



UnB

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Simone Monzani Vivaldini

**AVALIAÇÃO DE TRATAMENTOS PARA HEPATITE C COM USO DE
ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA, EM PACIENTES MONOINFECTADOS E
COINFECTADOS COM HIV, ATENDIDOS NO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE NO PERÍODO DE 2015 A 2018**

Brasília – DF

2021

Simone Monzani Vivaldini

**AVALIAÇÃO DE TRATAMENTOS PARA HEPATITE C COM USO DE
ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA, EM PACIENTES MONOINFECTADOS E
COINFECTADOS COM HIV, ATENDIDOS NO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE, NO PERÍODO DE 2015 A 2018**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília para a obtenção do título de doutora em Medicina Tropical, na área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo



DATA DE DEFESA

25/05/2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

VV855a Vivaldini, Simone Monzani
AVALIAÇÃO DE TRATAMENTOS PARA HEPATITE C COM USO DE
ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA, EM PACIENTES MONOINFECTADOS E
COINFECTADOS COM HIV, ATENDIDOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO
PERÍODO DE 2015 A 2018 / Simone Monzani Vivaldini;
orientador Wildo Navegantes de Araújo. -- Brasília, 2021.
272 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical) --
Universidade de Brasília, 2021.

1. hepatite C. 2. tratamento. 3. antivirais de ação
direta. 4. política de saúde. I. de Araújo, Wildo Navegantes
, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira

Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina

Professor Doutor Ricardo Gadelha de Abreu

Secretaria de Atenção Primária à Saúde – Ministério da Saúde

Professor Doutor Edgar Merchan-Hamann

Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina

Professor Doutor Mauro Niskier Sanches

Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina

Professor Doutor Wildo Navegantes de Araújo – Presidente

Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas que tiveram doença crônica por hepatite C neste país, dentre as quais muitas não contaram com a chance de acessar os tratamentos e tiveram suas vidas ceifadas. Também o dedico à ciência e aos grandes pesquisadores, por realizarem grandes feitos, na busca incansável por novos tratamentos que trouxeram grande esperança da eliminação dessa infecção como problema de saúde pública. Desejo que isso se concretize nos próximos anos da presente década!

“É necessário olhar para a frente da colheita, não importa o quão distante isso seja; quando uma fruta for colhida, algo bom aconteceu.”

(Charles Darwin)

AGRADECIMENTOS

A Deus, que, por meio de uma fé inexplicável, dá sentido à minha vida e a todos os meus projetos.

À coordenação, aos docentes e aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical (PPGMT) da Universidade de Brasília, pela dedicação de excelência ao compromisso com o aprendizado e formação acadêmica.

Ao professor Dr. Wildo, por toda paciência, incentivo e comprometimento e confiança no desenvolvimento técnico e científico desta pesquisa.

Ao Ministério da Saúde, no âmbito do Projeto VinculaSUS, que autorizou o acesso às bases de dados dos sistemas de informação para o melhor desenvolvimento do presente trabalho.

A Rachel Ribeiro, que trabalhou no relacionamento das bases de dados e análises estatísticas na colaboração para o melhor desenvolvimento deste estudo.

Aos profissionais, colegas e amigos da UnB, em especial aos profissionais da Secretaria da Pós-Graduação, sempre tão atenciosos e cuidadosos.

À Dra. Adele Benzaken e Dr. Fábio Mesquita antigos Diretores do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, que apoiou e incentivou este trabalho.

Ao Dr. Gerson Fernando Mendes Pereira, atual diretor do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e IST, por apoiar o desenvolvimento da presente pesquisa.

Aos antigos coordenadores e colegas de trabalho, que me apoiaram e possibilitaram o início e a continuidade deste projeto.

A todos os colegas, amigos e parceiros do Ministério da Saúde, sem os quais esse trabalho não se concretizaria.

Aos membros da banca examinadora, que têm meu mais sincero respeito pela grande trajetória e qualificação.

Aos meus pais João e Anália, irmãs Lucinha e Cristiany, irmão Arlindo, cunhada Ivone, sobrinhos João Pedro e Marco Antônio, tias, tios, primos, meus avós (*in memoriam*), enfim, à toda a minha “grande família”, em especial à minhas tias Lúcia e Isabel Monzani (*in memoriam*) pelo grande apoio durante toda a minha formação. Vocês são para mim grande inspiração e orgulho e não fazem a menor ideia de como é grande o meu amor por vocês!

À minha família Chino: Rose, Carlos, Adriana, Bira, Fabiana, Willian e sobrinhos e à minha companheira Juliana, que sempre estão por perto, me apoiando incondicionalmente, os quais tanto amo e admiro.

Aos meus queridos amigos; são tantos a quem quero bem e em quem me inspiro que seria difícil citar. Muito obrigada por existirem na minha vida!

A todas as pessoas que direta ou indiretamente fizeram parte deste trabalho e que me ajudaram e inspiraram.

FINANCIAMENTO

Durante o desenvolvimento do curso de pós-graduação *stricto sensu*, modalidade doutorado, a Universidade de Brasília proveu auxílio por meio do Programa de Apoio à Pós-graduação - PROAP, utilizado para viabilizar a produção e organização de dados estatísticos, tradução de artigo científico para a língua estrangeira (inglês), revisão de texto da língua portuguesa e auxílio para a publicação de artigo científico.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Partícula do vírus da hepatite C.....	25
Figura 2. Genoma do vírus da hepatite C, precursor da poliproteína e as etapas iniciais da montagem do núcleo no retículo endoplasmático.....	26
Figura 3. Prevalência relativa de cada genótipo de HCV por região de Carga Global de Doença (CGD)	30
Figura 4. Representação esquemática do ciclo de vida do vírus da hepatite C.....	33
Figura 5. História natural da hepatite	41
Figura 6. Número estimado de pessoas que vivem com hepatite C, no mundo, 2017	74
Figura 7. Prevalência da hepatite C no mundo	74
Figura 8. Informações de relacionamento dos bancos de dados utilizados e identificação final de 11.308 pacientes com investigação pós-tratamento (teste qPCR-HCV quantitativo)	86
Figura 9. Informações de relacionamento das bases de dados utilizadas e identificação final de 1.516 pacientes coinfectados HIV-HCV.....	90

Artigo 1

Figura 1. Informações de relacionamento dos bancos de dados utilizados e identificação final de 11.308 pacientes com investigação pós-tratamento (teste qPCR-HCV quantitativo)	99
Figura 2. Georreferenciamento dos casos segundo pacientes tratados para hepatite C e pacientes que obtiveram cura viral. Brasil, 2015 a 2018.....	102

Artigo 2

Figura 1. Informações de relacionamento das bases de dados utilizadas e identificação final de 1.516 pacientes coinfectados HIV-HCV.....	121
--	-----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Métodos de cálculo para obter o valor de APRI e FIB4.....	61
Quadro 2. Caracterização de fibrose hepática conforme os valores do APRI e FIB4	61
Quadro 3. Esquemas de tratamento para hepatite C aguda e crônica	63
Quadro 4. Mecanismo de ação dos medicamentos utilizados no tratamento do HCV no SUS	64
Quadro 5. Correspondência de alteração arquitetural (fibrose)	68
Quadro 6. Resumo das drogas relacionadas ao estudo e respectivos mecanismos de ação	70
Quadro 7. Esquemas terapêuticos, segundo genótipo do HCV	71
Quadro 8. Esquemas terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica	74

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1. Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes submetidos ao tratamento para hepatite C. Brasil, outubro de 2015 a julho de 2018.....	103
Tabela 2. Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes e fatores associados à RVS, análises bivariadas e multivariadas	105
Tabela 3. Resultados de HCV qPCR após 12 semanas de tratamento para hepatite C em 11.308 pacientes no Brasil, de acordo com o esquema terapêutico e genótipo dos pacientes	108

Artigo 2

Tabela 1A. Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes coinfectados HIV-HCV e fatores associados à RVS, análises bivariadas e multivariadas.....	124
Tabela 1B. Laboratório e esquema terapêutico, características dos pacientes coinfectados com HIV-HCV submetidos a tratamento para hepatite C e fatores associados à RVS, análises bivariadas e multivariadas.....	126
Tabela 2. Resultados de HCV qPCR após 12 semanas de tratamento para hepatite C para 1.516 pacientes coinfectados HIV-HCV no Brasil, de acordo com o esquema terapêutico e genótipo dos pacientes	128

LISTA DE ABREVIÇÕES

3D – Associação dos fármacos ombitasvir hidratado, veruprevir dihidratado/ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado

3TC – Lamivudina

AASLD – Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado

ALT/TGP – Alanina aminotransferase

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APAC – Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade

APASL – Associação Ásia-Pacífico para o Estudo do Fígado

AST/TGO – Aspartato aminotransferase

BOC – Boceprevir

BPA-I – Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CGD – Carga Global de Doença

CHC – Carcinoma hepatocelular

Conep – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DAA – Antivirais de ação direta (*direct acting antivirals*)

DAAED – Divisão de Análise e Administração Estratégica de Dados

DataSUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DCCI – Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis

DCV – Daclatasvir

EACS – Sociedade Clínica Europeia de Aids (*European Aids Clinical Society*)

EASL – Associação Europeia para o Estudo do Fígado (*European Association for the Study of the Liver*)

EIHS – Egyptian Health Issues Survey

GAG – Glicosaminoglicano

EBV/GRZ – Associação medicamentosa elbasvir/gazoprevir

Elisa – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
GAL – Gerenciador de Ambiente Laboratorial
GP – Associação medicamentosa glecaprevir/pribentasvir
HBV – Vírus da hepatite B (*hepatitis B virus*)
HCV – Vírus da hepatite C (*hepatitis C virus*)
HIV – Vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*)
HSH – Homens que fazem sexo com homens
ICTV – Comitê Internacional de Taxonomia Viral (*International Committee on Taxonomy of Viruses*)
IL28B – Interleucina 28B
IFN – Interferona
IFN- α – Alfa-interferona
LDV/SOF – Associação medicamentosa ledipasvir/sofosbuvir
LDL – Lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoprotein*)
MS – Ministério da Saúde
NS – Proteína não estrutural (*nonstructural protein*)
OMS – Organização Mundial da Saúde
Opas – Organização Pan-Americana da Saúde
ORF – Estrutura de leitura aberta (*open reading frame*)
PCR – Reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*)
PEG-IFN – Alfapeguinterferona
PVHIV – Pessoas vivendo com HIV/aids
RAS – Resistência associada à substituição
RBV – Ribavirina
RNA – Ácido ribonucleico
RVS – Resposta virológica sustentada
SC – Subcutâneo(a)
SCTIE – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SIA/SUS – Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIM – Simeprevir
Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SOF – Sofosbuvir

SOF/VEL – Associação medicamentosa sofosbuvir/velpatasvir
SUS – Sistema Único de Saúde
SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde
TARV – Terapia antirretroviral
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF – Tenofovir
TVR – Telaprevir
UTR – Região não traduzida (*untranslated region*)
VEL – Velpatasvir
VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade (*very low density lipoprotein*)
VO – Via oral

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	REVISÃO DE LITERATURA	22
1.2	Partícula viral do vírus da hepatite C (HCV)	25
1.3	Genótipos do vírus da hepatite C	28
1.4	Ciclo de vida do vírus da hepatite C	32
1.5	EPIDEMIOLOGIA	35
1.5	História natural da hepatite C	41
1.5.1	Principais aspectos da hepatite C aguda e crônica	41
1.5.2	Hepatite C aguda	45
1.5.3	Hepatite C crônica	47
1.6	Coinfecção HCV-HIV	49
1.7	Diagnóstico laboratorial da hepatite C	52
1.7.1	Monitoramento clínico e laboratorial	53
1.7	Tratamento da hepatite C	54
1.7.1	Estadiamento da doença hepática	60
1.7.2	Tratamento para pessoas coinfectadas HIV-HCV	66
1.7.3	Indicações de tratamento relacionadas ao estudo	67
1.7.4	Tratamento da hepatite C segundo o PCDT para HCV e Coinfecções (2015)	71
2	JUSTIFICATIVA	76
2.1	Hipótese	79
3	OBJETIVOS	80
3.1	Geral	80
3.2	Específicos	80
3.3	Crterios de exclusão ou inclusão de casos	80
3.4	Tipo de estudo	81
3.5	Fonte de dados	82
3.6	Período, local e população de estudo	82
3.7	Considerações éticas	83

4	MÉTODOS	85
4.1	Método referente ao Artigo 1	85
4.2	Método referente ao Artigo 2	89
4.3	Análise estatística	93
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	95
5.1	Artigo 1	95
5.2	Artigo 2	117
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	140
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	143
	APÊNDICE A. Cópia da primeira página do Artigo 1 publicado	158
	ANEXO A. Parecer CEP	159
	ANEXO B. Guia VinculaSUS	169

RESUMO

Introdução: A hepatite C é um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. As novas terapias com antivirais de ação direta (DAA) representam um grande avanço no tratamento da doença e foram introduzidas no país em 2015. O objetivo deste trabalho foi avaliar a efetividade dos tratamentos da hepatite C com o uso desses antivirais em pacientes mono infectados e co infectados com HIV, no período de 2015 a 2018. A taxa de resposta terapêutica positiva é observada após 12 semanas do final do tratamento, por meio do exame de qPCR-HCV indetectável, que indica a resposta virológica sustentada (RVS).

Métodos: Foi realizado um estudo de coorte histórica que avaliou a resposta terapêutica dos tratamentos em um total de 11.308 pacientes em uso de esquemas terapêuticos compostos por sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV), simeprevir (SMV) e associação de ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir (3D) com ou sem ribavirina (RBV), evidenciando os resultados de exames de PCR quantitativo – qPCR (HCV-RNA) para verificar a resposta virológica sustentada (RVS) após 12 semanas do final do tratamento. Como fontes de dados, foram utilizadas as bases dos sistemas do Departamento de Informática do SUS (DataSus/MS) e do Sistema de Gerenciamento de Ambiente Laboratorial (GAL/MS), no período de 2015 a 2018. Análises de regressão logística foram realizadas para identificar fatores independentemente associados à resposta positiva às terapias baseadas em DAA.

Resultados: Entre os pacientes avaliados, 57,1% eram do sexo masculino; 48,3% referiram ser da raça/cor branca; 78,3% tinham mais de 50 anos; 44,1% eram da região Sudeste; 47,7% eram do genótipo 1b; e 84,5% foram tratados por 12 semanas. A taxa de cura, avaliada por tratamento de 12 e 24 semanas, variou de 95,0% a 95,9%, respectivamente. Em comparação com o sexo

masculino, as pessoas do sexo feminino apresentaram metade da chance (OR 0,5; IC 95% 0,4-0,6) de ter uma resposta negativa à terapia, e pessoas infectadas com genótipos 2 e 3 tiveram 1,5 vez a chance de não atingir a RVS em comparação com as infectadas com o genótipo 1 (OR 1,5-2,2; IC 95% 0,7-2,9; e OR 2,7-2,8; IC 95% 2,0-3,8, respectivamente). Pacientes na faixa etária de 50 a 69 anos tiveram 1,2 vez (OR 1,2; IC 95% 0,7-1,9) a chance de não ter RVS em comparação com outras faixas etárias; entretanto, esse dado não se apresentou estatisticamente significativo.

Conclusões: Esta pesquisa é a primeira dessa magnitude a ser realizada em um país da América Latina. Os dados obtidos representam as 27 Unidades da Federação do Brasil. Os presentes resultados corroboram outros achados de estudos internacionais e demonstram que a população brasileira tem altas taxas de cura. Considerando o Plano de Eliminação de Hepatite C como problema de saúde pública até 2030, lançado pelo Ministério da Saúde em 2017, é necessário manter a política de tratamento no âmbito da saúde pública para que o país atinja as metas de eliminação.

Palavras-chave: hepatite C; tratamento; antivirais de ação direta; política de saúde.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C is an important public health burden worldwide, including Brazil. New therapies using Direct-Acting Antivirals (DAA) were introduced in the country in 2015 and have greatly advanced the treatment of this disease. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of hepatitis C treatment using these antivirals in monoinfected and HIV-coinfected patients, between 2015 and 2018. A positive therapeutic response rate is observed 12 weeks after the end of treatment by testing for undetectable qPCR-HCV, which indicates sustained virological response (SVR).

Methods: A historical cohort study assessed the the therapeutic response of treatments in 11,308 patients submitted to the following therapeutic regimens: Sofosbuvir (SOF), Daclatasvir (DCV), Simeprevir (SMV) associated to Ombitasvir, Veruprevir/Ritonavir and Dasabuvir (3D) with or without Ribavirin (RBV), highlighting the results of the quantitative PCR exams – qPCR (HCV-RNA) – to verify sustained virologic response (SVR) twelve weeks after the end of treatment. As data sources, the databases of the SUS IT Department (DataSus/MS) and the Laboratory Environment Management System (GAL/MS) were used in the period from 2015 to 2018. Logistic regression analyses were conducted to identify factors independently associated to a positive response to DAA-based therapies.

Results: 57.1% of the patients evaluated were male; 48.3% self-declared as white; 78.3% were over 50 years of age; 44.1% were from the Southeast region; 47.7% carried genotype 1b; and 84.5% were treated for 12 weeks. Cure rates for 12- and 24-week treatments varied from 95.0% to 95.9%, respectively. When compared to male individuals, female patients were half as likely (OR 0.5; CI 95% 0.4-0.6) to have a negative response to therapy, and people infected with genotypes 2 and 3 were 1.5 times more likely to not reach SVR when compared with those infected with genotype 1 (OR 1.5-2.2; CI 95% 0.7-2.9; 1.2-3.6 and OR 2.7-2.8; CI 95% 2,0-3.8, respectively). Patients aged

between 50 and 69 years were 1.2 times (OR 1.2; CI 95% 0.7-1.9) more likely to not achieve SVR in comparison to other age groups; however, this result was not found to be statistically significant.

Conclusions: the data obtained represent the whole country of Brazil. This research is the first of this magnitude to be carried out in a Latin American country. The data obtained represent the 27 Units of the Federation of Brazil. The study's results corroborate findings in other international studies and show that the Brazilian population presents high cure rates. Considering the Plan to Eliminate Hepatitis C as a public health threat by 2030, launched by the Ministry of Health in 2017, it is important to keep treatment policies within the public health system to allow Brazil to reach these elimination goals.

Keywords: hepatitis C; treatment; direct-acting antivirals; health policy.

1 INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV) é um dos principais causadores de doenças crônicas do fígado em todo o mundo. Sua existência foi plenamente reconhecida em 1975, quando Feinstone *et al.* descobriram que grande parte das hepatites relacionadas a transfusões de sangue não eram causadas pelo vírus da hepatite A (HAV) ou pelo vírus da hepatite B (HBV). Foi definida então a doença hepática hepatite não A e não B (FEINSTONE *et al.*, 1975);CHOO *et al.*, 1989).

Em 1989, Houghton *et al.* clonaram e sequenciaram o genoma do HCV (HCV-1), utilizando amostras de pacientes. Esse vírus está classificado como membro do gênero *Hepacivirus*, que, junto com os gêneros *Pestivirus* e *Flavivirus*, integram a família *Flaviviridae* (CHOO *et al.*, 1989; HOUGHTON, 2009; SIMMONDS *et al.*, 2005). A infecção pelo HCV foi associada à hepatite aguda e crônica e ao câncer de fígado desde sua descoberta (BUKH; PURCELL; MILLER, 1993).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, atualmente, 71 milhões de pessoas têm infecção crônica pelo vírus da hepatite C (WHO, 2017a). A história natural da hepatite C evidencia que a infecção pode ser apenas aguda, apresentando-se na maioria das vezes assintomática, com resolução espontânea mesmo sem tratamento em cerca de 15% a 45% dos casos. Por outro lado, cerca de 55% a 85% dos casos desenvolverão infecção crônica, e o risco de cirrose hepática é de 15% a 30% dos casos crônicos em um período de 20 anos de infecção – condição que muitas vezes progride de forma “silenciosa”, pois a maioria das pessoas não apresenta sintomas (WHO, 2016a; LINGALA; GHANY, 2015).

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

Em 2015, foram registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) os primeiros antivirais de ação direta (DAA, do inglês *direct-acting antivirals*): o sofosbuvir (SOF), o daclatasvir (DCV) e o simeprevir (SMV), os quais foram posteriormente incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS). Essa incorporação envolveu várias áreas do Ministério da Saúde (MS), tais como a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), a Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (Conitec), além da própria Anvisa (BRASIL, 2015c).

Os vários fármacos que compõem os DAA, incorporados em 2015, são utilizados em esquemas terapêuticos associados ou não à ribavirina. Desde então, essas drogas passaram a integrar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT), cujas atualizações e orientações sempre utilizaram esquemas combinados de drogas recomendadas de acordo com o tipo de genótipo viral, a história clínica dos pacientes, a presença de coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), comorbidades ou adequações de uso de outros medicamentos (BRASIL, 2015b).

De forma geral, os DAA, quando comparados às terapias anteriormente utilizadas para hepatite C, possuem muitas vantagens, tais como facilidade posológica, tratamento por menor período de tempo, menos eventos adversos, menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento e melhores resultados com relação às taxas de eliminação viral (EASL, 2017; AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL, 2015).

Esses medicamentos permitiram que o tratamento de pacientes coinfectados com o HIV seja realizado de forma análoga ao de monoinfectados pelo HCV, e que pacientes em fase de pré-transplante ou

pós-transplante realizem o tratamento de modo a alcançar melhoria na qualidade e expectativa de vida (EASL, 2017; AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL, 2015).

O objetivo principal do tratamento é a erradicação do vírus. Espera-se, assim, aumentar a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes, diminuir a incidência de complicações da doença hepática crônica, reduzir a transmissão do HCV e evitar os desfechos primários da progressão da infecção, como cirrose, carcinoma hepatocelular e óbito (EASL, 2014).

