 693-716, 1999.

FRANCHINI, M.; NICOLINI, N.; CAPRA, F. Treatment of hepatitis C in hemophiliacs. **American Journal of Hematology**, v. 81, n.9, p.696-702, 2006.

FREITAS, S.Z. et al. Prevalence, genotypes and risk factors associated with hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in Campo Grande, MS, Brazil. **Memória do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 4, p.405-408, 2008.

FRIEDRICH, B.M. et al. Host factors mediating HIV-1 replication. **Virus Research Journal**, v. 161, n. 2, p.101-114, 2011.

GALOSSI, A. et al. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. **Journal of Gastroenterology And Liver Diseases**, v. 16, n. 1, p.65-73, 2007.

GALVIN, S.R; Cohen, M.S. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. **Nature Reviews**, v.2, n.1, p.33-42, 2004.

GASTAMINZA, Pablo; KAPADIA, Sharookh B.; CHISARI, Francis V. Differential biophysical properties of infectious intracellular and secreted hepatitis C virus particles. **Journal of Virology**, v. 80, n. 22, p.11074-11081, 2006.

GEOCZE, L. et al. Qualidade de vida e adesão ao tratamento anti-retroviral de pacientes portadores de HIV. **Revista de Saúde Pública**, v. 44 n. 4, p. 743-749, 2010.

GERETTI, A.M. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. **Current Opinion In Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p.1-7, 2006.

GHANY, M.G et al. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. **Hepatology**, v. 49, n. 4, p.1335-1374, 2009.

GIORDANO, T.P. et al. Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in HIV-Infected Veterans With and Without the Hepatitis C Virus. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, n.21, p.2349-2354, 2004.

GIRARDI, E.; SABIN, C.A.; MONFORTE, A.D. Late Diagnosis of HIV Infection: Epidemiological Features, Consequences and Strategies to Encourage Earlier Testing. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 46, S1, p.S3-S8, 2007.

GLYNN M.; RHODES P. **Estimated HIV prevalence in the United States at the end of 2003**. In: Program and Abstracts of the National HIV Prevention Conference (Abstract 595), Atlanta, GA, June 2005.

GOLD, M.R.; SIEGEL, J.E.; RUSSELL, LB.; WEINSTEIN, M.C.(Eds.). **Cost-effectiveness in health and medicine**, New York, Oxford University Press, 1996.

GONZÁLEZ-PERALTA, R.P. et al. Interferon Alfa-2b in Combination With Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children: Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics. **Hepatology**, v. 42, n. 5, p.1010-1018, 2005.

GREEN, E.C. et al. Uganda's HIV prevention success: the role of sexual behavior change and the national response. **Aids and Behavior**, v. 10, n. 4, p.335-346, 2006.

GREENWALD, J.L. et al. A Rapid Review of Rapid HIV Antibody Tests. **Current Infectious Disease Reports**, v. 8, n. 2, p.125-131, 2006.

GRÄF, T. et al. HIV-1 Genetic diversity and drug resistance among treatment naïve patients from Southern Brazil: An association of HIV-1 subtypes with exposure categories. **Journal of Clinical Virology**, v. 51, n. , p.186-191, 2011.

GUYATT, G.H; FEENY, DH; PATRICK, DL. Measuring Health-Related Quality of Life. **Annals of Internal Medicine**, v. 118, n. 8, p. 622-9, 1993.

HAHN, J.A. et al. Hepatitis C Virus Seroconversion among Young Injection Drug Users: Relationships and Risks. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 11, p.1558-1564, 2002.

HALPERIN, D.T. et al. The time has come for common ground on preventing sexual transmission of HIV. **The Lancet**, v. 364, n. 9449, p.1913-1915, 2004.

HARRIS, J.M.; CHESS, R.B. Effect of pegylation on pharmaceuticals. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 3, p.214-221, 2003.

HECHT, F.M. et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. **Aids**, v. 16, n. 8, p.1119-1129, 2002.