Novas atualizações do PCDT foram realizadas nos anos de 2017 e 2018. Outras drogas foram incorporadas para o tratamento da hepatite C e, atualmente, o tratamento está disponível para todas as pessoas, independentemente de grau de fibrose hepática, cirrose ou outras comorbidades (BRASIL, 2018c).

Mais recentemente, o protocolo de 2019 trouxe novas drogas incorporadas ao SUS; entre elas, algumas são pangênótípicas, ou seja, podem ser utilizadas para qualquer genótipo da hepatite C, dispensando a realização de exames de genotipagem. Os novos medicamentos que fazem parte do arsenal do novo PCDT são associações de elbasvir/grazoprevir, ledispavir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir. Ao fim do tratamento, é muito importante realizar exames laboratoriais de avaliação do HCV-RNA para verificação da cura ou resposta virológica sustentada (RVS) (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019c).

O MS possui muitos sistemas de informação com propósitos diferentes e com integrações limitadas entre si. Dessa forma, a mesma pessoa pode ser cadastrada em mais de um sistema, dos vários disponíveis no SUS, muitas vezes com baixa qualidade no preenchimento de dados. Esse cenário dificulta o rastreamento do histórico de pacientes e o fornecimento de dados com qualidade suficiente para a tomada de decisão pelo Ministério, ou mesmo para o uso da comunidade acadêmica, que necessita dos dados para realizar pesquisas que podem trazer resultados relevantes para o MS e para toda a

sociedade. Em 2015, tendo em vista a necessidade identificada de melhoria das informações, a Divisão de Análise e Administração Estratégica de Dados (DAAED) do Departamento de Informática do SUS (DataSUS) estabeleceu um processo para o tratamento de dados, visando à disponibilização destes para a pesquisa, preservando, ao mesmo tempo, a confidencialidade e privacidade dos pacientes. A partir dessa atividade, desenvolvida pelo DataSUS e conhecida como VinculaSUS, foi possível relacionar dados de interesse para a hepatite C, com o objetivo de obter informações nas diversas bases de dados dos sistemas do MS (Anexo B).

Outra questão muito importante é a necessidade de realizar análises da população brasileira frente ao uso de DAA para hepatite C, haja vista a escassez desses estudos publicados na literatura. A OMS reconhece a importância de estabelecer e manter registros e coortes observacionais para o acompanhamento em longo prazo de pacientes tratados para infecção crônica por hepatite C em programas nacionais de tratamento, visto que o acesso à terapia continua sendo insuficiente em muitos países. Apenas recentemente o mundo expressou alarme sobre o ônus das hepatites virais. Na maioria dos países, uma resposta adequada a esses agravos está apenas começando (WHO, 2017b).

Para calcular a prevalência de hepatite C no Brasil, foi desenvolvido, em 2017, um modelo matemático capaz de estimar a existência de cerca de 650 mil pessoas com infecção crônica pelo HCV no país. Durante a elaboração do modelo, foi possível desenvolver uma análise que serviu como base para subsidiar o Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil (BENZAKEN *et al.*, 2018; BRASIL, 2019b). Esse plano trouxe à luz a necessidade de tratar cerca de 50.000 pessoas por ano até 2024, e nos anos seguintes, 32.000 pessoas por ano até 2030. Dessa forma, com base na boa resposta aos fármacos incorporados no SUS, o estudo infere uma excelente perspectiva de eliminar a hepatite C entre a população brasileira até o ano de 2030 (BENZAKEN *et al.*, 2018).

1.2 Partícula viral do vírus da hepatite C (HCV)

O HCV pertence à família *Flaviviridae* e constitui o único membro do gênero *Hepacivirus* (FAUQUET *et al.*, 2005). Trata-se de um vírus envelopado, com um genoma de RNA positivo de cadeia única que codifica uma poliproteína de cerca de 3.000 aminoácidos (CHOO *et al.*, 1991; CHOUKHI *et al.*, 1998). Uma única estrutura de leitura aberta (ORF, do inglês *open reading frame*) é flanqueada por regiões não traduzidas (UTR, do inglês *untranslated regions*), a 5'UTR e a 3'UTR, que contêm sequências de RNA essenciais para a tradução e para a replicação de RNA, respectivamente (FRIEBE *et al.*, 2001; FRIEBE *et al.*, 2005; HONDA *et al.*, 1999). A Figura 1 apresenta um esquema da partícula viral do HCV.

As proteínas estruturais E1, E2 e do núcleo são necessárias para a formação de partículas (BAUMERT *et al.*, 1998), mas não para a replicação ou tradução do RNA viral (BLIGHT; KOLYKHALOV; RICE, 2000; LOHMANN *et al.*, 1999). Esses processos são mediados pelas proteínas não estruturais (NS, do inglês *nonstructural proteins*) NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, que constituem os componentes virais mínimos necessários para a replicação eficiente do RNA viral (BLIGHT; KOLYKHALOV; RICE, 2000; LOHMANN *et al.*, 1999).

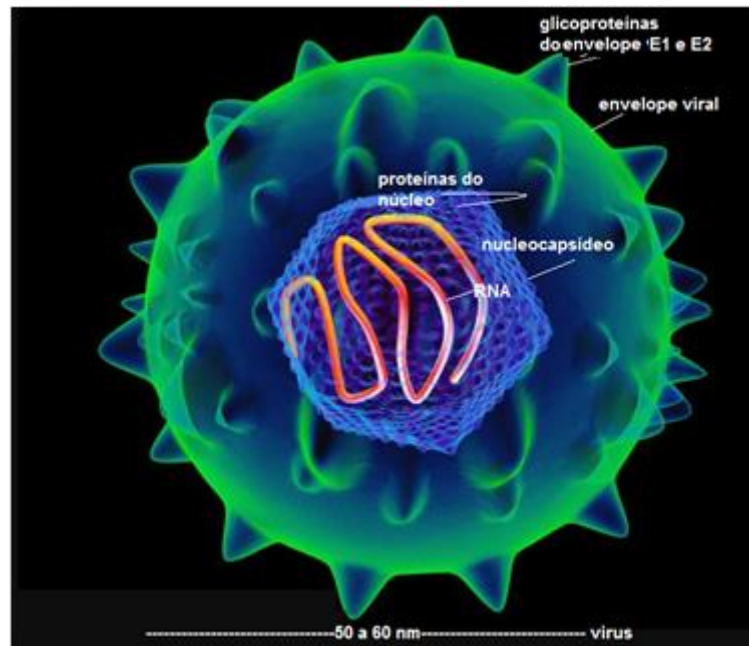


Figura 1. Partícula do vírus da hepatite C

Fonte: adaptado de Mehau Kulyk/Science Photo Library e Morozov; Lagaye, 2018.

O genoma do HCV apresenta tamanho aproximado de 9,5kb, e a poliproteína codificada pela ORF acima citada varia de 3.010 a 3.033 aminoácidos. Essa proteína precursora é clivada por proteases específicas do próprio vírus, assim como também do hospedeiro, em pelo menos dez proteínas estruturais e não estruturais. As proteínas estruturais (E), localizadas no extremo N-terminal, são a proteína do capsídeo viral e as proteínas E1 e E2. A proteína do capsídeo compõe o núcleo capsídeo viral, enquanto as proteínas E1 e E2 são glicoproteínas transmembranas e constituem o envelope viral. O restante da poliproteína é formado por diversas NS, denominadas p7 (NS1), NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B, que apresentam diferentes funções no ciclo de replicação viral (SHI; LAI, 2001). Algumas dessas proteínas são sítios-alvo dos DAA (SCHEEL; RICE, 2013).

Um modelo de partícula lipoviral do vírus da hepatite C pode ser observado na Figura 2. A membrana lipídica é formada por lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês *low density protein*) e lipoproteínas de muito

baixa densidade (VLDL, do inglês *very low density protein*) na superfície da partícula viral (em cinza). O núcleo viral é mostrado em azul e o RNA viral encontra-se dentro no núcleo, indicado em laranja. Os heterodímeros das glicoproteínas E1 e E2 são parcialmente incorporados na bicamada lipídica e formam pontas de 6nm de comprimento (projeções) na superfície do vírus. Como resultado da associação entre o LDL e o VLDL, a morfologia do vírus não é icosaédrica. Dependendo da fonte viral, a forma e o tamanho das partículas podem variar (MOROZOV; LAGAYE, 2018).

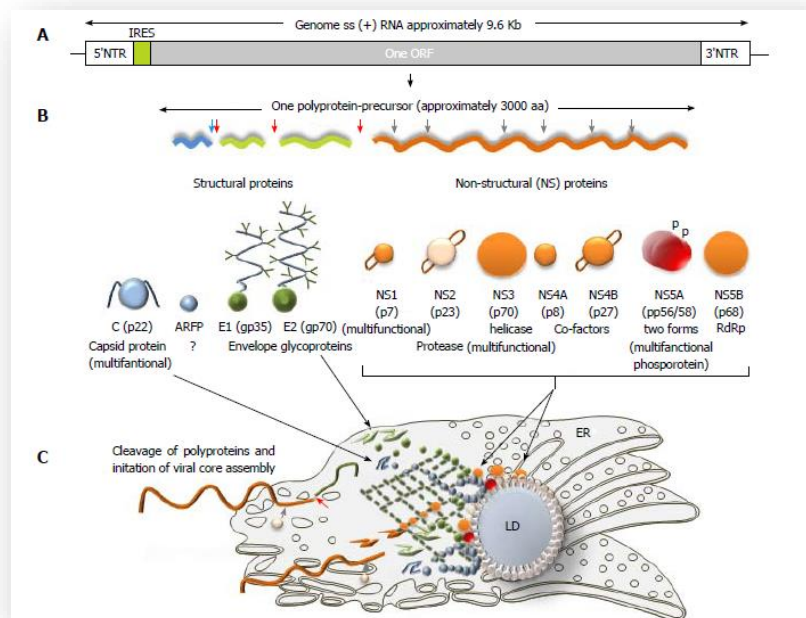


Figura 2. Genoma do vírus da hepatite C, precursor da poliproteína e as etapas iniciais da montagem do núcleo no retículo endoplasmático

Fonte: Morozov; Lagaye, 2018.

Na Figura 2, o item A indica que, sendo estruturalmente idênticos, os genomas de sete genótipos do vírus da hepatite C (HCV) demonstraram aproximadamente 30% de diversidade em suas sequências (MCLAUCHLAN *et al.*, 2002). Duas regiões não traduzidas (5'UTR e 3'UTR) flanqueiam um único quadro de leitura aberta (ORF), mostrado em cinza.

O item B mostra o precursor da poliproteína, composto por cerca de 3.000 aminoácidos traduzidos de uma única fita ORF. Observam-se três proteínas estruturais – uma proteína do núcleo (mostrada em azul), duas proteínas de envelope (mostradas em verde) e sete proteínas não estruturais, NS1, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B (mostradas em laranja), as quais estão envolvidas na clivagem, montagem, transcrição e algumas outras funções.

No item C, observa-se um modelo das etapas iniciais da montagem do núcleo do vírus no retículo endoplasmático (a rede membranosa em verde escuro) no *lipid droplet* (LD), que é um local de armazenamento de lipídios. O precursor da poliproteína é clivado pela peptidase sinal celular C-terminal (seta vermelha) e peptidase sinal celular (seta azul) para liberar a proteína capsídica. A protease NS3-NS4A cliva as proteases restantes, enquanto a protease NS2-NS3 é clivada. Os núcleos pré-montados são transportados para o LD, onde as etapas finais de montagem do vírus ocorrem (MCLAUHLAN *et al.*, 2002).

1.3 Genótipos do vírus da hepatite C

Em 2005, foi realizado um consenso para rever a classificação do vírus da hepatite C (HCV), a fim de estabelecer uma nomenclatura uniforme para as variantes e critérios para a atribuição de genótipos e subtipos. Desde a publicação desse consenso, o conjunto de dados disponíveis sobre o HCV se expandiu e foi ampliado, por meio do avanço nas tecnologias de sequenciamento de nucleotídeos com foco no papel da variação genética do HCV, com o objetivo de estudar melhor a doença, visando também a melhoria do tratamento (SIMMONDS *et al.*, 2005).

O HCV foi classificado inicialmente em seis grandes grupos genéticos, denominados genótipos, numerados com algarismos arábicos na ordem de sua descoberta, os quais possuem divergência de 31% a 33% em sua

sequência de nucleotídeos. As cepas mais relacionadas dentro de cada genótipo (com similaridade da sequência de nucleotídeos entre 75% e 80%) são denominadas subtipos e são indicadas por letras (SIMMONDS *et al.*, 1993; SIMMONDS *et al.*, 2005).

Em 2013, foi realizada uma atualização no consenso para avaliar a classificação, incorporando informações de sequências adicionais derivadas de sequências genômicas completas de HCV, disponíveis em bases de dados públicas em maio do mesmo ano. Essa análise resolveu vários conflitos de nomenclatura entre as designações genotípicas e os critérios de consenso definiram uma classificação do HCV em sete genótipos confirmados e 67 subtipos. Atualmente, são oito genótipos de HCV confirmados e 86 subtipos foram relatados (POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS, 2017; BORGIA *et al.*, 2018).

Um estudo promoveu o desenvolvimento de um recurso da web para gerenciar a classificação e as designações de genótipos e subtipos do vírus da hepatite C, sob a responsabilidade do Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV – *International Committee on Taxonomy of Viruses*), que mantém e atualiza regularmente as tabelas de isolados de referência. Esse banco pode ser acessado por meio do link <http://talk.ictvonline.org/links/hcv/hcv-classification.htm> (SMITH *et al.*, 2014). O recurso mantém uma lista regularmente atualizada de genótipos e subtipos confirmados do vírus da hepatite C e alinhamentos nos formatos *FASTA* e *SSE*. O objetivo é auxiliar os pesquisadores a investigar a diversidade do HCV, por meio da designação de atribuições apropriadas a novas sequências e da manutenção da consistência das classificações taxonômicas (SIMMONDS *et al.*, 2005; SMITH *et al.*, 2014) O relatório do ICTV *on-line*, que descreve a classificação taxonômica do HCV, está disponível em www.ictv.global/report/flaviviridae.

A distribuição dos vários genótipos e subtipos descritos do HCV apresenta significativa variação geográfica na frequência com que é observada. Assim, de modo geral, os genótipos 1, 2 e 3 são

predominantemente encontrados na Europa, no Japão e nos Estados Unidos; o genótipo 4 é encontrado principalmente no Egito e no Zaire; o 5 na África do Sul e o 6 na Ásia (MCOMISH *et al.*, 1994; NGUYEN; KEEFFE, 2005; NAINAN *et al.*, 2006).

Observam-se diferenças mais pormenorizadas na distribuição geográfica, com o genótipo 1 predominando nas Américas (70% dos casos), Japão (75%) e Europa (50% a 70%); os genótipos 2 e 3 também são prevalentes nessas regiões.

Os genótipos 3 e 6 são difundidos no Sul e no Sudeste da Ásia, e os genótipos 4 e 5 são mais comuns na África, mas se espalham para a Europa. O genótipo 7 foi recentemente encontrado em alguns pacientes da África Central, mas até o momento não é de grande importância clínica. As manifestações da doença são amplamente similares entre os genótipos; no entanto, um risco maior de esteatose hepática (NEGRO, 2012) e de doença hepática progressiva (VAN DER MEER *et al.*, 2012) está associado ao genótipo 3.

Um estudo realizado por Messina *et al.*, em que fizeram ampla revisão da literatura e verificaram a distribuição mundial dos genótipos, incluiu 1.217 estudos de 117 países, correspondendo a 90% da população global. A análise demonstrou que o genótipo 1 do HCV é o mais prevalente no mundo, compreendendo 46,2% de todos os casos de HCV, aproximadamente um terço dos quais estão no leste da Ásia. O genótipo 3 é o segundo mais prevalente (30,1%); os genótipos 2, 4 e 6 são responsáveis por um total 22,8% de todos os casos; e o genótipo 5 compreende o restante, <1%. Enquanto os genótipos 1 e 3 predominam na maioria dos países, independentemente do status econômico, as maiores proporções dos genótipos 4 e 5 estão em países de baixa renda. Na Figura 3, pode-se verificar a distribuição dos genótipos globalmente. Também é possível observar a alta prevalência do genótipo 1 em toda a América, desde o Canadá até o extremo sul da América Latina (MESSINA *et al.*, 2015).

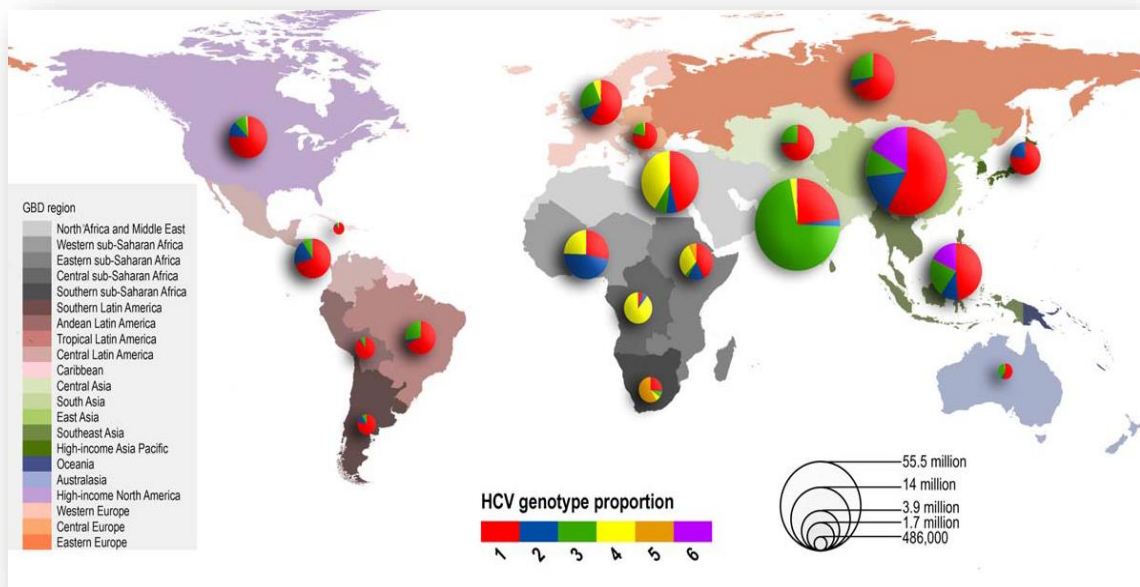


Figura 3. Prevalência relativa de cada genótipo de HCV por região de Carga Global de Doença (CGD)*

Fonte: Mohd Hanafiah *et al.*, 2013.

*O tamanho dos gráficos é proporcional ao número de casos soroprevalentes.

No Brasil, a distribuição genotípica do vírus da hepatite C foi apresentada primeiramente em 2005 por Campiotto *et al.*, a partir de uma análise do final dos anos 1990, que avaliou cerca de 1.700 amostras de pacientes com HCV. O genótipo 1 foi o mais prevalente em todas as regiões, com 64,9%, seguido do genótipo 3, com 30,2% dos casos, do 2, com 4,6%, do 4, com 0,2% e do 5, com 0,1%. Foi observada uma maior frequência do genótipo 2 na região Centro-Oeste (11,4%) e do genótipo 3 na região Sul (43,2%). Os genótipos 4 e 5 foram raramente observados, sendo relatados nesse estudo apenas no estado de São Paulo (CAMPIOTTO *et al.*, 2005).

1.4 Ciclo de vida do vírus da hepatite C

A entrada do vírus da hepatite C no organismo é o primeiro passo das interações entre o vírus e a célula-alvo, que é necessário para o início da infecção. Estudos recentes sugerem que a entrada do HCV é um processo lento e complexo, com várias etapas. Diversas moléculas da superfície da célula hospedeira, incluindo glicosaminoglicanos (GAG), CD81, receptores de varredura classe B tipo I (SR-BI), membros da família claudina (CLDN 1, 6 e 9) e lectinas se ligam à manose DC-SIGN e L-SIGN e foram identificadas como receptoras ou correceptoras de HCV (Figura 4) (PENIN *et al.*, 2004; BARTH; LIANG; BAUMERT, 2006).

Os GAG e as LDL-R podem facilitar a ligação inicial à célula hospedeira. Essa interação é provavelmente mediada pelas lipoproteínas associadas ao HCV. No entanto, não se pode excluir o contato direto entre as proteínas do envelope do HCV e essas proteínas celulares. Após a etapa de ligação inicial, a partícula provavelmente interage com o SR-BI e o CD81. A glicoproteína E2 do HCV liga-se com alta afinidade à grande alça externa de CD81 e o CLDN1 atua em um estágio tardio do processo de entrada (PENIN *et al.*, 2004).

Esses receptores demonstraram desempenhar um papel importante na entrada viral. Várias linhas de células humanas, apesar de expressarem todos os fatores de entrada conhecidos, ainda permanecem não permissivas à entrada do HCV. Esse achado sugere a necessidade de alguns fatores celulares adicionais que colaboram com a entrada do vírus. Nos últimos anos, vários fatores de restrição do hospedeiro que protegem as células da infecção viral foram identificados, como o EW1-2wint (WOLF; GOFF, 2008; LUBAN, 2007).

O vírus, ligado ao complexo receptor da célula, internaliza-se nesta e depois o seu nucleocapsídeo é liberado no citoplasma. O vírus perde a cápsula e o RNA genômico do HCV é usado tanto para tradução da

poliproteína como replicação no citoplasma. Sendo um RNA de sentido positivo, o RNA viral atua como mRNA e, portanto, é traduzido diretamente. A tradução do RNA do HCV não é dependente do cap como outros RNA celulares nos quais os cap se ligam ao maquinário ribossômico para tradução. A tradução do RNA do HCV é iniciada pela ligação das 5'-IRES ao ribossoma. A tradução do RNA do HCV ocorre no retículo endoplasmático rugoso e produz uma poliproteína única, que cliva as proteases celulares e virais para produzir proteínas estruturais e não estruturais. O vírus da hepatite C, como outros vírus de fita simples de polaridade positiva, induz a alteração na membrana (LUBAN, 2007; GOSERT *et al.*, 2003).

A RNA polimerase dependente de RNA NS5B replica o genoma pela síntese RNA de cadeia negativa. Esse RNA de cadeia negativa serve como modelo para a síntese de RNA de cadeia positiva. A replicação e o processamento pós-traducional parecem ocorrer em uma trama membranosa formada por proteínas não estruturais e proteínas de células hospedeiras, chamadas de “complexo de replicação”, localizadas em contato direto com o genoma. A cápsula é recebida no retículo endoplasmático e os nucleocapsídeos são envolvidos e amadurecidos no complexo de Golgi antes que os vírus recém-produzidos sejam liberados no espaço extracelular por exocitose (PENIN *et al.*, 2004). A Figura 4 é uma representação esquemática do ciclo viral do HCV na célula.

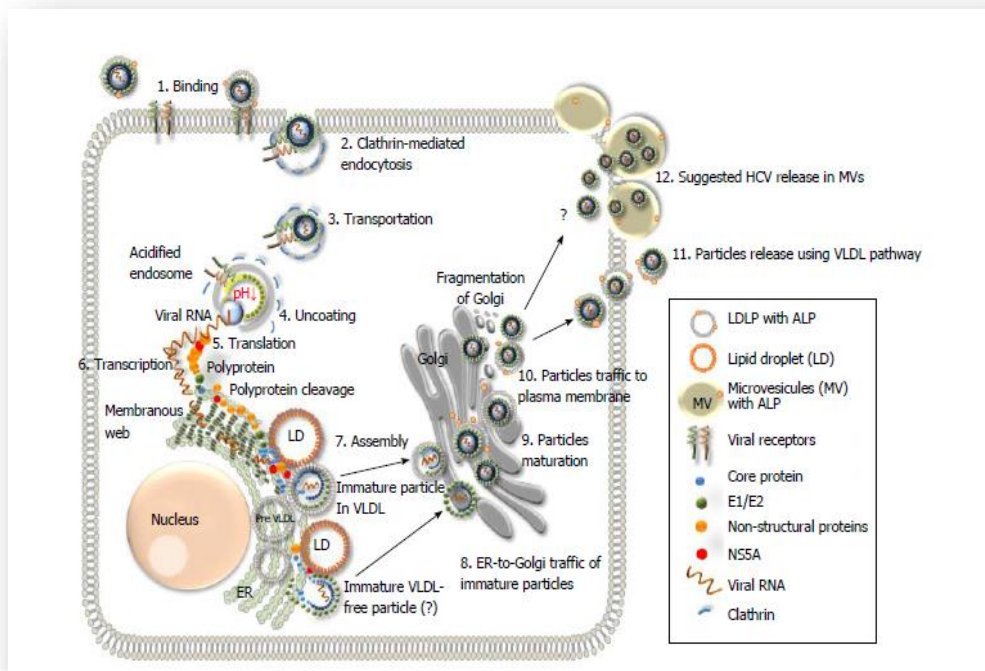


Figura 4. Representação esquemática do ciclo de vida do vírus da hepatite C

Fonte: Morozov; Lagaye, 2018.

1. As partículas lipovirais (LVP) se ligam a fatores de entrada e a receptores na superfície do hepatócito.
2. O vírus entra na célula por endocitose mediada por clatrina.
3. Transporte do vírus no endossoma; acidificação do endossomo e dissociação do núcleo.
4. Liberação do RNA viral.
- 5 e 6. Tradução e replicação do RNA viral no retículo endoplasmático (RE) na estrutura de membrana denominada teia membranosa (mostrada em verde escuro).
7. Clivagem do precursor proteico por proteases celulares e virais, montagem do núcleo na superfície da gotícula lipídica (LD) e recrutamento do RNA viral recém-sintetizado para o núcleo viral durante a formação. O mecanismo do RNA viral recrutamento para o local não é conhecido. Também não está claro se a maturação do núcleo está finalizada nesse estágio.
8. O nucleocapsídeo viral egressa do lado do lúmen do RE, tendo provavelmente interagido com lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e se deslocado para o complexo de Golgi. Não está claro se algumas partículas livres de VLDL também são produzidas. Os detalhes do mecanismo de tráfego não estão bem definidos.
9. Maturação final do vírus em Golgi e fragmentação parcial induzida por vírus.
10. O complexo do vírus da hepatite C (HCV) com VLDL se dirige para a membrana plasmática usando a via secretória de VLDL.
11. Liberação de partículas na célula.
12. A liberação de HCV nas microvesículas não pode ser excluída como outra via para a liberação do vírus durante a replicação ativa.

1.5 EPIDEMIOLOGIA

As hepatites virais causaram 1,34 milhões de mortes em 2015, um número comparável às mortes causadas pela tuberculose e superior às causadas pelo HIV. No entanto, o número de mortes por hepatites virais está aumentando, enquanto a mortalidade causada por tuberculose e HIV encontra-se em declínio. A maioria das mortes por hepatites virais em 2015 deveu-se à doença hepática crônica (720.000 mortes por cirrose) e ao câncer primário de fígado (470 mil mortes devido a carcinoma hepatocelular). Em 2015, estimou-se que 257 milhões de pessoas viviam com infecção crônica por HBV e 71 milhões de pessoas com infecção crônica pelo HCV, no mundo (Figura 6). A epidemia causada pelo HCV afeta todas as regiões do planeta, com grandes diferenças entre os países. A região do Mediterrâneo Oriental e os países da Europa são as regiões com maior prevalência de HCV no mundo (WHO, 2017a).

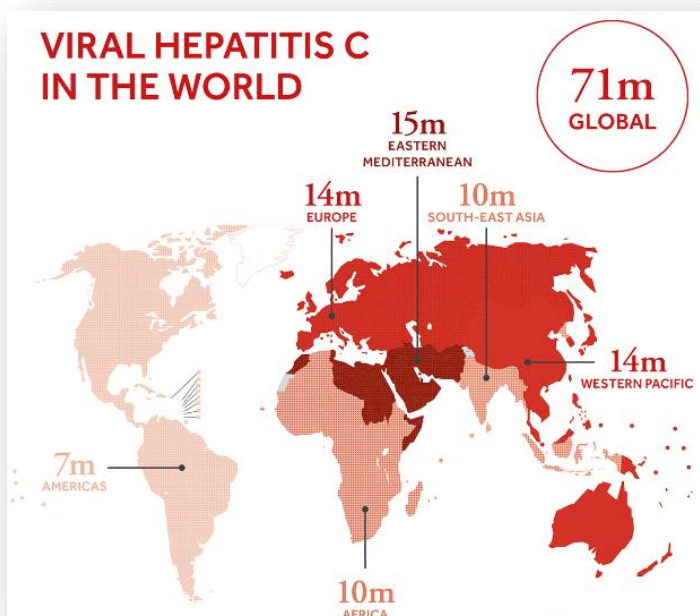


Figura 6. Número estimado de pessoas que vivem com hepatite C, no mundo, 2017

Fonte: WHO, 2017a.

Os dados recentemente disponibilizados mostram que na Região Europeia da OMS cerca de 15 milhões de pessoas vivem com hepatite C (2,0% dos adultos). Dois terços das pessoas infectadas vivem na Europa Oriental e na Ásia Central. A hepatite C causa cerca de 86.000 mortes por ano nos países membros europeus da OMS. A incidência de hepatite C é de 8,7 por 100.000 pessoas nos Estados-Membros da União Europeia, com alta prevalência em pessoas que usam drogas injetáveis (WHO, 2021).

Um dos países mais afetados pelo HCV é o Egito. De acordo com os dados do Egyptian Health Issues Survey (EIHS), 14,7% das pessoas com idade entre 15 e 59 anos tiveram infecção por hepatite ativa em 2009 (EL-ZANATY; WAY, 2009), proporção que diminuiu para 7% em 2015 (EGYPT, 2015); contudo, a prevalência segue maior que a de outros países (HANAFIAH et al., 2013).

No mundo, 80% das infecções por HCV ocorrem em cerca de 30 países, sendo que seis destes se destacam pela alta incidência/prevalência da hepatite C (China, Paquistão, Nigéria, Egito, Índia e Rússia), os quais, juntos, respondem por mais de 50% de todas as infecções. Dados de prevalência em muitos países permanecem com baixa qualidade e requerem reavaliação constante (POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS, 2015).

Estima-se que em 2015 ocorreram aproximadamente 1,75 milhões de novas infecções por HCV. A incidência de HCV é mais alta nas regiões Europeia e do Mediterrâneo Oriental da OMS. Em 2015, uma incidência de 61,8 casos por 100.000 pessoas foi estimada na Europa, e 62,5 casos por 100.000 pessoas foram documentados na região do Mediterrâneo Oriental (WHO, 2017a).

A distribuição etária da hepatite C na população global reflete a maior prevalência da infecção em mais velhos (com idade acima de 50 anos) e nos mais jovens (com idades entre 20 e 40 anos). O uso de drogas injetáveis é a causa predominante de novas infecções na população mais jovem.

Aproximadamente 2,3 milhões de pessoas estão coinfetadas com HCV e HIV, com prevalência notavelmente mais alta em homens que fazem sexo com homens (HSH) e em pessoas que usam drogas injetáveis (PLAT *et al.*, 2016).

Em 2016, a OMS adotou uma estratégia global para eliminar as hepatites virais como uma ameaça à saúde pública até 2030, com metas ambiciosas: uma redução de 90% nos casos de hepatite C e de 65% na mortalidade (WHO, 2016a).

Para atingir as metas de eliminação do HCV, 80% dos indivíduos elegíveis à terapia deverão ter acesso ao tratamento. Infelizmente, 14 milhões (apenas 20%) de pessoas estimadas como infectadas com HCV em 2016 foram diagnosticadas. Por outro lado, entre 2016 e 2017, o número de pessoas infectadas com HCV e que foram tratadas aumentou de 1,76 milhões para 2,10 milhões, com o maior aumento ocorrendo em países de renda média.

É preocupante que, em junho de 2018, apenas 12 dos 194 países se estivessem no caminho de cumprir as metas de eliminação da OMS em 2030. Triagem, diagnóstico, vínculo dos pacientes à assistência e acesso sustentável a preços acessíveis para os esquemas terapêuticos com DAA são fundamentais para alcançar as metas de eliminação da OMS para 2030 (SPEARMAN *et al.*, 2019).

A morbidade e a mortalidade atribuíveis à infecção pelo HCV continuam a elevar-se mundialmente. De acordo com estimativas do estudo “Global Burden of Disease”, o número de mortes por hepatite C aumentou de 333.000, em 1990, para 499.000 em 2010 e 704.000 em 2013 (MURRAY, 2015). O aumento do número de mortes reflete a alta incidência de hepatite C no início do século XX. Entende-se que esse aumento dramático, a partir da década de 1940, foi devido ao uso expandido de procedimentos parenterais e ao uso de drogas injetáveis (MAGIORKINIS *et al.*, 2009).

Em números absolutos, segundo dados epidemiológicos de prevalência de casos de hepatite C relatados mundialmente, o continente americano é considerado local de baixa prevalência, apresentando valor inferior a 1,5% da população com hepatite C. Na Figura 7, é possível observar esses dados e compará-los com outras regiões do mundo.

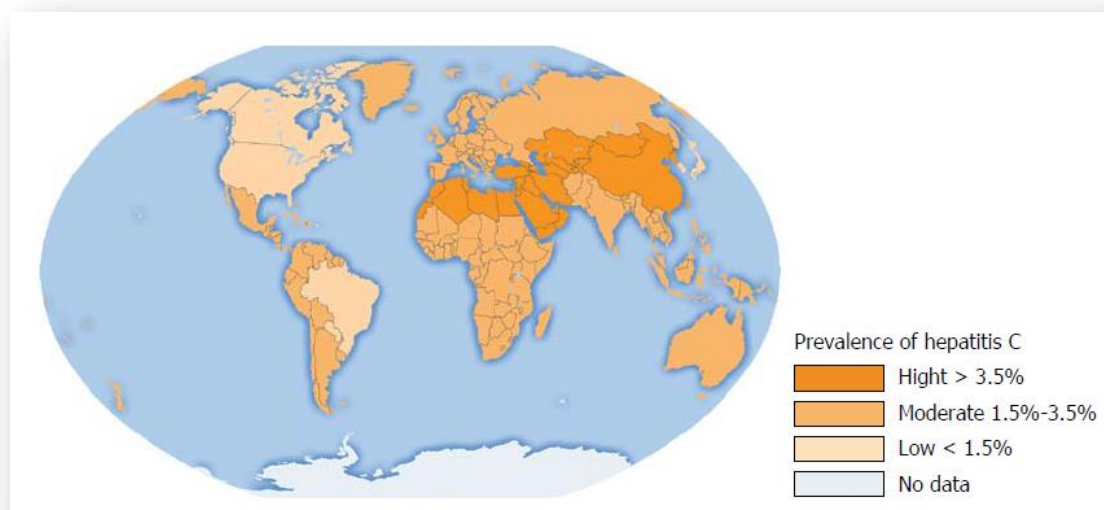


Figura 7. Prevalência da hepatite C no mundo

Fonte: Mohd Hanafiah *et al.*, 2013.

No Brasil, há uma grande dificuldade para a obtenção de dados de prevalência das hepatites virais, pois para isso é necessário realizar estudos laboriosos e de alto custo. Em 2010, foi conduzido um grande estudo soropidemiológico, intitulado “Estudo de Prevalência de Base Populacional das Infecções pelos Vírus das Hepatites A, B, C nas Capitais do Brasil”. O resultado global da prevalência para anti-HCV referente ao conjunto das capitais do Brasil foi de 1,38% (IC 95% 1,12%-1,64%) (XIMENES *et al.*, 2010).

Em 2013, foi realizado um estudo para estimar a prevalência das hepatites B e C com base no inquérito nacional publicado em 2010, considerando-se casos crônicos, os que possuíam HBsAg (antígeno de superfície de hepatite B) positivo e 70% dos anti-HCV (marcador sorológico para hepatite C) positivo. Nesse estudo, também foi possível estimar a prevalência de cirrose. As prevalências nacionais de hepatites B e C crônicas

foram de 370/100 mil e 959/100 mil habitantes. A pesquisa concluiu que tais prevalências, embora respectivamente compatíveis com baixa endemicidade, destacam as hepatites virais e a cirrose como relevantes problemas de saúde no país (CARVALHO, 2013).

Apesar do declínio da incidência da hepatite C em todo o mundo, muitas das pessoas infectadas 30 a 60 anos atrás atualmente apresentam cirrose e outras complicações ocasionadas pela infecção crônica por HCV. Isso ocorre devido à evolução lenta da doença, que leva décadas para ocasionar dano hepático. É fato que o aumento do número de mortes acontecerá, a menos que o tratamento seja ampliado consideravelmente (RAZAVI et al., 2014). Alguns países também estão experimentando um ressurgimento da infecção por HCV entre jovens que usam drogas, PVHIV e HSH (WHO, 2016a; WANDELER et al., 2015).

Globalmente, a epidemiologia da hepatite C também aponta maior vulnerabilidade entre indivíduos de certas gerações. Em uma análise da série histórica brasileira, realizada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), juntamente com o Ministério da Saúde, observou-se que o HCV acomete de forma mais frequente os indivíduos com mais de 40 anos de idade (BRASIL, 2015a). Esses dados também podem ser observados nos dados de notificação registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) (BRASIL, 2020).

Em maio de 2016, a Assembleia Mundial da Saúde endossou a Estratégia Global do Setor da Saúde (GHSS) sobre as hepatites para o período 2016-2021. O GHSS propôs a eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública até 2030. Para tanto, algumas metas deverão ser atingidas, tais como reduzir novas infecções em 90% e a mortalidade em 65%. Esse relatório descreve, pela primeira vez, as estimativas globais e regionais de hepatites virais em 2015, definindo a linha de base para acompanhar o progresso na implementação da nova estratégia global. O relatório enfoca as hepatites B e C, que são responsáveis por 96% de toda a mortalidade causada pelas hepatites virais. Também apresenta dados ao longo das cinco direções

estratégicas (informação estratégica, intervenções, equidade, financiamento e inovação) – pilares fundamentais do GHSS para facilitar o monitoramento do progresso nos países, nas regiões e no globo, medir o impacto das intervenções para reduzir novas infecções e salvar vidas entre 2015 e 2030 (WHO, 2017a).

O impacto em longo prazo da hepatite C é altamente variável, pois a doença apresenta desde fibrose até cirrose com ou sem carcinoma hepatocelular (CHC). Muitas vezes, a falência hepática necessita de grandes intervenções, como internações recorrentes e transplante hepático, que têm grande custo econômico pelas altas taxas de mortalidade. Um estudo realizado no Brasil mostrou que a maioria dos pacientes possui cirrose, com alta prevalência de doenças cardiometabólicas e varizes esofágicas, além de diminuição de qualidade de vida, principalmente em termos de dor/desconforto e prejuízos à produtividade no trabalho. Também foi demonstrado que o HCV impõe uma carga econômica considerável ao sistema de saúde brasileiro, sendo os medicamentos responsáveis por elevado nível de custos (CASTELO et al., 2018).

Em 2017, foram realizadas novas estimativas pelo Ministério da Saúde em parceria com a Organização Pan-Americana de Saúde (Opas) e o Center For Disease Analyses (CDA Foundation) dos Estados Unidos da América. Nesse contexto, os objetivos eram: 1) estimar os casos de hepatites em âmbito nacional, com base nos dados epidemiológicos, e 2) estabelecer propostas de metas em relação a números de casos a serem testados, diagnosticados e tratados para atingir a meta pretendida. Como resultado desse trabalho, estimou-se que, em 2016, a soroprevalência de anti-HCV era de 0,7%, o que corresponde a cerca de 1,1 milhão de pessoas de 15 a 69 anos que se infectaram com o HCV e que tinham anticorpos anti-HCV, e cerca de 660.000 indivíduos com infecção ativa (carga viral detectável: HCV-RNA) (BRASIL, 2019b; BENZAKEN et al., 2019).

No Brasil, dados do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais do MS relatam que, de 1999 a 2019, foram notificados no país 384.284 casos de hepatite C com pelo menos um dos marcadores – anti-HCV ou HCV-RNA – reagente. Na análise da distribuição dos casos por regiões, no ano de 2019, 57,7% ocorreram no Sudeste, 26,7% no Sul, 8,6% no Nordeste, 3,7% no Centro-Oeste e 3,3% no Norte (BRASIL, 2020).

1.5 História natural da hepatite C

1.5.1 Principais aspectos da hepatite C aguda e crônica

a. Hepatite C aguda

Aproximadamente quatro milhões de pessoas são infectadas com HCV anualmente;

A doença aguda apresenta quadro clínico leve, sendo frequentemente não reconhecida e não diagnosticada;

Entre 18% e 34% dos indivíduos infectados alcançam cura espontânea após seis meses do início da infecção;

A resolução da infecção aguda por HCV não está associada a nenhuma sequela a longo prazo (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

b. Hepatite C crônica

É a principal causa de doença hepática terminal, carcinoma hepatocelular e mortes relacionadas com o fígado no mundo ocidental;

Os efeitos da hepatite C crônica estendem-se para além do fígado, estando relacionados à morbidade e impacto na qualidade de vida global;

As taxas de progressão da fibrose são extremamente variáveis e influenciadas por fatores virais, ambientais e do hospedeiro;

A RVS está associada a redução na hipertensão portal, descompensação hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) e mortalidade relacionada ao fígado (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

A Figura 5 representa um diagrama explicativo da história natural da hepatite C, o qual tem sido amplamente utilizado para melhor elucidar e entender de forma mais clara a complexidade dessa infecção viral, que atinge milhares de pessoas no mundo.

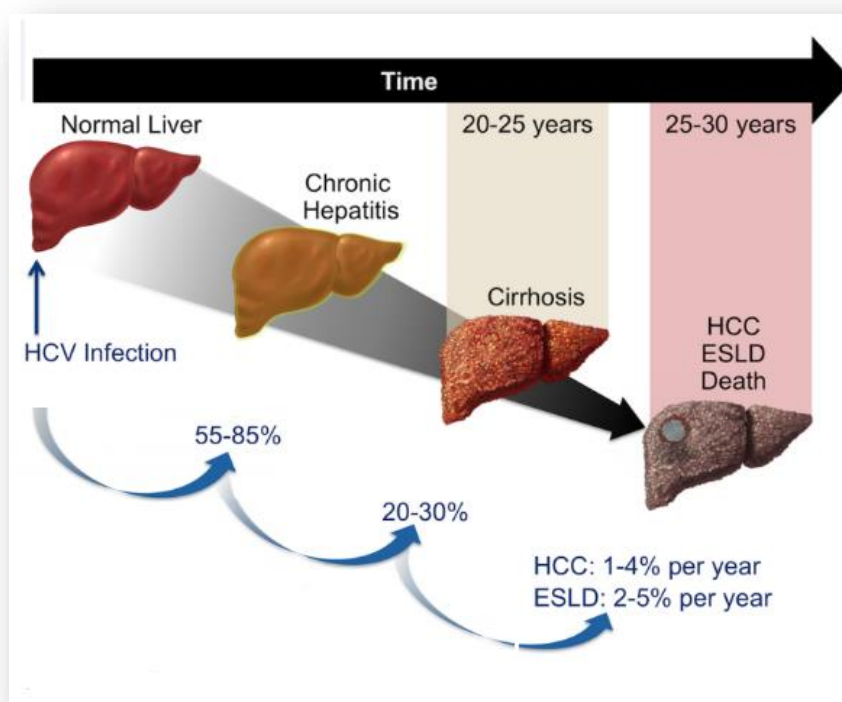


Figura 5. História natural da hepatite
Fonte: Lingala; Ghany, 2015.

A história natural da hepatite C permanece incompleta, sendo marcada pela evolução silenciosa, pois na maioria das vezes a doença somente é diagnosticada décadas após a infecção. Os sinais e sintomas são comuns às demais doenças parenquimatosas crônicas do fígado e costumam manifestar-se apenas em fases mais avançadas da doença (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2009).