HNATYSZYN, H.J. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. **Antiviral Therapy**, v. 10, n. 1, p.1-11, 2005.

HSU, P.C. et al. Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. **Journal of Gastroenterology And Hepatology**, v. 27, n. 1, p.149-157, 2012.

ICARDI, G. et al. Novel Approach To Reduce the Hepatitis C Virus (HCV) Window Period: Clinical Evaluation of a New Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for HCV Core Antigen. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 9, p.3110-3114, 2001.

ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. **Virus Taxonomy: 2009 Release**. Disponível em:
<http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2009&bhcp=1>. Acesso dia 25/05/2012

IDROVO, V. Encefalopatia hepática. **Revista Colombiana de Gastroenterologia**, v. 18, n. 3, p.163-167, 2003.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero: Detecção precoce**. Disponível em:
http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/deteccao_precoce. Acesso dia 25/05/2012.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. **Journal of The American Society of Nephrology**, v. 18, n. 5, p.1584-1593, 2007.

KLARKOWSKI, D.B. et al. The Evaluation of a Rapid In Situ HIV Confirmation Test in a Programme with a High Failure Rate of the WHO HIV Two-Test Diagnostic Algorithm. **PLoS One**, v. 4, n. 2, p.1-6, 2009.

KLEIN MB, et al., Cohort profile: the Canadian HIV-hepatitis C co-infection cohort study. **International Journal of Epidemiology**, v.39, n. 5, p.:1162-1169, 2010.

KOREN, G. Ribavirin in the treatment of SARS: A new trick for an old drug? **Canadian Medical Association Journal**, v. 168, n. 10, p.1289-1292, 2003.

KRAMER, J.R. et al. Hepatitis C coinfection increases the risk of fulminant hepatic failure in patients with previous term HIV in the HAART era. **Journal of Hepatology**, v. 40, n. 3, p.309-314, 2005.

KUEHNE, F.C. et al. Treatment for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients: clinical benefits and cost-effectiveness. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 22, p.2545-2556, 2002.

KUNTZEN, T et al. Naturally Occurring Dominant Resistance Mutations to Hepatitis C Virus Protease and Polymerase Inhibitors in Treatment-Naïve Patients. **Hepatology**, v. 48, n. 6, p.1769 -1778, 2008.

KWO, P.Y et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with pegInterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. **The Lancet**, v. 376, n. 9742, p.705-716, 2010.

LAFEUILLADE, Alain; HITTINGER, Gilles; CHADAPAUD, Stephane. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. **The Lancet**, v. 357, n. 9252, p.280-281, 2001.

LAMBERS, F.A et al. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. **AIDS**, v. 25, n. 17, p. 21-27, 2011.

LAPPALAINEN, M. et al. Molecular epidemiology of viral pathogens and tracing of transmission routes: hepatitis, calici and hantaviruses. **Journal of Clinical Virology**, v. 21, n. 3, p.177-185, 2001.

LAVANCHY, Daniel. Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world. Best Practice And Research: **Clinical Gastroenterology**, v. 22, n. 6, p.991-1008, 2008.

LAVANCHY, Daniel. Public health measures in the control of viral hepatitis: A World Health Organization perspective for the next millennium. **Journal of gastroenterology And Hepatology**, v. 17, n. 4, p.S452-S459, 2002.

LEE, W.M et al. Early Hepatitis C Virus–RNA Responses Predict Interferon Treatment Outcomes in Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, v. 28, n. 5, p.1411-1415, 2003.

LINDSAY, K.L. et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Pegylated Interferon Alfa-2b to Interferon Alfa-2b as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, v. 34, n. 2, p.395-403, 2001.

LIVRAGHI, T. et al. Small Hepatocellular Carcinoma: Treatment with Radio-frequency Ablation versus Ethanol Injection. **Radiology**, v. 210, n. 3, p.655-661, 1999.