Estudos de coorte de pacientes incluíram populações heterogêneas, muitas vezes com diversas comorbidades, o que pode impactar a progressão da fibrose hepática. A Figura 5 é resultado da revisão de muitos estudos publicados, sendo a maioria retrospectivos. Os estudos prospectivos são limitados devido à dificuldade em identificar coortes de pacientes por longo período de acompanhamento, a fim de obter resultados conclusivos. Dados retrospectivos sobre a história natural da hepatite C após o tratamento também possuem muitas limitações, sobretudo por ser provável que haja viés de seleção em relação a pacientes que tiveram outras doenças também responsáveis por complicações hepáticas.

O momento da infecção inicial poderá basear-se na recordação do primeiro contato com transfusão de sangue/hemoderivados ou uso de drogas intravenosas, e esse momento da infecção é muitas vezes impreciso. Em estudos retrospectivos, relatam-se taxas de cirrose entre 17% e 55%, de carcinoma hepatocelular (CHC) entre 1% e 23% e de morte relacionada ao fígado entre 1% e 23% ao longo de um período estimado de infecção de 20 a 30 anos (TONG *et al.*, 1995; WIESE *et al.*, 2000; KENNY-WALSH, 1999).

Existem dados prospectivos sobre a história natural da hepatite C, mas são limitados por períodos de seguimento relativamente curtos e estão disponíveis apenas em coortes de pacientes bem definidas. Os estudos prospectivos geralmente demonstram taxas mais baixas de complicações, pois esses estudos não dependem de pacientes que procuram atendimento médico para serem identificados, além de que o período de observação pode ser mais curto. Um estudo baseado em pesquisa em comunidade, realizado nos Estados Unidos, identificou anticorpos contra a hepatite C em mais de

1.500 jovens usuários de drogas intravenosas que foram seguidos por uma mediana de 8,8 anos (POORDAD *et al.*, 2016; THOMAS *et al.*, 2000). Nesse período de tempo, 10% dos pacientes eliminaram espontaneamente o vírus, 4,4% desenvolveram doença hepática terminal e outros 2% foram identificados com cirrose (THOMAS *et al.*, 2000). Dados recentes demonstraram que o desenvolvimento de fibrose na hepatite C é multifatorial e muitos cofatores identificados aumentam o risco de um indivíduo desenvolver fibrose significativa ou cirrose. Esses cofatores incluem idade em que ocorreu a infecção, sexo masculino, consumo de álcool, obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2, coinfeção por hepatite B ou HIV, terapia imunossupressora e fatores genéticos. Variáveis que influenciam as taxas de fibrose podem mudar com o tempo e, portanto, a progressão da hepatite C não é necessariamente linear (THEIN *et al.*, 2008).

Devido ao conjunto complexo de variáveis que influenciam a progressão da doença, é difícil definir o prognóstico em um indivíduo e, portanto, o impacto global do tratamento em várias fases e padrões de doença. Uma compreensão da história natural da hepatite C crônica e as suas consequências em longo prazo são críticas para a tomada de decisões apropriadas em relação ao monitoramento em contraposição à necessidade e urgência do tratamento e os riscos e benefícios deste. Embora a hepatite C possa causar hepatite persistente, o genoma viral não se integra ao genoma do hospedeiro e a replicação viral pode ser reduzida e a cura viral alcançada pelo tratamento.

Com a oportunidade cada vez mais frequente de celebrar a cura virológica, torna-se importante aconselhar os pacientes sobre o tempo de acompanhamento e cuidados que ainda serão necessários. Portanto, é fundamental identificar os riscos contínuos e individuais de cada paciente e as medidas necessárias para mitigar esses riscos (JACOBSON; LIM; FRIED, 2017). Numerosos estudos em pacientes curados do HCV que utilizaram terapias baseadas em alfapeginterferona obtiveram redução na mortalidade por todas as causas, na mortalidade relacionada ao fígado, na necessidade

de transplante de fígado, no sangramento de varizes esofagianas e na ocorrência de CHC (BACKUS *et al.*, 2011; VAN DER MEER *et al.*, 2012).

O conhecimento da história natural da doença também é importante para estimar os benefícios de um tratamento e o efeito de alcançar a RVS. A resolução espontânea da hepatite C crônica é relativamente rara, mas pode ocorrer. Embora apenas alguns estudos longitudinais ou retrospectivos tenham relatado cura espontânea, a maior parte do HCV-RNA dos pacientes permanece positivo. Watanabe *et al.* seguiram 435 pacientes com HCV-RNA quantitativo por um período de acompanhamento de uma média de 7,2 anos; desses pacientes, 16 (3,7%) tornaram-se RNA negativos. Uma taxa de 0,5% de perda por ano, por pessoa, foi observada. A normalização das aminotransferases (ALT/AST) foi sempre precedida da diminuição do HCV-RNA no sangue, que permaneceu negativo em todo o acompanhamento (WATANABE *et al.*, 2003).

1.5.2 Hepatite C aguda

Em geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica. A maioria dos casos têm apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem diagnóstico. Quando há sintomas presentes na infecção aguda, estes costumam ocorrer entre quatro e 12 semanas após a exposição ao HCV. A fase aguda da hepatite C pode durar até seis meses, mas sua resolução costuma acontecer até a 12^a semana (GREBELY; MATTHEWS; DORE, 2011).

O diagnóstico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue. Esse fato reitera a importância da suspeição clínica por toda a equipe multiprofissional e do aumento da oferta de diagnóstico sorológico – especialmente para as populações vulneráveis ao HCV (ABDELRAHMAN *et*

al., 2015). No Brasil, as pessoas mais vulneráveis ao HCV são: as privadas de liberdade, aquelas vivendo com HIV, aquelas em tratamento por hemodiálise, as que usam drogas, aquelas com mais de 40 anos, as politransfundidas e as transplantadas, as quais estão entre os grupos com maior prevalência (BRASIL, 2019b).

A detecção precoce da infecção aguda, sintomática ou não, vem sendo considerada uma importante medida de controle do HCV, a ser incorporada na prática clínica. O início tardio da terapia associa-se a uma menor RVS. Quando a infecção é tratada precocemente, as taxas de RVS alcançam valores superiores a 80% e, em algumas situações, próxima de 98% (TSAI *et al.*, 1996; COREY *et al.*, 2010; JAECKEL *et al.*, 2001).

Nos casos sintomáticos de hepatite C aguda, sobretudo nos pacientes com icterícia, o clareamento viral espontâneo pode ocorrer em 15% a 45% dos casos. Nas infecções causadas pelo genótipo 3, a probabilidade de eliminação viral espontânea é maior. A eliminação viral espontânea, quando observada, ocorre mais frequentemente nas primeiras 12 semanas após o início da infecção (HOFER *et al.*, 2003).

Alguns fatores do hospedeiro parecem associados à eliminação viral espontânea, tais como idade inferior a 40 anos, sexo feminino, aparecimento de icterícia e fatores genéticos, como polimorfismo da interleucina-28B (IL28B) (SHARMA; FELD, 2014).

A hepatite C aguda é definida por:

- Soroconversão recente (há menos de seis meses), com documentação de anti-HCV não reagente no início dos sintomas ou no momento da exposição, e anti-HCV reagente na segunda dosagem, realizada com intervalo de 90 dias; OU
- Anti-HCV não reagente e detecção do HCV-RNA em até 90 dias após o início dos sintomas ou a partir da data de exposição, quando esta for conhecida (BRASIL, 2018b; BRASIL, 2015b).

1.5.3 Hepatite C crônica

Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença evolui durante décadas sem diagnóstico: em geral, o diagnóstico específico ocorre após teste sorológico de rotina ou por ocasião de doação de sangue. Esse fato reitera a importância da suspeição clínica por toda a equipe multiprofissional e do aumento da oferta de diagnóstico sorológico – especialmente para as populações vulneráveis ao HCV (WHO, 2016b).

Para definir o caso de hepatite C crônica, é necessário realizar o teste anti-HCV e o teste de confirmação da presença do vírus por um teste molecular, cujo resultado é HCV-RNA detectável e que permanecerá detectável por período superior a seis meses (BRASIL, 2018b).

A infecção crônica pelo HCV é a principal causa de estágio terminal de doença do fígado, carcinoma hepatocelular (CHC) e morte relacionada ao fígado no mundo ocidental. Em geral, é uma doença lentamente progressiva, caracterizada por inflamação hepática persistente, que leva ao desenvolvimento de cirrose em aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com mais de 20 a 30 anos de infecção pelo HCV; no entanto, os dados publicados são variáveis, com taxas de progressão para cirrose citadas como baixas, de 2% a 3%, indo até 51% em um período de 22 anos (TONG *et al.*, 1995; WIESE *et al.*, 2000).

Não é raro que os pacientes permaneçam não diagnosticados com hepatite C até que apresentem as complicações da doença hepática em fase terminal. Uma vez estabelecida a cirrose, a progressão da doença permanece imprevisível: a cirrose pode permanecer indolente por muitos anos em alguns pacientes, progredindo em muitos casos para CHC, descompensação hepática e morte.

A infecção crônica por hepatite C causa cirrose em aproximadamente 16% dos pacientes com mais de 20 anos de infecção (THEIN *et al.*, 2008); no entanto, as taxas de progressão da fibrose são extremamente variáveis, podendo ser influenciadas pelo hospedeiro e por fatores ambientais. As taxas de progressão não são lineares; costumam variar entre os estágios da fibrose e acelerar com a duração da infecção ou envelhecimento (DATZ *et al.*, 1999; YI; WANG; KRAHN, 2004). Nos pacientes que tiveram hepatite durante 30 anos, as taxas de cirrose são estimadas em 41%, quase três vezes superiores às taxas previstas aos 20 anos de duração da infecção (THEIN *et al.*, 2008).

As biópsias seriadas em pacientes com hepatite C demonstraram taxas de progressão da fibrose por ano (POYNARD *et al.*, 2000; POYNARD *et al.*, 2003). Foram identificados vários fatores que aumentam o risco individual de progressão da fibrose. Esses fatores incluem idade, sexo masculino, consumo de álcool superior a 50g/dia, obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2, coinfeção por hepatite B ou HIV, terapia imunossupressora e fatores genéticos do hospedeiro. As taxas de progressão da fibrose aumentam significativamente com a idade e dados sugerem que as taxas de progressão podem ser até 300 vezes maiores em pacientes afetados em sua sétima década em comparação aos infectados em sua terceira década de vida. O sexo masculino aumenta a taxa de fibrose em até dez vezes, independentemente da idade (DEUFFIC-BURBAN; POYNARD; VALLERON, 2002) e a esteatose hepática está associada à atividade inflamatória mais grave, progressão de fibrose e maior incidência de CHC (CASTÉRA *et al.*, 2003; ADINOLFI *et al.*, 2001).

Para abordar o risco de progressão da fibrose em nível individualizado, Thein *et al.* (2008) revisaram 111 estudos, totalizando mais de 33.000 pacientes. Os pesquisadores desenvolveram modelos para calcular a progressão de cirrose. A taxa de progressão e risco de cirrose é individual e exige que os pacientes sejam monitorados sob estreita vigilância. Uma vez que a cirrose se estabelece, os pacientes têm um risco anual de 1% a 5% de CHC e de 3% a 6% de descompensação hepática (hemorragia varicosa,

ascite, encefalopatia). Após um episódio de descompensação, o risco de morte no ano seguinte é de 15% a 20% (THEIN *et al.*, 2008).

1.6 Coinfecção HCV-HIV

Em pacientes infectados pelo HIV e pelo HCV, a coinfecção dificulta o tratamento, pois debilita ainda mais a saúde do paciente. Nesse caso, são necessárias estratégias específicas para facilitar o acompanhamento e evitar interações entre os medicamentos (BRASIL, 2019c).

O HIV, historicamente, tem apresentado impacto negativo sobre a história natural do HCV, o que inclui menores taxas de RVS, com maior prevalência de eventos adversos e interação de drogas (GONZALEZ; TALAL, 2003; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Segundo uma metanálise, estima-se que o HIV acelere a progressão de doença hepática relacionada ao HCV, duplicando o risco de cirrose (GRAHAM *et al.*, 2001). O impacto negativo do HCV na progressão do HIV continua a ser debatido. No entanto, após a introdução da terapia antirretroviral (TARV), a sobrevida de indivíduos coinfectados melhorou significativamente (OPERSKALSKI; KOVACS, 2011).

A coinfecção por hepatite B e hepatite C também é frequente (e provavelmente subestimada) devido a modos compartilhados de transmissão e áreas geográficas comuns onde ambos os vírus são endêmicos. A prevalência estimada da coinfecção HBV-HCV é de 5% a 20% em pacientes HBsAg positivos e de 2% a 10% em pacientes HIV positivos, mas com acentuada variação geográfica (AGHEMO; COLOMBO, 2014).

O advento da TARV trouxe significativas mudanças na história da epidemia de HIV/aids, criando condições para a redução da incidência de infecções oportunistas e de aids, assim como da morbimortalidade da infecção causada pelo HIV. Portanto, como consequência da introdução da TARV, tem-se verificado o aumento da sobrevida e a melhora da qualidade

de vida do paciente (PALELLA *et al.*, 1998; SEPKOWITZ, 2001), além da diminuição da transmissão da infecção. Entretanto, a longevidade contribui para o aparecimento de outros agravos à saúde, como as coinfeções, que podem induzir um pior prognóstico das infecções, dificultando a resposta imunológica do hospedeiro (CORVINO *et al.*, 2007).

A coinfeção pelo HIV e HCV é um exemplo de importante problema de saúde pública, devido à possibilidade desses vírus agirem sinergicamente, acelerando o curso natural da infecção. O HIV e HCV compartilham os mesmos mecanismos de transmissão, o que explica a alta prevalência da infecção pelos dois vírus, principalmente no que se refere à via parenteral (GONZALEZ; TALAL, 2003; VERUCCHI *et al.*, 2004; ANTONELLO *et al.*, 2014).

Segundo a OMS, cerca de 2,3 milhões das 36,7 milhões de pessoas que se estimam viver com HIV/aids (PVHIV) no mundo têm evidências sorológicas passadas ou atuais de infecção pelo HCV. Observa-se que a prevalência de anti-HCV reagente em pessoas infectadas pelo HIV é maior em usuários de drogas injetáveis (82,4%), seguidos por homens que fazem sexo com homens (6,4%) e muito menor em pessoas infectadas pelo HIV sem comportamentos de risco (2,4%). A maior proporção de PVHIV que apresentam evidências sorológicas passadas ou atuais de infecção pelo HCV encontra-se nas regiões da Europa Ocidental e Ásia Central, representando 27% dos casos, principalmente em decorrência do uso de drogas injetáveis (WHO, 2017a).

No Brasil, a taxa de prevalência da coinfeção HIV e HCV situa-se entre 3% e 83%, variando conforme distribuição geográfica, fatores de risco para sua aquisição, tempo da infecção, modos de transmissão e tipos de exposição (MARCHESINI *et al.*, 2007; REICHE *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2008).

Segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais do Ministério da Saúde, no período de 2007 a 2019, 8,8% (19.660) do total de casos notificados de hepatite C apresentaram coinfeção com o HIV. No entanto,

observou-se, ao longo desses anos, uma redução no percentual de coinfeção, que passou de 10,1% em 2009 para 6,6% em 2019. Entre as regiões brasileiras, a maior proporção de indivíduos coinfectados com HIV ocorreu na região Sul, apresentando 11,7% do total dos casos notificados de hepatite C (BRASIL, 2020).

Nesse contexto, a triagem universal de HIV em pacientes infectados pelo HCV é altamente recomendada; o contrário também deve ocorrer para os pacientes infectados pelo HCV, a fim de que sejam estabelecidas terapias adequadas para todos os pacientes (FREITAS *et al.*, 2014). O PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, bem como o PCDT para Hepatite C e Coinfecções, recomendam a testagem periódica para o diagnóstico de ambas as infecções, principalmente em populações com maior vulnerabilidade e que possam estar mais expostas a esses vírus (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2018c; BRASIL, 2019c).

A coinfeção HIV e HCV alterou a tendência epidemiológica e a apresentação clínica de ambas as infecções, sendo necessária uma melhor compreensão das interações entre esses vírus, a fim de estruturar estratégias de prevenção da progressão das infecções, de diagnóstico e tratamento dos pacientes, buscando melhorar a qualidade da assistência e o uso racional do arsenal terapêutico. O tratamento de PVHIV e coinfectados com a hepatite C está recomendado, desde 2015, como prioritário pelo MS, independentemente da fibrose hepática. As pessoas com coinfeção HIV-HCV também são alvo para a intensificação do diagnóstico, com frequência de testes pelo menos uma vez ao ano e indicação de tratamento imediato, conforme recomendado no Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil, 2018, que também caracteriza essa população como prioritária (BRASIL, 2019b; BRASIL, 2015b; BENZAKEN *et al.*, 2019).

1.7 Diagnóstico laboratorial da hepatite C

Em geral, para detectar o anti-HCV em ambiente laboratorial, utilizam-se testes sorológicos, como os do tipo ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Os exames que podem ser realizados fora do ambiente laboratorial são os testes por imunocromatografia de fluxo lateral, mais conhecidos como testes rápidos (TR) (BRASIL, 2018b).

O anti-HCV é um marcador que indica contato prévio com o vírus. Isoladamente, um resultado reagente para o anticorpo não permite diferenciar uma infecção resolvida naturalmente de uma infecção ativa. Por isso, para o diagnóstico laboratorial da infecção, um resultado anti-HCV reagente precisa ser complementado por meio de um teste para detecção direta do vírus. Os testes de ácidos nucleicos (ou testes moleculares) devem ser utilizados para detectar o HCV-RNA circulante no paciente e, portanto, confirmar a presença de infecção ativa. Os testes moleculares quantitativos também são conhecidos como testes de carga viral (CV), e são capazes de quantificar os vírus circulantes em um paciente, com resultados expressos em cópias ou UI/mL. Outros testes moleculares e/ou de pesquisa de antígenos do HCV poderiam também ser utilizados para a confirmação do diagnóstico, mas os testes habitualmente realizados nos laboratórios vinculados ao SUS utilizam pesquisa de anticorpo por ELISA ou técnicas similares, incluindo a imunocromatografia, que é a metodologia do teste rápido. Entretanto, se os testes rápidos ou o ELISA para o anti-HCV forem reagentes e o teste de HCV-RNA não for capaz de detectar o vírus, é necessário repetir os exames de três a seis meses depois, para que seja descartada a infecção pelo HCV (BRASIL, 2018b).

As metodologias quantitativas disponíveis atualmente são similares às metodologias qualitativas no que se refere à sensibilidade e especificidade do teste. No âmbito do SUS, o MS mantém uma rede de laboratórios que realiza testes para a detecção quantitativa do HCV-RNA (carga viral do HCV). Dessa forma, recomenda-se que o diagnóstico laboratorial da hepatite C seja realizado com pelo menos dois testes, sendo o teste inicial realizado mediante pesquisa de anticorpos para o HCV. A pesquisa de anticorpos pode ser feita

por meio de metodologia sorológica clássica (tipo ELISA) ou de testes rápidos (TR). Caso o primeiro teste seja reagente por qualquer uma dessas metodologias, em uma segunda etapa deve-se realizar a investigação da presença de replicação viral, por meio de teste de biologia molecular que identifique a presença do RNA viral quantitativo (BRASIL, 2018b).

No início da infecção, o material genético do HCV, o HCV-RNA, pode ser detectado no soro ou plasma antes mesmo da produção de anticorpos contra o HCV (anti-HCV), ou seja, cerca de duas semanas após a exposição ao agente infeccioso. A presença dos anticorpos anti-HCV é mais tardia e ocorre cerca de 30 a 60 dias após a exposição ao vírus. Os níveis séricos do HCV-RNA aumentam rapidamente durante as primeiras semanas, atingindo os valores máximos de 10^5 a 10^7 UI/mL, imediatamente antes do pico dos níveis séricos de aminotransferases, podendo coincidir com o início dos sintomas, caso estes estejam presentes (BRASIL, 2019c).

Em caso de suspeita de infecção aguda pelo HCV, a realização do teste de detecção do HCV-RNA, isoladamente, está indicada, visto que há possibilidade da não detecção da presença de anticorpos nessa circunstância. A mesma situação ocorre para a caracterização da transmissão vertical e de acidentes com materiais biológicos. Há ainda um grupo de pessoas, como aquelas com imunodepressão e em terapia de hemodiálise, em que a presença do anticorpo pode não ser detectada, em decorrência da incapacidade imunológica dessas pessoas para produzirem anticorpos, sendo também indicada a realização do teste HCV-RNA isoladamente (BRASIL, 2017b; BRASIL, 2018b; BRASIL, 2019c; BRASIL, 2019d).

1.7.1 Monitoramento clínico e laboratorial

A genotipagem do HCV é realizada de forma geral para todos os pacientes que iniciarão a terapia antiviral. A determinação de genótipos e até de subtipos de HCV é importante por causa de barreiras significativamente

distintas e resistência no nível dos tipos e subtipos do HCV (BRASIL, 2019c). Entretanto, a importância da genotipagem do HCV pode diminuir à medida que forem disponibilizados tratamentos eficazes para tratar quaisquer genótipos indistintamente, e que já estão disponíveis em alguns países (EASL, 2017).

O tratamento da hepatite C tem como propósito eliminar o vírus, tornando indetectável o HCV-RNA circulante. O paciente infectado pelo HCV pode ser classificado de acordo com a resposta que obteve no tratamento, a saber: não respondedor, que mantém a carga viral detectável após o tratamento; e o que alcança a RVS, como já mencionado, a partir da 12^a semana após o término do tratamento (BRASIL, 2019c).

Os testes podem detectar e quantificar o RNA do HCV em uma faixa muito ampla, de aproximadamente 10 UI/mL a 10 milhões de UI/mL. As avaliações da carga viral são essenciais no monitoramento do tratamento, quando a carga de vírus está gradualmente diminuindo (AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL, 2015).

Os estudos de seguimento de HCV-RNA são essenciais para definir o resultado do tratamento e outras estratégias terapêuticas, se necessário. Tradicionalmente, os testes devem ser repetidos 24 semanas após o término do tratamento para avaliar se a RVS foi alcançada. No entanto, como a probabilidade de uma recaída virológica é semelhante após 12 ou 24 semanas, o novo ponto de corte para a avaliação após o tratamento é de 12 semanas (EASL, 2017).

1.7 Tratamento da hepatite C

Em 2002, no âmbito do SUS, foi criado o Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais (PNHV), do Ministério da Saúde, que em 2003 integrou-se ao Departamento de Vigilância Epidemiológica

(DEVEP) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), e desde 2009 passou a compor o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS/MS), considerando a magnitude das hepatites virais e a necessidade de desenvolver estratégias e políticas de prevenção e controle desses agravos. Desde então, o tratamento da hepatite C tem sido realizado na rede SUS. A terapia era inicialmente constituída por alfainterferona convencional em monoterapia e logo depois, nessa mesma década, outros medicamentos passaram ser utilizados, tais como a lamivudina, a ribavirina e a alfapeguinterferona (BRASIL, 2011).

Atualmente, vários são os fármacos produzidos e capazes de tratar a hepatite C, com altas taxas de cura, mas nem sempre foi assim. A primeira droga a ser utilizada no tratamento da hepatite C, a alfainterferona, é produzida por meio de um processo biossintético que utiliza tecnologia de DNA recombinante: o produto de um gene de interferona de leucócito humano clonado é inserido e expressado em *E. coli*. Esse fármaco é um componente da resposta imune com ação antiviral. O tratamento, realizado por um período de 48 semanas, produz uma RVS, ou seja, a não detecção do RNA do HCV mediante uma reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*). Esse resultado era observado em cerca de 5% a 20% dos pacientes, na utilização da alfainterferona como monoterapia (DONATO, BOFFETTA; PUOTI, 1998; CARITHERS; EMERSON, 1997; BARTENSCHLAGER; LOHMANN; PENIN, 2013).

A interferona age por meio de ligação a receptores específicos presentes na superfície da célula, iniciando um caminho complexo de sinalização intracelular e rápida ativação da transcrição do gene. Os genes estimulados pela interferona modulam muitos efeitos biológicos, incluindo a inibição da replicação viral em células infectadas, a inibição da proliferação celular e a imunomodulação. Os níveis de HCV-RNA se reduzem em pacientes com hepatite C em uso de interferonas (DONATO; BOFFETTA; PUOTI, 1998; CARITHERS; EMERSON, 1997; POYNARD *et al.*, 1998).

A ribavirina (RBV) foi introduzida no tratamento da hepatite C juntamente com as interferonas e ainda é utilizada em conjunto com os DAA. Esse fármaco atua prontamente, sendo transportado para dentro das células e convertido por enzimas celulares derivadas de trifosfato, as quais são responsáveis por inibir certas enzimas virais envolvidas na síntese do ácido nucleico viral. A ribavirina produz seu efeito antiviral principalmente por alterar os grupamentos de nucleotídeos e a formação de RNA mensageiro, que é responsável por sua ação contra os vírus: (POYNARD *et al.*, 1998).

Em 1998, foram publicados dois trabalhos de grande impacto, comparando os resultados da terapêutica com interferona usada isoladamente ou associada à ribavirina em pacientes com hepatite C crônica. Ambos demonstraram que a taxa de resposta virológica sustentada (ou seja, a persistência de negatificação do RNA do HCV após 24 semanas do término do tratamento) foi significativamente maior nos pacientes que usaram a combinação, quando comparados àqueles tratados apenas com interferona (POYNARD *et al.*, 1998).

A combinação das terapias de alfainterferona e ribavirina obtém em média taxas de RVS que variam de 35% a 40% (BARTENSCHLAGER; LOHMANN; PENIN, 2013). Posteriormente, outras inovações levaram à conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com alfainterferona, formando o componente alfapeguinterferona (HARRIS; CHESS, 2003). Essa modificação proporcionou uma melhora dos resultados terapêuticos associados a uma posologia mais cômoda, que passou de três vezes por semana para o tratamento semanal de aplicação subcutânea. A associação IFN- α peguilado com RBV aumentou a RVS para 40% a 50% em pacientes com genótipo 1, e para 70% a 80% em pacientes com genótipos 2 ou 3 (PALUMBO, 2009).

A primeira geração de antivirais inibidores de protease (IP), que tinham como alvo as proteínas NS3 e NS4A, apresentaram eficácia dependente do genótipo, e foram aprovados apenas para uso em pacientes infectados pelo genótipo 1. Esses antivirais foram introduzidos no Brasil em 2013, tendo sido

aprovados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e incluídos nos Suplementos 1 e 2 do PCDT para Tratamento da Hepatite C e Coinfecções (BRASIL, 2013). Esses medicamentos foram utilizados como “terapia tripla”, ou seja, utilizava-se uma terapia inicial com alfapecuinterferona e ribavirina por algumas semanas e posteriormente, por 48 semanas consecutivas, empregava-se o tratamento com o inibidor de protease boceprevir (BOC) ou telaprevir (TVR). Alguns trabalhos indicavam que, com a terapia tripla, as taxas de RVS eram muito superiores às das terapias que utilizavam apenas alfapecuinterferona e ribavirina. No Brasil, Gomes *et al.* observaram a resposta terapêutica de cerca de 900 pacientes e encontraram uma RVS de 45,6% com uso de BOC e 51,8% com uso de TVR (GOMES *et al.*, 2018). Esses dados, contudo, são ainda menos otimistas quando comparados a pesquisas realizadas por outros autores, que obtiveram entre 67% e 79% de RVS nos pacientes estudados (SHAFRAN, 2015).

Todavia, essas novas drogas provocavam muitos eventos adversos e necessitavam de aporte multiprofissional, laboratorial e hospitalar para atender as pessoas em tratamento, além da grande dificuldade de serem toleradas pelos pacientes. Assim, não obtiveram a resposta almejada e foram desincorporadas em 2015, quando, no mesmo ano, os primeiros antivirais de ação direta passaram a integrar o SUS, com a publicação do PCDT para Hepatite C e Coinfecções de 2015 (BRASIL, 2015b).

Esses primeiros DDA incorporados ao SUS foram o sofosbuvir, um análogo nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV; o simeprevir, um inibidor de protease; e o daclatasvir, um inibidor do complexo enzimático NS5A.

Posteriormente, foi introduzida a associação dos fármacos dasabuvir, (um inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B), um comprimido revestido de ombitasvir/veruprevir/ritonavir que atua como inibidor de NS5A (ombitasvir), um inibidor de protease NS3/4A (veruprevir) e um potencializador farmacocinético (ritonavir). O ritonavir não é ativo contra o HCV, mas aumenta

o pico e as concentrações plasmáticas do veruprevir e a utilização geral ao fármaco foi introduzida em 2017 (BRASIL, 2018c).

Todos os medicamentos acima elencados, conhecidos como DAA, são antivirais de ação direta que atuam diretamente no HCV, interrompendo a sua replicação, e constituem avanços extraordinários no tratamento da hepatite C crônica desde os primeiros tratamentos instituídos (AASLD/IDSA, 2016; EASL, 2016).

Em reconhecimento ao impacto das hepatites virais sobre a saúde pública mundial, a Assembleia Mundial da Saúde endossou, em maio de 2016, a Estratégia do Setor de Saúde Global sobre hepatites virais 2016–2021. A estratégia tem como premissa elaborar um planejamento para a “eliminação” das hepatites virais (incluindo as hepatites B e C) como uma grande ameaça à saúde pública até o ano de 2030 – e foi definida como meta a redução de novas infecções em 90% e de mortalidade em 65% (WHO, 2017a).

As instituições vanguardistas para as indicações de tratamento da hepatite C são a AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) e a EASL (European Association for the Study of the Liver). Tanto a associação americana como a europeia publicaram protocolos de referência para o mundo. As recomendações priorizam os pacientes mais graves, sendo que as indicações de tratamento abordam as comorbidades, cirrose avançada, presença de coinfeção e tolerância à ribavirina, dentre outras características importantes para o tratamento (PAWLOTSKY *et al.*, 2018).

Em 2015, as recomendações brasileiras para tratar a hepatite C crônica priorizaram as pessoas com fibrose avançada “significativa”, definida por um escore Child-Pugh (A, B e C) e um grau de fibrose (F) maior do que 2 pelo sistema de pontuação Metavir. A inflamação necrótica significativa também é definida por um estágio de atividade maior que 2 pelo Metavir (BRASIL, 2015b).

A pontuação Child-Pugh emprega cinco medidas clínicas de doença hepática: bilirrubina total, albumina sérica, tempo de protrombina, ascite e encefalopatia hepática. A letra F refere-se às cicatrizes do fígado causadas pela agressão. A classificação, portanto, vai de F0 a F4: em F1 e F2, a fibrose é mínima à moderada, F3 equivale a um estágio pré-cirrose e F4 corresponde a cirrose (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2019c). Entretanto, as novas expectativas em relação à eliminação da hepatite C no mundo, compartilhadas pelo Brasil, incluíram a necessidade de extensão do tratamento a todas as pessoas com infecção por hepatite C, independentemente de comorbidades. Essa medida representou uma grande evolução para o alcance das metas de eliminação da hepatite C como problema de saúde pública até 2030 (BRASIL, 2019b).

Além de oferecerem cura para uma alta porcentagem dos pacientes em curtos períodos, com poucos eventos adversos relatados, os novos tratamentos contra a hepatite C também podem ser um instrumento em potencial para reduzir drasticamente a mortalidade relacionada ao HCV; entretanto, o acesso ao diagnóstico e tratamento ainda são muito dispendiosos, e estão aquém do necessário para a maioria da população. Desse modo, o número de pessoas vivendo com HCV apresenta tendência de crescimento global (WHO, 2017a).

Houve avanços consideráveis durante as duas últimas décadas, graças à maior compreensão da fisiopatologia da doença, à evolução dos procedimentos de diagnóstico e às melhorias das terapias e da prevenção (EASL, 2017).

As terapias atuais têm apresentado altas taxas de cura, em 90% a 95% dos pacientes. Com uma resposta eficiente ao tratamento, ocorre normalização das enzimas hepáticas, melhoria ou desaparecimento de necroinflamação e fibrose hepática em pacientes sem cirrose. Os pacientes que apresentam doença hepática grave continuam sujeitos a complicações; porém, a fibrose hepática pode regredir e os riscos de insuficiência hepática e hipertensão portal também podem apresentar melhora ou redução. Dados recentes sugerem que o risco de CHC e mortalidade por todas as causas é

significativamente reduzido em pacientes com cirrose. No entanto, nos doentes não tratados e naqueles que não respondem aos tratamentos, esses riscos não são eliminados (ARASE *et al.*, 2013; BRUNO *et al.*, 2016).

No Brasil, após a atualização de 2017 do PCDT, os tratamentos passaram a atender todos os pacientes, independentemente de fibrose hepática avançada (F3 e F4), incluindo a fibrose grau 2; por fim, na atualização de 2018, o tratamento tornou-se universal, estando disponível não apenas para os pacientes mais graves, mas passando a ser indicado a todas as pessoas, independentemente do grau de fibrose hepática ou da presença de comorbidades graves, conforme os princípios do SUS (BRASIL, 2018c).

Os esquemas terapêuticos do PCDT atualmente incluem drogas combinadas com mais de um fármaco, com a adição ou não da ribavirina, e são adequados conforme o genótipo e comorbidades do paciente, variando as indicações e o período de tratamento. Alguns medicamentos, incluídos mais recentemente no PCDT publicado no final de 2018, não são objeto das análises deste trabalho (BRASIL, 2019c).

A realização do teste para identificação do HCV-RNA por método de biologia molecular está indicada para confirmar o diagnóstico de hepatite C crônica imediatamente antes do início do tratamento, e na 12^a semana após o término deste, para avaliar a efetividade terapêutica (AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL, 2015; EASL, 2017; AASLD/IDSA, 2017). A mensuração do HCV-RNA deve ser realizada por metodologia de PCR em tempo real com limite de detecção inferior a 12 UI/mL (BRASIL, 2018b).

1.7.1 Estadiamento da doença hepática

O tratamento da hepatite C está indicado na presença da infecção aguda ou crônica pelo HCV, independentemente do estadiamento da fibrose hepática. No entanto, é fundamental saber se o paciente tem fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4), pois a confirmação desse diagnóstico poderá afetar a

condução clínica do indivíduo e o esquema de tratamento proposto. Dessa forma, recomenda-se o estadiamento da doença hepática para todos os pacientes infectados pelo HCV, coinfectedados ou não pelo HIV, de modo a caracterizar ausência ou presença de doença avançada, a fim de definir o esquema terapêutico mais adequado.

O estadiamento poderá ser realizado por qualquer um dos métodos disponíveis: APRI ou FIB4, biópsia hepática ou elastografia hepática.

Para a recomendação de esquemas terapêuticos específicos aos pacientes com cirrose compensada ou descompensada, é necessária a caracterização clínica da doença avançada. As características clínicas ou ultrassonográficas que definem doença hepática avançada/cirrose são: presença de circulação colateral, fígado com bordas irregulares, esplenomegalia, aumento do calibre da veia porta, redução do fluxo portal, ascite e varizes esofágicas. Dessa forma, exames complementares que caracterizem a doença avançada poderão substituir o estadiamento da doença hepática pelos seguintes métodos: 1) APRI: Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas; 2) FIB4: Fibrosis-4, descritos a seguir.

› Para calcular o APRI:

$$APRI = \frac{\text{Valor de AST (UI/L)}}{\frac{\text{Limite Superior Normal de AST (UI/L)}}{\text{Contagem de Plaquetas (10}^9\text{)}}} \times 100$$

› Para calcular o FIB4:

$$FIB4 = \frac{\text{Idade (anos)} \times \text{AST (UI/L)}}{\text{Contagem de Plaquetas (10}^9\text{)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}}$$

Quadro 1. Métodos de cálculo para obter o valor de APRI e FIB4

Fonte: Castéra *et al.*, 2005; Giannini; Testa, 2003; Le Calvez *et al.*, 2004; Wai *et al.*, 2003.

Utiliza-se a escala Metavir para caracterizar o estadiamento de fibrose e a cirrose hepática. A correlação dos resultados de APRI e FIB4 com a escala Metavir está apresentada no quadro a seguir.

Caracterização de fibrose hepática conforme valores de APRI e FIB4			
APRI (avaliação de fibrose hepática avançada)			
Resultado	<0,5	0,5-1,49	≥1,5
Interpretação	Baixa probabilidade de fibrose hepática F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de fibrose hepática F3 ou F4
APRI (avaliação de cirrose hepática)			
Resultado	<1,0	1,0-1,49	≥2,0
Interpretação	Baixa probabilidade de cirrose (F4)	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de cirrose (F4)
FIB-4 (avaliação de fibrose hepática avançada ou cirrose)			
Resultado	<1,45	1,45-3,24	≥3,25
Interpretação	Baixa probabilidade de F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de F3 ou F4

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Quadro 2. Caracterização de fibrose hepática conforme os valores do APRI e FIB4

Fonte: Castéra *et al.*, 2005; Giannini; Testa, 2003; Le Calvez *et al.*, 2004; Wai *et al.*, 2003.

O APRI e o FIB4 são escores de biomarcadores que apresentam boa especificidade, porém baixa sensibilidade. Caso o paciente não seja classificado como F3 ou F4 por esses métodos, a realização de métodos complementares, como a biópsia hepática ou a elastografia hepática, poderá ser indicada a critério do médico assistente responsável. As coinfeções podem afetar os escores, superestimando o grau de comprometimento hepático. Entretanto, na impossibilidade de realização de elastografia ou biópsia hepática, a utilização do APRI ou FIB 4, alternativamente, poderá ser utilizada na caracterização de doença hepática avançada. No entanto, a realização da biópsia hepática é opcional na indicação do tratamento da hepatite C, e tem sua indicação restrita por se tratar de exame invasivo, quando alternativas não incluem riscos para o paciente.

Os resultados da biópsia hepática devem ser avaliados conforme a classificação da alteração arquitetural (estágio de fibrose) e da atividade inflamatória, com correspondência das classificações anatomopatológicas à escala Metavir (CASTÉRA *et al.*, 2005; FRIEDRICH-RUST *et al.*, 2012; DARNELL *et al.*, 2015).

A elastografia hepática é um exame de imagem do fígado que pode ser realizado por meio de diferentes métodos, sendo um procedimento não invasivo que permite a identificação do estágio de fibrose hepática (LUPSOR *et al.*, 2012; MORIKAWA, 2012). Uma das suas principais vantagens é a possibilidade de avaliação de uma área maior do que a avaliada por fragmento de biópsia hepática.

Algumas limitações desse método são a especificidade da tecnologia e a potencial interferência em situações que aumentam a rigidez hepática, independentemente de fibrose. Todo resultado diagnóstico deve ser avaliado no contexto do caso em questão e as disparidades necessitam ser checadas por outros métodos, mais precisos. Recomenda-se, para melhorar a acurácia do diagnóstico, a associação da elastografia com o APRI e/ou o FIB4.

Os pontos de corte da elastografia para classificação do estadiamento de fibrose hepática conforme a escala Metavir são relacionados com os equipamentos e diferentes tecnologias utilizadas e têm interpretação de correspondência conforme essa escala (BRASIL, 2019c).

O PCDT publicado em 2018 pelo MS reconheceu as drogas incorporadas no SUS por meio da Conitec como altamente efetivas no tratamento, e preconizou que a escolha dos medicamentos seria por priorização de alternativas que implicam um menor impacto financeiro ao sistema, sem deixar de garantir o acesso a terapias seguras e efetivas para as pessoas com hepatite C. Tal estratégia proporciona a ampliação do acesso ao tratamento medicamentoso a todos os pacientes infectados pelo HCV, sendo fundamental para o sucesso do Plano para Eliminação da Hepatite C

no Brasil como problema de saúde pública até 2030 (BRASIL, 2019b; BRASIL, 2018c; BRASIL, 2019c).

A seguir apresentam-se todas as drogas que estão registradas na Anvisa e incorporadas no SUS por meio da Conitec e suas respectivas posologias (Quadro 3).

Posologia dos medicamentos para hepatite C	
Medicamento	Posologia
Alfapeguinterferona 2a	180µg/1,73m ² , por via subcutânea, uma vez por semana (crianças)
Daclatasvir 60mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral
Daclatasvir 30mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral ¹
Sofosbuvir 400mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral
Glecaprevir 100mg/pibrentasvir 40mg	3 comprimidos uma vez ao dia, por via oral
Sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral
Sofosbuvir 400mg/ledipasvir 90mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral
Elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral
Ribavirina 250mg	11mg/kg/dia ou 1g (<75kg) e 1,25g (>75 kg) via oral (adultos) e 15mg/kg/dia (crianças) ²
Alfaepoetina 10.000 UI	10.000 UI a 40.000 UI, por via subcutânea, uma vez por semana, a critério clínico
Filgrastim 300mcg	300mcg, por via subcutânea, uma ou duas vezes por semana

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

¹ É necessário reduzir a posologia de daclatasvir para 30mg ao dia quando coadministrado com atazanavir/ritonavir ou atazanavir/cobicistate. Quando administrado com efavirenz, etravirina ou nevirapina, recomenda-se elevar a dose de daclatasvir para 90mg/dia.

² Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de ribavirina deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar 11mg/kg/dia.

Quadro 3. Esquemas de tratamento para hepatite C aguda e crônica

Fonte: Brasil, 2019c.

No Quadro 4, podem-se observar os fármacos que foram incorporados no SUS e 2015 a 2021, e os seus respectivos mecanismos de ação.

MEDICAMENTOS	MECANISMO DE AÇÃO
Ribavirina	Inibidor do RNA mensageiro viral e da polimerase do RNA viral
Alfapeguinterferona	Inibidor da replicação do DNA e RNA
Daclatasvir	Inibidor do complexo enzimático NS5A
Simeprevir	Inibidor de protease

Sofosbuvir	Análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV, sendo um inibidor pangenotípico da RNA polimerase NS5B
3D (ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir)	Inibidor de NS5A, inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B, inibidor de protease NS3/4 e potencializador farmacocinético, respectivamente
Ledipasvir	Inibidor do HCV voltado à proteína NS5A
Elbasvir	Inibidor da NS5A
Grazoprevir	Inibidor de protease NS3/4A
Glecaprevir	Inibidor pangenotípico de protease NS3/4A
Pibrentasvir	Inibidor pangenotípico das proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B do HCV, essenciais para a replicação viral e a montagem do vírion
Veltaprevir	Inibidor da proteína NS5A do HCV, essencial para a replicação do RNA e para a agregação de partículas do HCV, cujo modo de ação foi observado em estudos <i>in vitro</i> de seleção de resistência e de resistência cruzada

Quadro 4. Mecanismo de ação dos medicamentos utilizados no tratamento do HCV no SUS

Fonte: adaptado de Brasil, 2016.

O tratamento na fase aguda da infecção pelo HCV tem como objetivo reduzir o risco de progressão para hepatite crônica (WEDEMEYER *et al.*, 2004). A indicação deve considerar os pacientes que têm maior risco de desenvolver a forma crônica da doença. O prazo para essa cronificação é um pouco arbitrário, porquanto a transição entre hepatite C aguda e crônica não é claramente delineada; alguns pacientes permanecem virêmicos por mais de seis meses durante a fase aguda. Contudo, o MS, adotou o tratamento com uso de DAA também na fase aguda, para maiores de 18 anos de idade.

Esquemas especiais foram apresentados para pacientes entre três a 17 anos de idade e alguns ainda contêm alfapeguinterona e ribavirina, sendo que os esquemas são iguais para ambas as fases, aguda e crônica, e diferem para pessoas anteriormente tratadas (BRASIL, 2019c).