LUNETTA, A.C.F.; LUIS, M.A.V. Alcool, Drogas e Comportamentos de Risco entre Pacientes Ambulatoriais com Hepatite C em Hospital Universitário. **Revista Enfermagem Uerj**, v. 16, n. 4, p.538-544, 2008.

LUXON, B.A et al. Pegylated Interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. **Clinical Therapeutics**, v. 24, n. 9, p.1363-1383, 2002.

MALINCHOC, M. et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**, v. 31, n. 4, p.864-871, 2000.

MATHURIN, P. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. **Hepatology**, v. 29, n. 1, p.257-263, 1999.

MAZUELOS, E.M; GARCÍA, A.I.A. Aspectos microbiológicos de la criptococosis en la era post-TARGA Microbiological aspects of the cryptococcosis in the post-HAART era. **Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica**, v. 28, n. S1, p.S40-S45, 2010.

MCHUTCHISON, J.G. et al. PegInterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 6, p.580-593, 2009.

MCHUTCHISON, J.G. et al. The Impact of Interferon Plus Ribavirin on Response to Therapy in Black Patients With Chronic Hepatitis. **Gastroenterology**, v. 119, n. 5, p.1317-1323, 2000.

MELE, A et al. Beauty treatments and risk of parenterally transmitted hepatitis. Results from the hepatitis surveillance system in Italy. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 27, n.5, p.441-444, 1995.

MENDES-CORRÊA, M.C., et al. Barriers to treatment of hepatitis C in HIV/HCV coinfecting adults in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.14, n.3, 2010.

METTA, H. A et al. Criptococosis diseminada en pacientes con SIDA. Análisis clínico, microbiológico e inmunológico de 51 pacientes. **Revista argentina de microbiología**, v. 34, n.3, p. 117-123, 2002.

MEYERS, C.M. et al. Hepatitis C and renal disease: an update. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 42, n. 4, p.631-657, 2003.

MIRZA, S.A. et al. The Changing Epidemiology of Cryptococcosis: An Update from Population-Based Active Surveillance in 2 Large Metropolitan Areas, 1992–2000. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 6, p.789-794, 2003.

MOHSEN, A.H.; GROUP, Trent Hcv Study. The epidemiology of hepatitis C in a UK health regional population of 5.12 million. **Gut**, v. 48, p.707-713, 2001.

MOITINHO, E. et al. Prognostic Value of Early Measurements of Portal Pressure in Acute Variceal Bleeding. **Gastroenterology**, v. 117, n.3, p.626-631, 1999.

MOORE, K.P. et al. The Management of Ascites in Cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. **Hepatology**, v. 38, n. 1, p.258-266, 2003.

MORENO, L. et al. Pegylated Interferon α 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. **AIDS**, v. 18, n. 1, p.67-73, 2004.

MORGADO M.G.; GUIMARÃES M. L.; GALVÃO-CASTRO B. HIV-1 Polymorphism: a Challenge for Vaccine Development - A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 2, p.143-150, 2002.

MORONI, M.; ANTINORI, S. HIV and direct damage of organs: disease spectrum before and during the highly active antiretroviral therapy era. **AIDS**, v. 17, n. S1, p.S51-S64, 2003.

MUENNIG, P.; KHAN, K. **Designing and Conducting Cost-Effectiveness Analyses in Medicine and Health Care**. Somerset F: Jossey-bass, 2002. 384 p.

MUIR, A.J. et al. Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Blacks and Non-Hispanic Whites. **The New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 22, p.2265-2271, 2004.

MURILLAS, J. et al. The Model for End-Stage Liver Disease Score Is the Best Prognostic Factor in Human Immunodeficiency Virus 1–Infected Patients with End-Stage Liver Disease: A Prospective Cohort Study. **Liver Transplantation**, v. 15, p. 1133-1141, 2009.

MURPHY, A.A et al. Twice-weekly pegylated Interferon- α -2a and ribavirin results in superior viral kinetics in HIV/hepatitis C virus co-infected patients compared to standard therapy. **AIDS**, v. 25, n. 9, p.1179-1187, 2011.