O tratamento deve ser sempre considerado em casos de hepatite C aguda, sendo necessário um esforço contínuo para diagnosticá-la o mais precocemente possível. Em determinados grupos de pacientes com maior vulnerabilidade à aquisição da infecção aguda pelo HCV, particularmente aqueles coinfectedados pelo HIV ou HSH (homens que fazem sexo com homens), recomenda-se a avaliação periódica (no mínimo anual) do status sorológico em relação à infecção pelo vírus da hepatite C (EACS, 2017).

A hepatite C aguda sintomática tem menor probabilidade de evoluir para hepatite C crônica. As taxas de resposta são menores em pacientes tratados após 20 semanas pós-infecção. Se o HCV-RNA for alto após 12 semanas de observação, é razoável considerar que a terapia deva ser iniciada. Pode haver um benefício no tratamento de todos os pacientes com viremia e que não eliminaram espontaneamente o vírus até 12 semanas após o início dos sintomas, em razão do risco de perda de oportunidade e acompanhamento desses pacientes.

Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos e avaliados para o tratamento da hepatite C aguda (POYNARD *et al.*, 2002). Independentemente do esquema utilizado, verificam-se elevadas taxas de RVS (DE ALMEIDA, 2010) sobretudo com os DAA (ROCKSTROH *et al.*, 2016; AASLD/IDSA, 2016; EASL, 2017).

1.7.2 Tratamento para pessoas coinfectedadas HIV-HCV

Segundo o atual PCDT para Hepatite C e Coinfecções do Ministério da Saúde, o tratamento da hepatite C crônica está indicado para todos os adultos (≥ 18 anos) coinfectedados pelo HIV, independentemente do estadiamento de fibrose hepática ou da contagem de células LT-CD4+. As indicações terapêuticas para as pessoas que apresentam coinfeção HCV-HIV são as mesmas preconizadas para pacientes não coinfectedados HCV-HIV (BRASIL, 2019c).

Para os pacientes cujo diagnóstico de ambas as infecções ocorre concomitantemente, é aconselhável iniciar, primeiramente, o tratamento para o HIV e atingir a supressão viral antes de iniciar o tratamento para o HCV – especialmente em pacientes com imunossupressão grave (contagem de LT-CD4+ <200 células/mm³). Para os demais, o tratamento da hepatite C, antes da introdução da terapia antirretroviral (TARV), poderá ser considerado em casos excepcionais e por indicação do médico assistente.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C em pacientes coinfectados HCV-HIV devem ser compatíveis com a TARV, a fim de evitar interações medicamentosas indesejáveis com os DAA. Dessa forma, recomenda-se sempre avaliar as possíveis interações medicamentosas, sobretudo para os pacientes já em uso de TARV (BRASIL, 2019c).

1.7.3 Indicações de tratamento relacionadas ao estudo

No PCDT de 2015, a terapia com os DAA foi indicada para pacientes que apresentassem resultados de exames comprovando a fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4) e que tivessem sido tratados anteriormente com sofosbuvir, simeprevir ou daclatasvir (BRASIL, 2015b). Os pacientes que não se enquadravam nessas categorias deveriam ser monitorados periodicamente até que tivessem indicação de terapia (PAWLOTSKY *et al.*, 2018).

Nesse mesmo PCDT, outras indicações para tratamento estavam previstas independentemente de grau de fibrose, mas eram consideradas comorbidades importantes no tratamento de hepatite C, tais como:

- Pessoas com coinfecção HIV-HCV;
- Manifestações extra-hepáticas;

- Porfíria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa; crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (olhos, pulmão, sistema nervoso periférico e central);
- Glomerulonefrite, vasculites e poliarterite nodosa;
- Sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática compatíveis com cirrose);
- Insuficiência hepática e ausência de carcinoma hepatocelular independentemente da necessidade de transplante hepático;
- Insuficiência renal crônica;
- Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI);
- Pós-transplante de fígado e de outros órgãos sólidos;
- Linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas;
- Fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4);
- Biópsia hepática com resultado Metavir F2 presente há mais de três anos.

Posteriormente, em 2017 o tratamento incluiu um outro medicamento, a combinação de fármacos abreviada como 3D (associação de ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir). Nesse documento, também foram incluídas as comorbidades a seguir relacionadas (BRASIL, 2018b):

- Biópsia hepática ou elastografia hepática com resultado Metavir F2;
- Coinfecção HCV-HBV;
- Insuficiência renal crônica avançada (depuração de creatinina inferior ou igual a 30mL/min);
- Hepatite autoimune;
- Hemofilia e outras coagulopatias hereditárias;
- Hemoglobinopatias e anemias hemolíticas.

Os documentos do MS utilizam o Metavir para caracterizar a fibrose hepática avançada. A correspondência aproximada com outras classificações anatomopatológicas é apresentada no Quadro 5:

SBP, 2000	ISHAK, 1995	METAVIR, 1994
0	0	0
1	1 ou 2	1
2	3	2
3	4 ou 5	3
4	6	4

Quadro 5. Correspondência de alteração arquitetural (fibrose)

Fonte: Ishak *et al.*, 1995; Bedossa; Poynard, 1996).

Recomenda-se avaliação não invasiva para pacientes com HCV com diagnóstico histológico Metavir F2 há mais de três anos, considerando-se uma possível evolução da doença para Metavir F3 (BRASIL, 2013).

O estadiamento da fibrose hepática pode ser realizado por meio de biópsia hepática (método altamente invasivo e pouco recomendado atualmente, mediante outras tecnologias).

Outros exames podem ser empregados, tais como a elastografia hepática e métodos como o APRI e o FIB4, que utilizam resultados de cálculos com exames laboratoriais de contagem de plaquetas, ALT e AST.

O tratamento da hepatite C contava à época com um arsenal terapêutico composto dos respectivos medicamentos:

- Alfapecuinterferona 2a 40 KDa – 180mcg/semana via SC
- Alfapecuinterferona 2b 12 KDa – 1,5mcg/kg/semana via SC

- Ribavirina comprimidos de 250mg – 11 mg/kg/dia VO ou 1g (<75kg) e 1,2g (>75 kg)
- Sofosbuvir comprimidos de 400mg – 400mg/dia VO
- Daclatasvir comprimidos de 60mg – 60mg/dia VO
- Simeprevir comprimidos de 150mg – 150mg/dia VO
- Veruprevir 75mg/ritonavir 50mg/ombitasvir 12,5 mg – dois comprimidos uma vez ao dia (pela manhã) e um comprimido de desabuvir 250 mg – duas vezes ao dia (um pela manhã e um à noite).

Os tratamentos têm como principal objetivo levar o paciente à cura (eliminação viral) com a RVS, ou seja, inibição da replicação viral, verificada pela ausência de vírus circulante, em que os resultados de exame de carga viral realizado por RT-PCR apresentam resultados abaixo dos níveis de detecção (<12 UI/mL) na amostra de sangue do paciente (HALFON et al., 2006).

Com esses dados, é possível verificar a efetividade do tratamento observando a cura ou a falha à terapia. Os pacientes que não respondem aos tratamentos utilizando os DAA estão estimados em cerca de 5%. Mesmo nos casos de má resposta ao tratamento da hepatite C, a resistência aos DAA têm sido pouco relatada na literatura (YOUNG *et al.*, 2017).

A seguir, no Quadro 6, pode-se observar o mecanismo de ação das drogas utilizadas durante a avaliação do estudo.

MEDICAMENTOS	MECANISMO DE AÇÃO
Ribavirina	Inibidor do RNA mensageiro viral e da polimerase do RNA viral
Alfapeguinterferona	Inibidor da replicação do DNA e RNA
Daclatasvir	Inibidor do complexo enzimático NS5A

Simeprevir	Inibidor de protease
Sofosbuvir	Análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV, sendo um inibidor pangênótico da RNA polimerase NS5B
(3D) ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir	Inibidor de NS5A, inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B, inibidor de protease NS3/4a e potencializador farmacocinético, respectivamente

Quadro 6. Resumo das drogas relacionadas ao estudo e respectivos mecanismos de ação

Fonte: Brasil, 2015c.

1.7.4 Tratamento da hepatite C segundo o PCDT para HCV e Coinfecções (2015)

Inicialmente, foram utilizados os esquemas relacionados no Quadro 4 para o tratamento do genótipo 1, sem distinção para 1a e 1b.

No Quadro 7, podem-se observar os esquemas terapêuticos, segundo genótipo.

GENÓTIPO	CONDIÇÕES CLÍNICAS	ESQUEMA TERAPÊUTICO	TEMPO DE TRATAMENTO
Genótipo 1	Monoinfecção HCV	Sofosbuvir + simeprevir*	12 semanas
	Monoinfecção HCV	Sofosbuvir + daclatasvir*	12 semanas
	Cirrose Child-Pugh B e C, paciente experimentado com BOC/TEL ou coinfecção HCV-HIV	Sofosbuvir + daclatasvir*	24 semanas
Genótipo 2		Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas

Genótipo 3	Posteriormente, 24 semanas para cirrose**	Sofosbuvir + daclatasvir*	12 semanas/24 semanas**
Genótipo 4	PR autorizado	Daclatasvir + PEG-IFN + ribavirina	24 semanas
	PR contraindicado	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas

Quadro 7. Esquemas terapêuticos, segundo genótipo do HCV

Fonte: Brasil, 2015b.

*O acréscimo da ribavirina aos esquemas sofosbuvir + simeprevir e sofosbuvir + daclatasvir poderá ser realizado especialmente em pacientes portadores de cirrose hepática, pacientes com resposta nula à terapia prévia e pacientes portadores de coinfeção com HIV, independentemente do grau de fibrose (EASL, 2015).

**Pacientes portadores de genótipo 3 com cirrose (Child A, B ou C) podem ser tratados com DAA por 24 semanas, quando PEG-IFN estiver contraindicado.

A partir de 2017, foram ampliados os esquemas terapêuticos para beneficiar pacientes com os demais genótipos virais, conforme o Quadro 8.

Os esquemas de tratamento foram definidos com base no subgenótipo, na presença ou não da coinfeção pelo HIV, na prévia experimentação com DAA e no estágio de fibrose avançada. Fizeram parte do estudo os esquemas apresentados nos Quadros 7 e 8.

Critérios relativos à economicidade e sustentabilidade dos esquemas terapêuticos no âmbito do SUS também foram levados em consideração (BRASIL, 2017c).

GENÓTIPO	CONDIÇÕES CLÍNICAS	ESQUEMA TERAPÊUTICO	TEMPO DE TRATAMENTO
Genótipo 1A	Monoinfecção HCV (sem cirrose)	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	12 semanas
		Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
		3D	
	Monoinfecção HCV (Child-A)	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	
		Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
	Coinfecção HCV-HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV-HIV em paciente experimentado com TVR ou BCV (cirrose +/-)	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
Child-Pugh A, monoinfecção HCV ou coinfecção HCV-HIV ou experimentado com TLV/BCV com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas	
Genótipo 1B	Monoinfecção HCV +/- cirrose Child-Pugh A	3D	12 semanas
	Coinfecção HCV-HIV +/- cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	

	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV-HIV em paciente experimentado com TLV/BCV +/- cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV-HIV em paciente com TLV/BCV +/- cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas
Genótipo 2	Tolerantes à ribavirina sem cirrose	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas
	Intolerantes à ribavirina sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir	
	Com cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
Genótipo 3	Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + INF peg + ribavirina	12 semanas
	PEG-IFN contraindicado sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
	PEG-IFN contraindicado com cirrose (Child A, B ou C)	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas
Genótipo 4	Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
		Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	
	Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
Genótipos 5 e 6	Sem cirrose ou Cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas

	Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas
--	-------------------------	---	------------

Quadro 8. Esquemas terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica

Fonte: Brasil, 2017c.

2 JUSTIFICATIVA

Conforme anteriormente descrito, em 2002 foi instituído o Programa Nacional de Hepatites Virais no Ministério da Saúde, momento em que os primeiros tratamentos para hepatite C foram incorporados ao SUS, com um crescente investimento em terapias desde então; porém, à época, os tratamentos eram mais complexos, com eventos adversos importantes e taxas de respostas que variavam de 40% a 70%, dependendo do genótipo viral (CHOU *et al.*, 2013).

Com o advento dos antivirais de ação direta, os DAA, houve significativas mudanças no tratamento da hepatite C, com grande expectativa para a eliminação dessa infecção como problema de saúde pública mundial. Esses antivirais demonstraram-se muito seguros, com posologia oral de fácil utilização, tempo de terapia reduzido em relação aos tratamentos anteriores, baixa toxicidade e altas taxas de cura viral (HEFFERNAN *et al.*, 2019).

Em 2015, os tratamentos com os DAA foram incorporados pela Conitec, pois já havia estudos na literatura internacional que evidenciavam excelentes resultados com a utilização de terapias para a infecção crônica causada pelo vírus da hepatite C (BRASIL, 2015b).

Embora o MS venha investindo grandes valores no tratamento dessa doença, existe grande dificuldade de obtenção de dados em nível nacional nas diversas bases de dados de diferentes sistemas. Essas bases estão estabelecidas em áreas diferentes do próprio Ministério, sendo alimentadas com informações por meio dos profissionais da rede assistencial do SUS presente em estados e municípios em todo país.

Os preços dos DAA, quando introduzidos no país em 2015, eram significativamente altos e influenciaram a decisão de restrição de tratamento, a fim de atender pessoas com doença hepática avançada ou comorbidades

importantes. Entretanto, posteriormente, os novos PCDT para HCV e coinfeções trouxeram a incorporação de novos antivirais, com aumento da demanda de tratamentos pela grande aceitação por parte dos pacientes, sociedade civil organizada e comunidade acadêmica científica. Finalmente, em 2018, os tratamentos passaram a ser universalizados, ou seja, todas as pessoas, independentemente de grau de fibrose hepática ou comorbidades, obtiveram o acesso ao tratamento para hepatite C, como é de se esperar que ocorra no âmbito do SUS, que tem como princípio fundamental a universalidade (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2017c).

As aquisições dos novos antivirais incorporados ao SUS alcançaram maior concorrência e negociações de preços entre as indústrias farmacêuticas e o MS. Essas negociações tiveram um impacto econômico positivo, com a obtenção de menor custo dos medicamentos, conhecido atualmente como “custo-minimização” (BRASIL, 2019a). A diminuição de custos pode ser verificada a partir do ano de 2015, ocasião em que se obtiveram preços inferiores aos do mercado internacional. De 2005 a 2015, Chaves *et al.* avaliaram custos crescentes com os medicamentos de hepatite C no Brasil. Os custos médios em tratamentos de 12 semanas eram cerca de US\$20.000,00; alguns medicamentos foram adquiridos ao valor médio de US\$8.000,00, mas podiam custar o dobro no caso de tratamentos de 24 semanas (CHAVES; OSORIO-DE-CASTRO; OLIVEIRA, 2017).

O Ministério da Saúde buscou estratégias inovadoras para assegurar a oferta de tratamento de hepatite C incorporando novas tecnologias, como: sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir e glecaprevir/pibrentasvir. A maior oferta de tratamentos foi possível a partir de um novo formato de aquisição que possibilitou economia de quase R\$ 1 bilhão de reais. Com a aquisição de cerca de 43 mil tratamentos, o preço dos medicamentos passou de U\$ 10.772,16 para U\$ 1.232,81 por tratamento. (BRASIL, 2019e).

Dados internacionais apontam que em cerca de 30 países, nos quais se verificaram os preços praticados do sofosbuvir e sofosbuvir/ledipasvir, os

valores ficaram por volta de US\$65.000,00 por tratamento no Japão e EUA, e, em países de alta prevalência e com menor poder aquisitivo, tais como o Egito e Índia, os custos foram de US\$900,00 e US\$500,00, respectivamente (HILL *et al.*, 2016).

Portanto, desde 2015, ocorreu uma rápida redução do custo dos tratamentos em vários países no mundo, principalmente em países de forte política de produção de medicamentos genéricos. Entretanto, apesar das altas taxas de cura das terapias para a hepatite C, os preços ainda elevados dos medicamentos são considerados uma barreira para a oferta e acesso aos tratamentos em nível mundial (WHO, 2017a).

A concorrência de medicamentos genéricos poderia reduzir rapidamente os preços dos medicamentos em muitos países. Assim, usando dados sobre as exportações de matérias-primas em 2015, foram calculados os preços genéricos de sofosbuvir e daclatasvir, que custavam à época cerca de US\$84.000,00 nos EUA, US\$7.000,00 no Brasil e US\$483,00 na Índia (IYENGAR *et al.*, 2016).

Diante do exposto, a necessidade de análises mais abrangentes, com inclusão de representação nacional de pessoas que realizaram tratamentos, tornou-se impreterível e urgente. Ademais, é ímpar a oportunidade de avaliação da efetividade do tratamento com os antivirais de ação direta, por meio de bancos de dados secundários, que estão sob responsabilidade do Ministério da Saúde.

Com o objetivo de avaliar a efetividade dos tratamentos disponibilizados no Brasil e, dessa forma, obter uma estimativa sobre a porcentagem da RVS que indica a cura viral em pacientes que receberam o tratamento para hepatite C de 2015 a 2018, o presente trabalho foi desenvolvido, não sem dificuldade, mas com grande satisfação pela possibilidade de oferecer uma resposta ao SUS, cujo investimento somente em terapias para a hepatite C à época era de aproximadamente de US\$ 6.152,85 por tratamento (CASTELO *et al.*, 2018). De outubro de 2015 ao final

de 2018, o MS distribuiu cerca de 80.000 tratamentos para os pacientes com hepatite C (BRASIL, 2021).

2.1 Hipótese

H0: Não há efetividade (taxa $<90\%$) – Resposta ao tratamento para hepatite C, com uso de esquemas terapêuticos utilizando combinações de antivirais de ação direta (DAA) tais como sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir e associação de fármacos de três antivirais: ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir. (3D) acompanhados ou não de ribavirina.

H1: Há efetividade (taxa $\geq 90\%$) – Resposta ao tratamento para hepatite C, com uso de esquemas terapêuticos utilizando combinações de antivirais de ação direta (DAA) tais como sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir e associação de fármacos de três antivirais: ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir. (3D) acompanhados ou não de ribavirina.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Descrever e analisar os fatores associados à resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes com hepatite C que utilizaram os antivirais de ação direta (DAA) por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), a fim de verificar as taxas de efetividade dos tratamentos em pessoas com hepatite C e pessoas com hepatite C coinfectadas com HIV, no período de 2015 a 2018.

3.2 Específicos

a) Descrever as características sociodemográficas e clínico-laboratoriais das pessoas com hepatite C e das pessoas com hepatite C coinfectadas com HIV.

b) Identificar os fatores associados à RVS pelo uso das terapias em pacientes com e sem fibrose/cirrose hepática.

3.3 Critérios de exclusão ou inclusão de casos

Inclusão:

- A coorte de pacientes considerou todos os pacientes que constavam na linha de tempo da pesquisa (2015 a 2018), com dados completos

nos bancos acessados – SIA/SUS, BPA-I APAC e GAL –, tais como as combinações de antivirais utilizados, o período de tratamento (12 ou 24 semanas), datas de início e final de tratamento, resultados de exames laboratoriais de HCV-RNA (carga viral) com data de realização 12 semanas após o fim do tratamento (tratamento completo).

Exclusão:

- Pacientes com resultado inconclusivo;
- Pacientes que constavam no banco de tratamento inicialmente, mas que não foram encontrados nos bancos de dados do GAL, BPA-I e APAC;
- Pacientes que constavam no banco de dados de tratamento e no GAL, mas que não possuíam exame de HCV-RNA após o final do tratamento;
- Quaisquer ausências de dados nos vários bancos que a pesquisa relacionou, e que tenham inviabilizado a obtenção de informações necessárias para a conclusão do estudo, resultaram na exclusão do caso por falta de dados.

3.4 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo, analítico e observacional individualizado do tipo coorte retrospectiva (histórica).

A população de referência são pessoas com infecção aguda ou crônica pelo vírus da hepatite C, que foram diagnosticadas e tratadas com DAA, incluindo as pessoas com coinfeção por HIV, e que receberam tratamento pelo SUS, realizado no período de 2015 a 2018. No período do estudo, os pacientes estavam sendo tratados segundo o PCDT para Hepatite C e Coinfecções, publicado em 2015 e revisado em 2017 (BRASIL, 2015b).

3.5 Fonte de dados

Neste estudo, foram utilizadas fontes de dados do Ministério da Saúde oriundas do Sistema DataSUS e do GAL, identificadas a seguir:

- Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS): local em que ficam armazenadas todas as informações referentes aos tratamentos e quaisquer procedimentos;
- Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC): instrumento que tem por objetivo o registro dos atendimentos ambulatoriais realizados no SUS; trata-se de um laudo médico que é inserido no sistema SIA/SUS;
- Boletim de Produção Ambulatorial individual (BPA-I): por meio do boletim de produção ambulatorial individualizado, faz-se o registro dos dados individuais de cada procedimento realizado no SUS, também inserido no SIA/SUS;
- Sistema de Gerenciamento de Ambiente Laboratorial (GAL): sistema desenvolvido pela Coordenação Geral de Laboratórios Públicos (CGLAB/DAEVS/SVS/MS) para a verificação de resultados de exames laboratoriais.

3.6 Período, local e população de estudo

Foram levantados dados referentes aos tratamentos de hepatite C oriundos das 27 Unidades Federativas nas cinco regiões do Brasil, relativos ao período de outubro de 2015 a junho de 2018.

A população do estudo são pessoas com hepatite C aguda ou crônica, na sua maioria com comorbidades importantes, incluindo um grupo com coinfeção com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), que fizeram parte

dos primeiros grupos de pessoas tratadas no SUS com os DDA sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir e associação de ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir com uso ou não de ribavirina.