MURRAY, C. J. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 72, n. 3, 1994.

NEWBY, D.; HILL, S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 2: cost-minimization analysis--when are two therapies equal? **Journal of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, v. 28, n. 2, p.145-150, 2003.

NEVES, L.A.S.; REIS, R.K.; GIR, E. Adesão ao tratamento por indivíduos com a co-infecção HIV/tuberculose: revisão integrativa da literatura. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, v. 44, n. 4, p.1135-1141, 2010.

NIEDERAU, C et al. Prognosis of Chronic Hepatitis C: Results of a Large, Prospective Cohort Study. **Hepatology**, v.28, n.6, p. 1687-1695, 2003.

NÚÑEZ, M. et al. Role of Weight-Based Ribavirin Dosing and Extended Duration of Therapy in Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients: The PRESCO Trial. **Aids Research And Human Retroviruses**, v. 23, n. 8, p.972-982, 2007.

NYITRAY, A.G et al. Age-Specific Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus (HPV) among Men Who Have Sex with Women and Men Who Have Sex with Men: The HPV in Men (HIM) Study. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 1, p.49-57, 2011.

OKUDA, M. et al. Mitochondrial Injury, Oxidative Stress, and Antioxidant Gene Expression Are Induced by Hepatitis C Virus Core Protein. **Gastroenterology**, Boston, v. 122, p.366-375, 2002.

ONG, J.P.; YOUNOSSI, Z.M. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 71, n. 3, p.S17-S21, 2004.

OPERSKALSKI, E.A; KOVACS, A. HIV/HCV Co-infection: Pathogenesis, Clinical Complications, Treatment, and New Therapeutic Technologies. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 8, n.1, p.12-22, 2011.

PALEFSKY, J.M et al. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. **AIDS**, v. 12, n. 5, p.495-503, 1998.

PARANÁ, R. et al. HCV INFECTION IN NORTHEASTERN BRAZIL: unexpected high prevalence of genotype 3a and absence of African genotypes. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 37, n. 4, p.213-216, 2000.

PARKIN, M. et al . **Estimating The World Cancer Burden: Globocan 2000**. International Journal of Cancer, v. 94, n. 2, p.153-156, 2001.

PASCOE, S.J.S. et al. Field Evaluation of Diagnostic Accuracy of an Oral Fluid Rapid Test for HIV, Tested at Point-of-Service Sites in Rural Zimbabwe. **Aids Patient Care And Stds**, v. 23, n. 7, p.571-576, 2009.

PEREZ, R.M. et al. Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. **Journal of Medical Virology**, v. 69, n. 4, p.489-494, 2003.

PETROSILLO, N. et al. Prevalence of Infected Patients and Understaffing Have a Role in Hepatitis C Virus Transmission in Dialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 37, n. 5, p.1004-1010, 2001.

PESTKA, S.; KRAUSE, C.D.; WALTER, M.R.. Interferons, Interferon-like cytokines, and their receptors. **Immunological Reviews**, v. 202, n. 1, p.8-32, 2004.

PINTO, C.S et al. Infecção pelo vírus da hepatite C em gestantes em Mato Grosso do Sul, 2005-2007. **Revista de Saúde Pública**, v.45, n.5, p.974-976, 2011.

POPPER, S.J et al. Lower Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 2 Viral Load Reflects the Difference in Pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. **Journal of Infectious Diseases**, v. 180, n. 4, p.1116-1121, 1999.

POYNARD, T. et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 34, n. 5, p.730-739, 2001.

POYNARD, T.; LEROY, V.; COHARD, M. Meta analysis of Interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis, effects of dose and duration. **Hepatology** , v. 24, n. 4, p.778-89, 1996.

POYNARD, T; BEDOSSA, P; OPOLON, T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. **Lancet**, v. 349, n. 9055, p.825-832, 1997.