Alguns critérios de exclusão foram introduzidos para que os grupos analisados pudessem ser mais homogêneos e para o aumento de validade interna, tais como os dados sociodemográficos referentes a faixa etária, raça/cor, região do país, análises por diferentes genótipos, diversas combinações terapêuticas tempo de tempo de tratamento e presença de fibrose/cirrose. Também foi avaliada separadamente a coorte de pessoas com hepatite C e coinfeção com HIV.

Outros fármacos contidos em protocolos anteriores, tais como a alfapeguinterferona e a ribavirina sem o uso de DAA, estiveram presentes no estudo, embora não sejam o objetivo da avaliação.

3.7 Considerações éticas

O banco de dados retrospectivo, assim como os nomes dos participantes e informações pessoais, foi mantido em absoluto sigilo e anonimato, por meio da substituição desses dados por um número de identificação (ID). Como resultado, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) dispensou a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos pacientes e aprovou a pesquisa, que está registrada no Brasil no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o número 2.872.543; o respectivo parecer está no Anexo A.

4 MÉTODOS

4.1 Método referente ao Artigo 1

Realizou-se um estudo descritivo, analítico e observacional individualizado, do tipo coorte retrospectiva, a partir do relacionamento de diferentes bases de dados nacionais do Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o sistema de informações de diagnóstico do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), o Sistema de Informações Hospitalares (SIH), o Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SIA/SUS), a base de dados da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), os Boletins de Produção Ambulatorial Individual (BPA-I) e o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HORUS).

O estudo incluiu pessoas com hepatite C aguda ou crônica que fizeram parte dos primeiros grupos atendidos na rede SUS com esquemas terapêuticos com ou sem ribavirina (RBV), mas que, em sua maioria, consistiram no uso de antivirais de ação direta (DAA): sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV), simeprevir (SMV) ou ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir (3D). Esses medicamentos foram usados em diferentes combinações terapêuticas, a saber: SOF + DCV ± RBV; SOF + SMV ± RBV; SOF + RBV; 3D ± RBV; SOF + PEG + RBV.

Para se obter o banco de dados final com a população selecionada, foram desenvolvidas duas etapas. A primeira consistiu em identificar uma relação probabilística entre as seguintes bases de dados: 1) o GAL, que contém dados dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen); 2) o SIA/SUS, que inclui os registros da base de dados da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC); e 3) os BPA-I, que contêm as informações registradas pelas UF sobre as solicitações e entrega de

medicamentos. A partir dessa relação, um código numérico (ID) único foi atribuído a cada paciente e esse código foi replicado nas diferentes bases de dados para permitir a conexão das informações obtidas em diferentes fontes. Essa etapa foi primordial e facilitou a elaboração de todo estudo. Foi desenvolvida pelo Departamento de Tecnologia da Informação do SUS (DataSUS) por meio de um projeto denominado “VinculaSUS” (BRASIL, 2014), cujo objetivo é facilitar as análises dos pesquisadores acerca das políticas desenvolvidas pelo Ministério da Saúde, mantendo os compromissos éticos e o sigilo dos dados pessoais de todos os pacientes. Mais detalhes sobre essa etapa encontram-se no Guia de Informações do VinculaSUS (Anexo B).

Posteriormente, em uma segunda etapa, os dados pessoais dos pacientes foram suprimidos para manter o anonimato, e os bancos de dados de interesse já mencionados foram unidos. De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID), buscaram-se nas bases os pacientes com CID-10 B17.1 e CID-10 B18.2, que correspondem, respectivamente, aos pacientes com hepatite C aguda e crônica, tratados com SOF, DCV, SMV ou 3D, com ou sem RBV, no período do estudo.

Foram selecionados os pacientes com ao menos um teste quantitativo de carga viral (qPCR-HCV) no banco de dados GAL e registros de tratamento para HCV no banco de dados SIA/SUS. Na sequência, foi realizado o rastreamento dos pacientes com qPCR-HCV após 12 semanas da finalização do tratamento para a verificação dos resultados dos exames laboratoriais, a fim de avaliar a RVS desses pacientes ao HCV, conforme o resultado indetectável ou detectável.

A Figura 8 detalha os procedimentos realizados e quantifica os resultados da primeira e da segunda etapa das avaliações, realizadas após o relacionamento ou “*linkage*” dos bancos. A partir do banco de dados final (terceira etapa), realizaram-se análises descritivas com o objetivo de compreender a população estudada, além de outros tipos de avaliações.

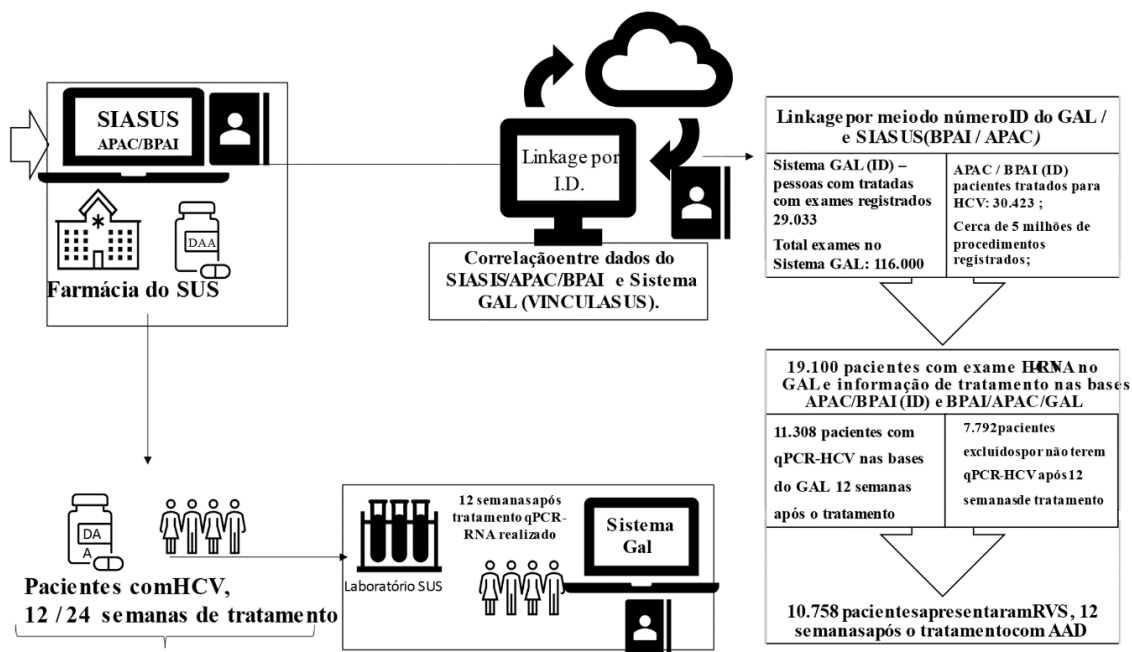


Figura 8. Informações de relacionamento dos bancos de dados utilizados e identificação final de 11.308 pacientes com investigação pós-tratamento (teste qPCR-HCV quantitativo)

Fonte: DataSUS: SIASUS/APAC/BPAI e GAL.

Foram analisadas todas as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais disponíveis: sexo, idade, raça/cor, local de residência, genótipo, tempo de tratamento, esquema terapêutico, datas de início e término do tratamento, datas dos exames laboratoriais e respectivos resultados dos testes qPCR-HCV. Utilizaram-se medidas de tendência central e dispersão para variáveis numéricas e taxas ou proporções para variáveis categóricas. Os pacientes foram distribuídos espacialmente em três grupos: 1) aqueles cadastrados na base de dados APAC que tinham pelo menos um exame cadastrado na base de dados GAL; 2) aqueles cadastrados na base de dados da APAC que tiveram pelo menos um exame 12 semanas após o término do tratamento, cadastrados no GAL; e 3) os cadastrados na base de dados APAC que tiveram pelo menos um exame 12 semanas após o término do tratamento, cadastrados no GAL e que alcançaram a RVS.

Alguns critérios foram utilizados para homogeneizar os grupos analisados e promover maior validade interna: análises separadas por genótipos; avaliação de esquemas terapêuticos; tempo de tratamento; e os resultados dos testes qPCR-HCV avaliados após 12 semanas do término do tratamento. Foram comparadas as proporções para avaliar se os resultados foram estatisticamente significativos. O teste qui-quadrado de Pearson foi aplicado com um nível de significância de 5%. Utilizaram-se o *odds ratio* (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% para identificar os fatores associados à RVS. Foram realizadas análises bivariada e multivariada para avaliar as relações entre as respostas positivas e negativas à terapia e os dados sociodemográficos disponíveis.

Para a análise multivariada, empregaram-se as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise bivariada. Foi identificada a linearidade em duas variáveis por meio de uma matriz de correlação, sendo selecionadas as variáveis que apresentaram $R^2 > 0,5$.

Três modelos diferentes foram avaliados por meio do Critério de Informação de Akaike (AIC), e um modelo multivariado de regressão logística que ofereceu a melhor resposta foi definido para determinar a associação independente entre as respostas de RVS à terapia (cura/não cura). Essas respostas foram definidas pelos resultados do teste qPCR-HCV como indetectável (RVS) ou detectável (não RVS) (RAHMAN; MITCHELL, 1998; WEISS; FRIEDBERG, 1986; PARSHALL, 2013; ASHBY, 1991; PAGANO; GAVREAU, 2000).

Como mencionado anteriormente, este estudo utilizou um banco de dados históricos e os nomes dos participantes e informações pessoais foram mantidos em absoluto sigilo e anonimato, mediante a substituição desses dados por um ID. Como resultado, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) dispensou a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos pacientes e aprovou a pesquisa, que está registrada no Brasil sob o número 2.872.543 (Anexo A).

Foi observada grande dificuldade de extração e relacionamento de dados relativos aos pacientes com hepatite C que realizaram tratamento, exames laboratoriais e procedimentos ambulatoriais de média e alta complexidade, dentre outros procedimentos possivelmente registrados nos sistemas do DataSUS e que precisavam ser verificados para a obtenção do monitoramento de resultados de tratamentos dispensados pela rede de assistência farmacêutica do SUS. Nesse sentido, o estudo proposto teve o desafio de utilizar as bases de dados do MS que comportam tais dados e relacioná-las entre si para a obtenção das informações referentes aos tratamentos para hepatite C realizados, a fim de avaliar a resposta da população brasileira frente aos diferentes esquemas terapêuticos, segundo diferentes genótipos e subgenótipos e tempo de terapia para as cinco diferentes regiões do país, com abrangência para as 27 Unidades Federativas do Brasil.

4.2 Método referente ao Artigo 2

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo em diferentes bancos de dados nacionais do SUS, incluindo o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HORUS). A população deste estudo incluiu pessoas com hepatite C aguda ou crônica, as quais fizeram parte dos primeiros grupos atendidos pelo SUS com esquemas terapêuticos compostos por DAA: sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV) ou simeprevir (SMV), com ou sem ribavirina (RBV). Essas drogas utilizaram diferentes combinações terapêuticas, como segue: SOF + DCV ± RBV; SOF + SMV ± RBV; SOF + RBV; SOF + PEG + RBV.

Para a obtenção do banco de dados final com a população selecionada, foram desenvolvidas três etapas. A primeira consistiu em identificar uma relação probabilística entre as seguintes bases de dados: a) o GAL, que contém dados dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen); b) o SIA/SUS, que inclui os registros da base de dados da APAC; e c) os BPA-I, que contêm informações registradas pelos estados a respeito de solicitações e entrega de medicamentos. A partir dessa relação, um ID único foi atribuído a cada paciente e esse código foi replicado nas diferentes bases de dados a fim de permitir a conexão entre as informações obtidas nessas diferentes fontes.

Essa etapa inicial promoveu a elaboração de todo estudo, tendo sido desenvolvida pelo DataSUS por meio de um projeto denominado “VinculaSUS” (BRASIL, 2014). O objetivo do projeto foi facilitar as análises dos pesquisadores acerca das políticas desenvolvidas pelo Ministério da Saúde, mantendo os compromissos éticos e suprimindo os dados pessoais de todos os pacientes, tornando-os anônimos. Mais detalhes sobre esse procedimento podem ser encontrados no Anexo B.

Posteriormente, os bancos de dados de interesse já mencionados foram unidos, tendo-se buscado nas bases os pacientes com CID-10 B17.1 e CID-10 B18.2 (conforme a Classificação Internacional de Doenças – CID), que correspondem, respectivamente, aos pacientes com hepatite C aguda e crônica, tratados com SOF, DCV, SMV ou 3D, com ou sem RBV, no período do estudo.

Foram selecionados os pacientes com ao menos um teste quantitativo de carga viral (qPCR-HCV) no banco de dados GAL e registros de tratamento para HCV no banco de dados SIA/SUS. A seguir, foi realizado o rastreamento dos pacientes com qPCR-HCV após 12 semanas da finalização do tratamento para a verificação dos resultados dos exames laboratoriais, a fim de avaliar a RVS dos pacientes ao HCV, conforme o resultado indetectável ou detectável do teste.

Por fim, foram selecionados os pacientes coinfetados pelo HIV – CID-10 B20 a B24 – e, a partir desses dados, realizaram-se análises descritivas com o objetivo de compreender a população estudada, além de outros tipos de avaliações da resposta ao tratamento, observando-se as taxas de RVS por genótipos e por esquema terapêutico, dentre outros.

Com base nas informações do banco de dados relacionado, 1.516 pacientes foram identificados como pacientes coinfetados HIV-HCV, dos quais foram avaliados os resultados de teste quantitativo qPCR-HCV 12 semanas pós-tratamento. A Figura 9 resume a metodologia usada para obter os dados de tratamento de pacientes coinfetados HIV-HCV.

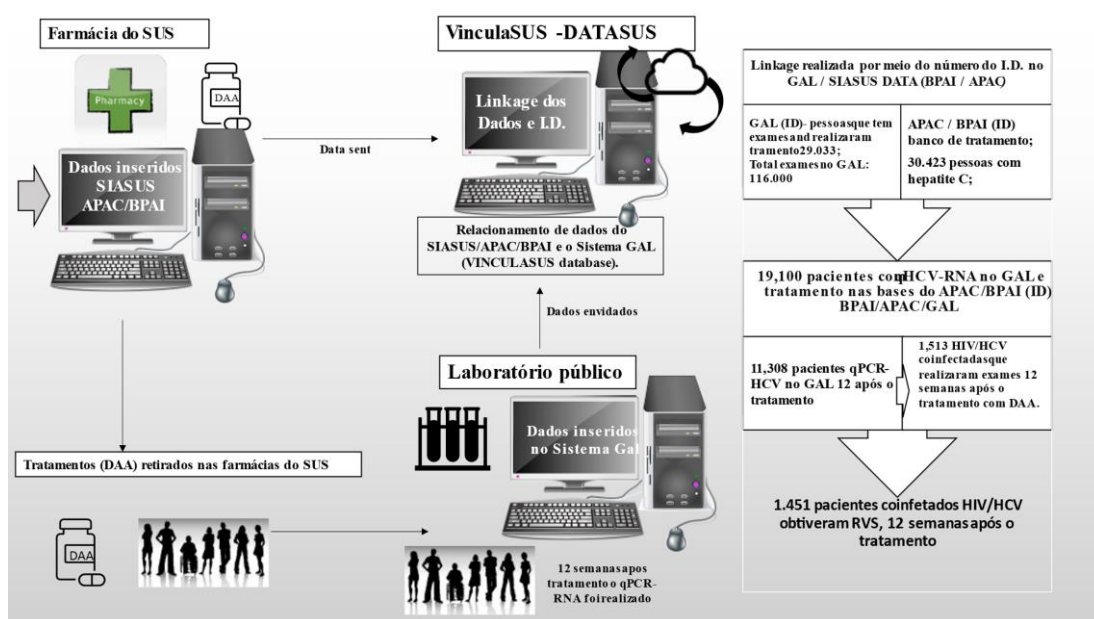


Figura 9. Informações de relacionamento das bases de dados utilizadas e identificação final de 1.516 pacientes coinfetados HIV-HCV

Fonte: DataSUS: SIA-SUS/APAC/BPAI e GAL.

A partir do banco de dados final, foram realizadas análises descritivas para conhecer a população estudada e os procedimentos de interesse adotados. Analisaram-se todas as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais disponíveis: sexo, idade, raça/cor, local de residência, genótipo,

tempo de tratamento, esquema terapêutico, datas de início e término do tratamento, datas dos exames laboratoriais e respectivos resultados de testes de qPCR-HCV. Foram utilizadas medidas de tendência central e dispersão para variáveis numéricas, e taxas ou proporções para variáveis categóricas.

Procedeu-se a uma análise bivariada para avaliar as relações entre as respostas positivas e negativas à terapia e os dados sociodemográficos disponíveis. Para a análise multivariada, foram utilizadas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise bivariada. Três modelos diferentes foram avaliados por meio do Critério de Informação de Akaike (AIC), e um modelo de regressão logística multivariada bayesiana foi definido para determinar a associação entre as respostas de RVS à terapia (cura ou não cura). Essas respostas foram definidas pelos resultados do teste qPCR-HCV como indetectáveis (RVS) ou detectáveis (não RVS) (RAHMAN; MITCHELL, 1998; WEISS; FRIEDBERG, 1986; PARSHALL, 2013; ASHBY, 1991; PAGANO; GAVREAU, 2000).

Conforme mencionado anteriormente, este estudo utilizou um banco de dados histórico, e os nomes e informações pessoais dos participantes foram mantidos em sigilo, substituindo-se esses dados por um ID. Como resultado, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) dispensou a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos pacientes e aprovou a pesquisa, que está registrada sob o número 2.872.543 (Anexo A).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para HCV e Coinfecções em vigor à época do estudo, os seguintes esquemas terapêuticos de tratamento eram adotados para diferentes genótipos de HCV: para os genótipos 1 e 4, SOF + DCV; para o genótipo 2, SOF + RBV; e para o genótipo 3, SOF + DCV ou SOF + PEG + RBV. A escolha da administração concomitante de RBV e/ou tratamento de pacientes com o genótipo 3 do HCV ficou a critério do médico assistente (BRASIL, 2017c).

4.3 Análise estatística

Alguns critérios foram utilizados para homogeneizar os grupos analisados e promover maior validade interna: análises separadas por genótipos; avaliação de esquemas terapêuticos; tempo de tratamento; e os resultados dos testes qPCR-HCV avaliados após 12 semanas do término do tratamento. Foram comparadas as proporções para avaliar se os resultados foram estatisticamente significativos (PLACKETT, 1983).

O teste qui-quadrado de Pearson foi aplicado com um nível de significância de 5%. Utilizaram-se a *odds ratio* (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% para identificar os fatores associados à RVS. Foram realizadas análises bivariada e multivariada para avaliar as relações entre as respostas positivas e negativas à terapia e os dados sociodemográficos disponíveis (RAHMAN; MITCHELL, 1998).

Para a análise multivariada, empregaram-se as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise bivariada. Foi identificada a linearidade em duas variáveis por meio de uma matriz de correlação, sendo selecionadas as variáveis que apresentaram $R^2 > 0,5$. Três modelos diferentes foram avaliados por meio do Critério de Informação de Akaike (AIC), e um modelo multivariado de regressão logística que ofereceu a melhor resposta foi definido para determinar a associação independente entre as respostas de RVS à terapia (cura/não cura). Essas respostas foram definidas pelos resultados do teste qPCR-HCV como indetectável (RVS) ou detectável (não RVS) (WEISS; FRIEDBERG, 1986; PARSHALL, 2013; ASHBY, 1991; PAGANO).

No Artigo 2, além das estatísticas também referidas no Artigo 1, também foram realizadas um modelo de regressão logística multivariada bayesiana para determinar a associação entre as respostas de RVS à terapia (cura ou não cura) (WINKLER, 1973; WINKLER, 1975).

Todas as análises estatísticas foram conduzidas no programa SPSS 20.0 para Windows, com nível de significância de 0,05. As análises estatísticas e as representações gráficas foram realizadas com os programas IBM-PASW Statistics versão 18 e Microsoft Excel®2013.

A análise e os mapas foram desenvolvidos utilizando o R Studio, um programa de software livre para um ambiente de desenvolvimento integrado para R, versão 1.2.5019-6.17 (THE R FOUNDATION, 2015).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados, bem como a discussão referente a cada um dos estudos desenvolvidos, são apresentados no formato de artigos (denominados 1 e 2), adaptados das versões originais elaboradas para publicação. A cópia do artigo 1, já publicado, também consta como o Apêndice A.

5.1 Artigo 1

Título em português: Estudo de vida real da resposta positiva às terapias baseadas em antivirais de ação direta (DAA) para hepatite C no Brasil

Título em inglês: *A real-life study of the positive response to DAA-based therapies for hepatitis C in Brazil*

DOI: 10.1016/j.bjid.2021.101573

Aceito em 10 de fevereiro de 2021

Publicado em 8 de abril 2021

DOI: 10.1016/j.bjid.2021.101573

Simone Monzani Vivaldini^{a,b}, Rachel Abraão Ribeiro^a, Gláucio Mosimann Júnior^a, Karen Cristine Tonini^a, Gerson Fernando Mendes Pereira^a, Wildo Navegantes de Araújo^{b,c,d}.

^a Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e IST, Brasília, DF, Brasil.

^b Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical, Brasília, DF, Brasil.

^c Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

^d Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Ceilândia, Brasília, DF, Brasil.

Resumo

O estudo de coorte retrospectiva realizado no Brasil, no período de 2015 a 2018, avaliou a efetividade do tratamento de 11.308 pacientes em uso de esquemas terapêuticos compostos por sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV), simeprevir (SMV) e associação de ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir (3D), com ou sem ribavirina (RBV), evidenciando os resultados de exames de PCR (HCV-RNA) e a resposta virológica sustentada (RVS) após 12 semanas do final do tratamento. Análises de regressão logística foram usadas para identificar fatores independentemente associados à resposta positiva a terapias baseadas em antivirais de ação direta (DAA).