PRATI, D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. **Journal of Hepatology**, v. 45, n. 4, p.607-616, 2006.

QUARANTA., J. F., et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus (HCV) in HIV-1-infected patients (nice seroco cohort). **Journal of Medical Virology**, v. 42, n. 1, pages 29–32, 1994.

QUILLEN, C et al. HIV-1-resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene. **The Lancet**, v. 351, n. 9095, p.14-18, 1998.

QUINN, THOMAS C. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences. **AIDS**. V.22, p S7-S12, 2008.

RAMPINO, T. et al. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: Role of hepatocyte growth factor. **Kidney International**, v. 56, n. 6, p.2286-2291, 1999.

REDDY, K.R.; MODI, M.W.; PEDDER, S. Use of pegInterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys®) for the treatment of hepatitis C. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 4, p.571-586, 2002.

REHERMANN, Barbara. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 7, p.1745-1754, 2009.

RHOADS, J. Natural History and Epidemiology of Hepatitis C. **Journal of The Association of Nurses In Aids Care**, v. 14, n. 5, p.18s-25s, 2003.

- RIDER, P.J; LIU, F. Crosstalk between HIV and hepatitis C virus during co-infection. **BMC Medicine**, v. 10, p.1-3, 2012.
- ROBERTS, M.J.; BENTLEY, M.D.; HARRIS, J.M. Chemistry for peptide and protein pegylation. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 4, p.459-476, 2002.
- ROCKSTROH J.K. et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. **The journal of Infectious Disease**, v. 192, n. 6, p. 992–1002, 2005.
- RODRIGUEZ-TORRES, M. et al. Degree of Viral Decline Early in Treatment Predicts Sustained Virological Response in HCV-HIV Coinfected Patients Treated with PegInterferon Alfa-2a and Ribavirin. **HIV Clinical Trials**, v.11, n.1, p.1-10, 2010.
- SANCHEZ, J.L. et al. Hepatitis C in Peru: Risk Factors for Infection, Potential Iatrogenic Transmission, and Genotype Distribution. **American Journal of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 63, n. 6, p.242-248, 2000.
- SANTANTONIO, T. et al. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. **Journal of Hepatology**, v. 49, n. 4, p.625-633, 2008.
- SANTO, A.H.; PINHEIRO, C.E.; JORDANI, M.S. Causas básicas e associadas de morte por Aids, Estado de São Paulo, Brasil, 1998. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 6, p.581-588, 2000.
- SATO, E.M.N.; BERTOLINI, D.A. Hepatite C na região de Maringá, Estado do Paraná, Brasil: Diagnóstico sorológico, molecular e genotipagem. **Acta Scientiarum: Health Science**, Maringá, v. 28, n. 1, p.57-63, 2006.
- SAVEY, A. et al. A Large nosocomial outbreak of hepatitis c virus infections at a hemodialysis center. **Infection Control And Hospital Epidemiology**, v. 26, n. 9, p.752-760, 2005.
- SCHAMBERG, N.J.; LAKE-BAKAAR, G.V. Hepatitis C Virus-related Mixed Cryoglobulinemia: Pathogenesis, Clinical Manifestations, and New Therapies. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n. 9, p.695-703, 2007.
- SCHUPPAN, D.; AFDHAL, N.H. Liver cirrhosis. **The Lancet**, v.371, n.9615, p.838-851, 2008.
- SCOTTO, G. et al. Peg-Interferon Alpha-2a versus Peg-Interferon Alpha-2b in Nonresponders with HCV Active Chronic Hepatitis: A Pilot Study. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 28, p.623-630, 2008.
- SHAH K.V. Human papillomaviruses and anogenital cancers. **New English Journal of Medicine**, v.337, n.19, p.1386-1388, 1997.

- SHAHZAMANI, K et al. Rapid Low-cost Detection of Hepatitis C Virus RNA in HCV-infected Patients by Real-time RT-PCR using SYBR Green I. **Archives of Iranian Medicine**, v. 14, n. 6, p.396-400, 2011.
- SHELTON, J.D et al. Partner reduction is crucial for balanced "ABC" approach to HIV prevention. **British Medical Journal**, v. 328, n. 7444, p.891-893, 2004.
- SHEPARD, C.W.; FINELLI, L.; ALTER, M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 5, n. 9, p.558-567, 2005.
- SHERMAN, K.E. et al. Hepatitis C Virus Prevalence among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: A Cross-Sectional Analysis of the US Adult AIDS Clinical Trials Group. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 6, p.831-837, 2002.
- SILVA, A.C.M.; BARONE, A.A. Fatores de risco para infecção pelo HIV em pacientes com o vírus da hepatite C. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 3, p.482-488, 2006.
- SILVA, L.C.F et al. Padrão da infecção pelo HIV/AIDS em Manaus, Estado do Amazonas, no período de 1986 a 2000. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 5, p.543-550, 2009.
- SIMMONDS, P. et al. Consensus Proposals for a Unified System of Nomenclature of Hepatitis C Virus Genotypes. **Hepatology**, v. 42, n. 4, p.962-973, 2005.
- SMIT, C et al. Risk of Hepatitis-Related Mortality Increased Among Hepatitis C Virus/HIV-Coinfected Drug Users Compared With Drug Users Infected Only With Hepatitis C Virus A 20-Year Prospective Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 47, n. 2, p.221-225, 2008.
- SMITH, R.E.T. Hepatitis C virus therapies. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, p.715-716, 2006.
- SORIANO, V. et al. Interferon α for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, p.585-591, 1996.
- SOTO, B. et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis, **Journal of Hepatology**, v.26, p. 1 – 5, 1997.
- STRAUSS, E.; CALY, W.R. Peritonite bacteriana espontânea. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 6, p.711-717, 2003.
- SULKOWSKI, M.S. et al. Epoetin alfa once weekly improves anemia in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with Interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 39, n. 4, p.504-506, 2005.

SUMATHI, S. et al. High prevalence of hepatitis C infection among patients receiving hemodialysis at an urban dialysis center. **Infection Control And Hospital Epidemiology**, v. 23, n. 6, p.319-324, 2002.

TANIGUCHI, T.; TAKAOKA, A.. A weak signal for strong responses: Interferon- α/β revisited. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 2, n.5, p.378-386, 2001.
TAVEL, J.A et al. Interferon-alpha produces significant decreases in HIV load. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 30, n. 7, p.461-464, 2010.

TAYLOR, B.S. et al. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 15, p.1590-1602, 2008.

TAYLOR, MW et al. Changes in Gene Expression during Pegylated Interferon and Ribavirin Therapy of Chronic Hepatitis C Virus Distinguish Responders from Nonresponders to Antiviral Therapy. **Journal of Virology**, v. 81, n. 7, p.3391-3401, 2007.

TAYLOR, R.S. et al. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. **British Medical Journal**, v. 329, n. 7472, p.972-975, 2004.

THEIN, H.H. et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. **Hepatology**, v. 48, n. 2, p.418-431, 2008.

THIO, C.L. et al. Screening for Hepatitis C Virus in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 2, p.575-577, 2000.

THOMSON, E.C. et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. **AIDS**. v. 23, n. 1, p.89-93, 2009.

TOVO, C.V. et al. Prevalência Ambulatorial em um Hospital Geral de Marcadores para Hepatites B e C em Pacientes com Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.43, n.2, p. 73-76, 2006.

TRUONG, H.H.M et al. Increases in sexually transmitted infections and sexual risk behaviour without a concurrent increase in HIV incidence among men who have sex with men in San Francisco: a suggestion of HIV serosorting? **Sexually Transmitted Infections**, v.82, n.6, p.461-466, 2005.

UBONVAN, J.; SASISOPIN, K.; SOMNUEK, S. Impact of Antiretroviral Therapy on the Relapse of Cryptococcosis and Survival of HIV-Infected Patients with Cryptococcal Infection. **Current Hiv Research**, v. 5, n. 3, p.355-360, 2007.

VAN DE LAAR, T.J. et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. **Journal of Infected Disease**. v.196, n.2, p.230-238, 2007.

VIANNA, C.M.M et al. Avaliação econômica do Interferon peguilado alfa 2a em combinação com a Ribavirina para o tratamento da infecção pelo genótipo 1 da

hepatite crônica C: Comparação do tratamento por 48 semanas e terapia estendida, 2012. **Mimeo** – texto acadêmico não publicado.

WASLEY, A.; ALTER, M.J. Epidemiology of Hepatitis C: Geographic Differences and Temporal Trends. **Seminars In Liver Disease**, v. 20, n. 1, p.1-16, 2000.

WESTIN, J. et al. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C Virus genotype 3 infected patients. **Journal of Hepatology**, v. 37, n. 6, p.837-842, 2002.

WHO. World Health Organization. **Global Alert and Response (GAR): World Hepatitis Day**, 28 July 2011a. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/world_hepatitis_day/en/index.html>. Acesso em: 11 nov. 2011a.

WHO. World Health Organization. **Hepatitis C: Fact sheet N°164**, 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>>. Acesso em: 11 ago. 2012.

WHO. World Health Organization. **HIV/AIDS Fact sheet N°360**, 2011c. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/index.html>, Acesso dia 13/06/2012

WHO. World Health Organization. **HIV/AIDS TREATMENT AND CARE: Clinical protocols for the WHO European Region**, 2007a. Disponível em: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/78106/E90840.pdf. Acesso dia 27/05/2012.

WHO. World Health Organization. **WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children**, 2007b. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>, Acesso dia 13/06/2012.

WHO. World Health Organization. **Management of Common Health Problems of Drug Users**, 2009a. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/topics/idu/drug_dependence/hiv_primary_care_guidelines_searo.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2012.

WHO. World Health Organization. **Progress report 2011: Global HIV/AIDS response. Epidemic update and health sector progress towards universal access** WHO, UNICEF, UNAIDS, 2011. Disponível em: http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/en/index.html. Acesso dia 25/05/2012.

WHOQOL GROUP. Development of the World Health Organization HOQOL-Bref quality of life assessment. **Psychological Medicine**, v. 28, p.551-559, 1998.

WILLIAMS, R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 25, n. 1, p.S17-S22, 2006.

WURSTHORN, K.; MANNS, M.P.; WEDEMEYER, H. Natural history: The importance of viral load, liver damage and HCC. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 22, n. 6, p.1063-1079, 2008.

XIUHONG, M.S et al. Interruption and Discontinuation of Highly Active Antiretroviral Therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 38, n.3, p.320-328, 2005.

YUASA, T. et al. The Particle Size Of Hepatitis C Virus Estimated By Filtration Through Microporous Regenerated Cellulose Fibre. **Journal of General Virology**, v. 72, n. , p.2021-2024, 1991.

YOKOSUKA O. et al. Spontaneous negativation of serum hepatitis C virus RNA is a rare event in type C chronic liver diseases: analysis of HCV RNA in 320 patients who were followed for more than 3 years. **Journal of Hepatology**, v.31, n.3, p.394–399, 1999.

ZARNKE, K B; A LEVINE, M; O'BRIEN, BJ.. Cost-benefit analyses in the health-care literature: don't judge a study by its label. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 50, n. 7, p.813-822, 1997.

ZEIN, N.N. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, n. 2, p.223-235, 2000.

ZHOU, H. et al. Genome-Scale RNAi Screen for Host Factors Required for HIV Replication. **Cell Host & Microbe**, v. 4, n. 5, p.495-504, 2008.

ZIGNEGO, A.I. et al. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach. **Digestive And Liver Disease**, v. 39, n.1, p. 2-17, 2007.