Entre os pacientes avaliados, 57,1% eram do sexo masculino; 48,3% referiram ser de raça/cor branca; 78,3% tinham mais de 50 anos; 44,1% eram da região Sudeste; 47,7% eram do genótipo 1b; e 84,5% foram tratados por 12 semanas.

A taxa de cura, avaliada por tratamento de 12 e 24 semanas, variou de 95,0% a 95,9% respectivamente. As pessoas do sexo feminino apresentaram metade da chance (OR 0,5; IC 95% 0,4-0,6) de ter uma resposta negativa à terapia em comparação com o sexo masculino, e pessoas infectadas com genótipos 2 e 3 obtiveram 1,5 vez a chance de não atingir a RVS em comparação com os infectados pelo genótipo 1 (OR 1,5-2,2; IC 95% 0,7-2,9; 1,2-3,6 e OR 2,7-2,8; IC 95% 2,0-3,8, respectivamente). Pacientes na faixa etária de 50 a 69 anos tiveram 1,2 vez (OR 1,2; IC95% 0,7-1,9) a chance de não obter a RVS em comparação com outras faixas etárias, embora esse valor não tenha sido confirmado estatisticamente.

Introdução

Globalmente, existem cerca de 71 milhões de pessoas com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV), das quais apenas uma minoria foi capaz de acessar o tratamento curativo em 2016 [1, 2]. Devido à carga substancial da infecção pelo HIV sobre os pacientes, suas famílias e os

sistemas de saúde pública, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu metas de eliminação globais para a hepatite C, que incluem a redução da incidência de HCV em 80% e redução de mortalidade relacionada ao HCV em 65%, antes de 2030 [1, 3]. Como parte da estratégia para atingir esses objetivos, a OMS incluiu esquemas terapêuticos de antivirais de ação direta (DAA) totalmente orais e livres do uso de interferona nas edições de guias de tratamento a partir de 2017 [1, 3, 4].

Estimativas apontam que, no Brasil, 632.000 pessoas estão cronicamente infectadas pelo HCV, com soroprevalência de 0,70 na população com idade entre 15 e 69 anos [5]. A maioria das pessoas infectadas pelo HCV não toma conhecimento de seu estado sorológico até que o vírus tenha causado sérios danos ao fígado [3, 6, 7]. A introdução dos DAA, em 2015, mudou o panorama do tratamento e seus resultados associados no Sistema Único de Saúde (SUS) [7]. Apesar da alta potência dos DAA, seu alto custo inicialmente representou uma séria barreira, levando ao racionamento do tratamento para o HCV, que foi disponibilizado somente para pacientes com alto risco de progressão da doença e desenvolvimento de complicações ou comorbidades [6, 8, 9, 10, 11]. No entanto, atualmente todos os pacientes brasileiros têm acesso a essas terapias por meio do SUS.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções foi lançado em 2015 pelo Ministério da Saúde (MS) e adotado pelo SUS [7]. Em 2018, o MS deu um passo à frente para apoiar o desenvolvimento e implementação de políticas e estratégias multissetoriais nacionais para a prevenção e controle das hepatites virais no Brasil e tornou os medicamentos para hepatite C disponíveis para todos os pacientes infectados, independentemente do grau de fibrose hepática ou comorbidades [12]. Uma vez que muitos países estão trabalhando em planos de ação para uma melhor abordagem ao HCV, diferentes metodologias, processos e maneiras de avançar foram identificados. Portanto, a análise e a comparação com a política de saúde do Ministério da Saúde do Brasil podem oferecer uma oportunidade para acelerar o desenvolvimento e a implementação de planos

nacionais para o controle da hepatite C [13]. Os pacientes atendidos no SUS de 2015 a 2018 implicaram um custo anual per capita de cerca de US\$6.152,85, em média, para terapias baseadas em DAA [14]. O MS desenvolveu um modelo matemático para melhor compreender os dados nacionais de prevalência e estabelecer suas próprias metas de eliminação, incluindo uma estimativa do número de pessoas a serem tratadas [5,15].

O objetivo deste estudo é estimar a resposta terapêutica aos esquemas com DAA em todas as 27 Unidades Federativas (UF) brasileiras e identificar os fatores associados à resposta virológica sustentada (RVS).

Palavras-chave: hepatite C, tratamento, antivirais de ação direta, política de saúde.

Materiais e métodos

Um estudo de coorte histórica foi realizado com o relacionamento de diferentes bases de dados nacionais do Sistema de Saúde Pública Brasileiro, incluindo o sistema de informações de diagnóstico do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HORUS). A amostra deste estudo incluiu pessoas com hepatite C aguda ou crônica que fizeram parte dos primeiros grupos atendidos na rede SUS com esquemas terapêuticos com ou sem ribavirina, mas que, em sua maioria, consistiram no uso antivirais de ação direta: sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV), simeprevir (SMV) ou ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir (3D). Esses medicamentos foram usados em diferentes combinações terapêuticas: SOF + DCV ± RBV; SOF + SMV ± RBV; SOF + RBV; 3D ± RBV; SOF + PEG + RBV.

Para obter o banco de dados final com a população selecionada, foram desenvolvidas duas etapas. A primeira consistiu em identificar uma relação probabilística entre as seguintes bases de dados: (i) Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), que contém dados dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen); (ii) Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), que

inclui os registros da base de dados da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC); e (iii) Boletins de Produção Ambulatorial Individual (BPA-I), que contêm as informações registradas pelas UF sobre as solicitações e entrega de medicamentos. A partir dessa relação, um código numérico (ID) único foi atribuído a cada paciente e esse código foi replicado nas diferentes bases de dados para permitir a conexão das informações obtidas em diferentes fontes.

Posteriormente, os dados pessoais dos pacientes foram suprimidos para manter o anonimato. Essa etapa foi desenvolvida pelo Departamento de Tecnologia da Informação do SUS (DataSUS) por meio de um projeto denominado “VinculaSUS” (16), cujo objetivo é facilitar as análises dos pesquisadores acerca das políticas desenvolvidas pelo Ministério da Saúde, mantendo os compromissos éticos e o sigilo dos dados pessoais de todos os pacientes.

O estudo consistiu na seleção de pacientes com ao menos um teste quantitativo de qPCR-HCV no banco de dados GAL e registros de tratamento para HCV no banco de dados SIA/SUS, realizando o rastreamento dos pacientes com carga viral (qPCR-HCV) após 12 semanas de tratamento e avaliando a RVS de muitos desses pacientes ao HCV, conforme resultado indetectável ou detectável. A Figura 1 detalha os procedimentos e quantifica os resultados da primeira e da segunda etapas. A partir do banco de dados final, realizaram-se análises descritivas com o objetivo de compreender a população estudada, além de outros tipos de avaliações.

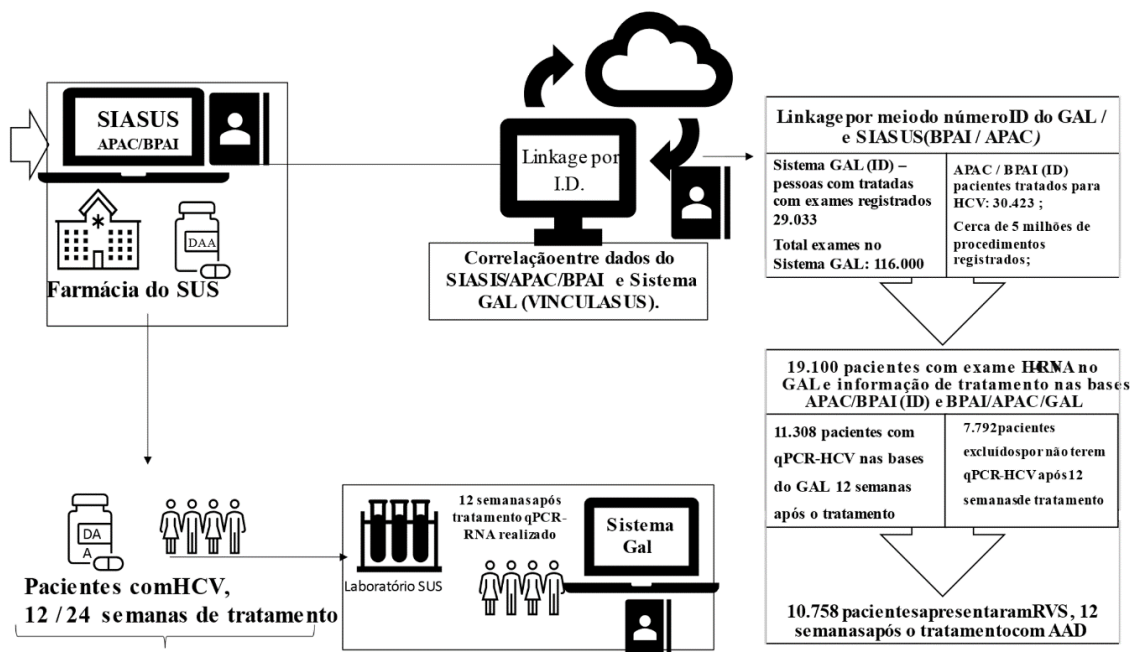


Figura 1. Informações de relacionamento dos bancos de dados utilizados e identificação final de 11.308 pacientes com investigação pós-tratamento (teste qPCR-HCV quantitativo)

Fonte: DataSUS: SIASUS/APAC/BPAI e GAL.

Foram analisadas todas as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais disponíveis: sexo, idade, raça/cor, local de residência, genótipo, tempo de tratamento, esquema terapêutico, datas de início e término do tratamento, datas dos exames laboratoriais e respectivos resultados dos testes qPCR-HCV. Utilizaram-se medidas de tendência central e dispersão para variáveis numéricas e taxas ou proporções para variáveis categóricas. Os pacientes foram distribuídos espacialmente em três grupos: 1) aqueles cadastrados na base de dados APAC que tinham pelo menos um exame cadastrado na base de dados GAL; 2) aqueles cadastrados na base de dados da APAC que tiveram pelo menos um exame 12 semanas após o término do tratamento, cadastrados no GAL; e 3) os cadastrados na base de dados APAC que tiveram pelo menos um exame 12 semanas após o término do tratamento, cadastrados no GAL e que alcançaram a RVS. Alguns critérios foram

utilizados para homogeneizar os grupos analisados e promover maior validade interna: análises separadas por genótipos; avaliação de esquemas terapêuticos; tempo de tratamento; e os resultados dos testes qPCR-HCV avaliados após 12 semanas do término do tratamento. Foram comparadas as proporções para avaliar se os resultados foram estatisticamente significativos. O teste qui-quadrado de Pearson foi aplicado com um nível de significância de 5%. Utilizaram-se o odds ratio (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% para identificar os fatores associados à RVS. Foram realizadas análises bivariada e multivariada para avaliar as relações entre as respostas positivas e negativas à terapia e os dados sociodemográficos disponíveis.

Para a análise multivariada, empregaram-se as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise bivariada. Foi identificada a linearidade em duas variáveis por meio de uma matriz de correlação, sendo selecionadas as variáveis que apresentaram $R^2 > 0,5$. Três modelos diferentes foram avaliados por meio do Critério de Informação de Akaike (AIC), e um modelo multivariado de regressão logística foi definido para determinar a associação independente entre as respostas de RVS à terapia (cura/sem cura). Essas respostas foram definidas pelos resultados do teste qPCR-HCV como indetectável (RVS) ou detectável (não RVS). Todas as análises estatísticas foram conduzidas no programa SPSS 20.0 para Windows, com nível de significância de 0,05 (Tabela 2). As análises estatísticas e as representações gráficas foram realizadas com os programas IBM-PASW Statistics versão 18 e Microsoft Excel®2013. A análise e os mapas foram desenvolvidos utilizando RStudio, um programa de software livre para um ambiente de desenvolvimento integrado para R, versão 1.2.5019-6.17. Como mencionado anteriormente, este estudo utilizou um banco de dados histórico e os nomes dos participantes e informações pessoais foram mantidos em absoluto sigilo e anonimato mediante a substituição desses dados por um número de identificação (ID). Como resultado, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) dispensou a obtenção do Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos pacientes e aprovou a pesquisa, que está registrada no Brasil sob o número 2.872.543.

Resultados

O DataSUS, por meio de um projeto denominado VinculaSUS (16), trabalhou no estabelecimento de uma relação entre as diversas bases de dados do MS, fornecendo uma chave de identificação numérica (ID) que permite localizar os pacientes nesses diversos sistemas de informação e facilita as análises dos pesquisadores sobre as políticas adotadas pelo MS, mantendo os compromissos éticos e a confidencialidade dos dados pessoais. A partir dessa relação, um ID único foi atribuído a cada paciente e esse código foi replicado nas diferentes bases de dados para permitir a conexão entre as informações obtidas em diferentes fontes. Durante o período analisado, foram registrados cinco milhões de procedimentos ambulatoriais no SIA/Bases de dados do SUS, incluindo 30.423 pacientes em tratamento para hepatite C, dos quais 19.100 pacientes estavam cadastrados com exames laboratoriais relacionados à doença na base de dados GAL. Desses pacientes, 11.308 tiveram teste de carga viral realizado 12 semanas após o término do tratamento, permitindo a avaliação da RVS e confirmando a cura da viral da hepatite C na maior parte dos pacientes avaliados. Dos 11.308 pacientes, 10.758 tiveram resposta virológica sustentada e 550 indivíduos continuaram apresentando qPCR-HCV detectável 12 semanas após o final do tratamento (Figura 1).

Os estados das regiões Norte, Nordeste e Sudeste apresentaram a mesma proporção de casos (cerca de 30%) nos três grupos dos pacientes mencionados acima (p-valor >0,05). As demais UF apresentaram diferenças significativas entre os três grupos (p-valor <0,05). Isso se deve à alta concentração de pacientes do primeiro grupo da região Sudeste, principalmente do estado de São Paulo, que representou 21,3% do total de pacientes. Embora os outros dois grupos representem a maioria dos casos da

região Sudeste, o grupo final analisado apresentou maior concentração de tratamentos para os estados do eixo Sul-Sudeste, traduzindo-se em um grupo mais heterogêneo.

Foi realizado o georreferenciamento dos casos tratados e curados, apresentado na Figura 2, em que se observa a concentração dos tratamentos nos estados das regiões Sul e Sudeste.

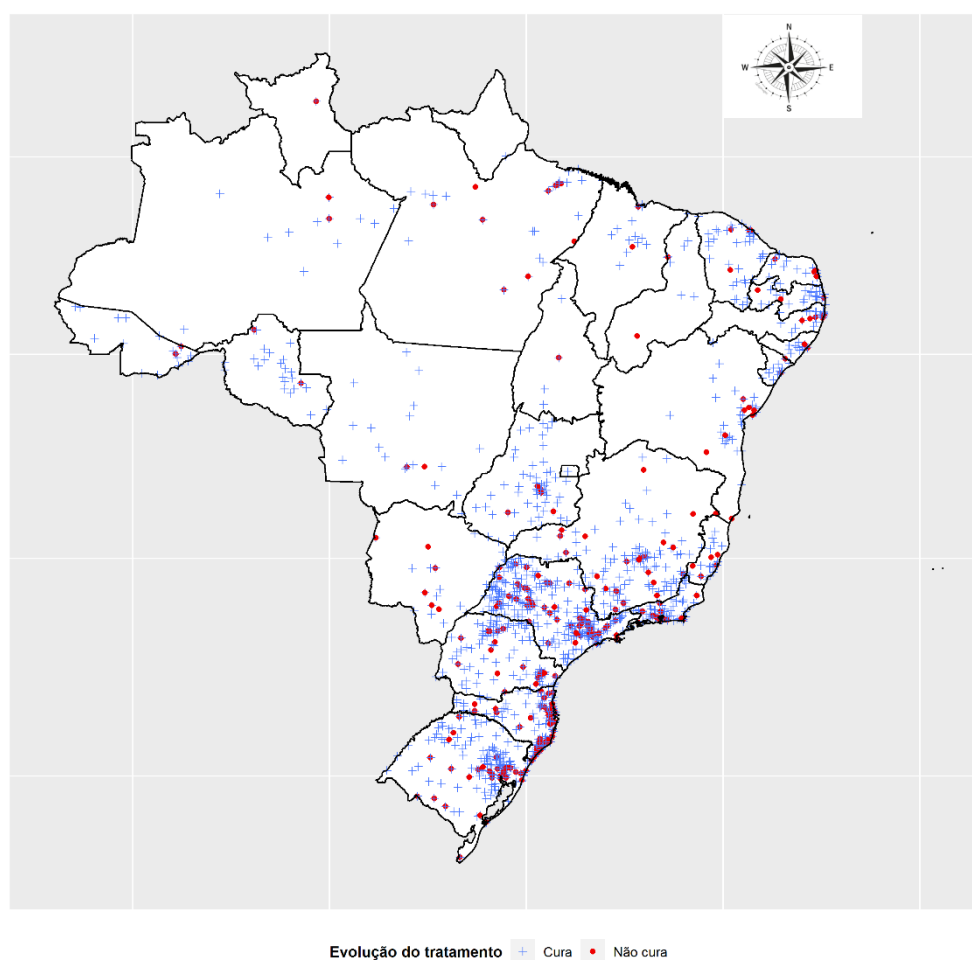


Figura 2. Georreferenciamento dos casos segundo pacientes tratados para hepatite C e pacientes que obtiveram cura viral. Brasil, 2015 a 2018

Fonte: DataSUS:SIA-SUS/APAC/BPAI e GAL

Entre os pacientes avaliados ($n = 11.308$), 6.459 (57,1%) eram do sexo masculino; 5.847 (48,3%) autodeclarados da raça/cor branca; 7.492 (66,2%) tinham idade entre 50 e 69 anos no início do tratamento; 4.983 (44,1%)

moravam na região Sudeste do país; 5.395 (47,7%) tinham genótipo 1b; e 9.554 (84,5%) e 1.752 (15,5%) realizaram tratamento por 12 semanas e 24 semanas, respectivamente. Mais detalhes estão disponíveis na Tabela 1.

Pacientes		
Características	Total (N=11.308)	
	N	%
Sexo		
Masculino	6.459	57,1
Feminino	4.847	42,9
Ignorada	2	0,0
Raça/cor		
Branca	5.464	48,3
Preta	598	5,3
Amarela	965	8,5
Parda	1.217	10,8
Indígena	5	0,0
Ignorada	3.059	27,1
Faixa etária (anos)		
10 a 19	2	0,0
20 a 29	71	0,6
30 a 39	516	4,6
40 a 49	1.884	16,7
50 a 59	3.970	35,1
60 a 69	3.522	31,1
Acima de 70	1.343	11,9
Região de residência		
Norte	617	5,5
Nordeste	825	7,3
Sudeste	4.983	44,1
Sul	4.393	38,8
Centro-Oeste	490	4,3
Genótipo		
Genótipo 1	56	0,5
Genótipo 1a	1.674	14,8
Genótipo 1b	5.395	47,7
Genótipo 2	282	2,5
Genótipo 3	1.934	17,1
Genótipo 4	42	0,4
Misto	12	0,1
Desconhecido	1.913	16,9
Tempo de tratamento		
12 semanas	9.554	84,5
24 semanas	1.752	15,5
Desconhecido	2	0,0

Tabela 1. Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes submetidos ao tratamento para hepatite C. Brasil, outubro de 2015 a julho de 2018

Fonte: DataSUS: SIA-SUS/APAC/BPAI e GAL.

Entre aqueles com qPCR-HCV indetectável ao final do tratamento (RVS), 6.060 (56,3%) eram do sexo masculino; 5.179 (48,1%) identificaram-se como brancos; 3.759 (34,9%) iniciaram o tratamento na faixa etária de 50

a 59 anos; 4.777 (44,4%) residiam na região Sudeste; 5.215 (48,15%) eram portadores do genótipo 1b; e 9.075 (84,3%) e 1.681 (15,7%) realizaram tratamento por 12 semanas e 24 semanas, respectivamente. Os esquemas terapêuticos para cada um dos diferentes genótipos identificados no estudo foram comparados entre si.

Os genótipos 1 (sem resultados de subtipo), 1a, 1b, 2, 3, 4 e alguns genótipos mistos estavam presentes nas análises. A taxa média de RVS com o uso de DAA foi de 95,0% e 95,9% para períodos de tratamento de 12 e 24 semanas, respectivamente (Tabela 2).

Na avaliação do odds ratio (OR), verificou-se que pessoas do sexo feminino têm metade da chance de ter uma resposta negativa à terapia quando comparadas às pessoas do sexo masculino (Tabela 2). Em relação à raça/cor, as razões não apresentaram valores significativamente diferentes para as terapias com DAA, com respostas de tratamento positivas entre 94,8% e 100% de RVS. A variável faixa etária apresentou respostas positivas ao tratamento, variando de 94,7% a 100%; entretanto, o valor de p não indicou diferenças significativas entre os grupos de faixas etárias diferentes (Tabela 2).

Características	RVS				Análise bivariada			Análise multivariada		
	Não		Sim		OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
	Total (N=550)		Total (N=10.758)							
	N	%	N	%						
Sexo										
Masculino	399	6,2	6.060	93,8	-	-	-	-	-	-
Feminino	151	3,1	4.696	96,9	0,5	(0,4; 0,6)	< 0,0001	0,5	(0,4; 0,6)	< 0,0001
Ignorado	0	0,0	2	100,0	0,0	-	-	0,0	-	-
Raça/cor										
Branca	285	5,2	5.179	94,8	-	-	-	-	-	-
Preta	23	3,8	575	96,2	0,7	(0,5; 1,1)	0,1492	0,8	(0,5; 1,3)	0,4599
Amarela	50	5,2	915	94,8	1,0	(0,7; 1,4)	0,9644	1,0	(0,7; 1,5)	0,8774
Parda	60	4,9	1.157	95,1	0,9	(0,7; 1,3)	0,6837	1,0	(0,7; 1,4)	0,8939
Indígena	0	0,0	5	100,0	0,0	-	0,7350	0,0	-	0,9893
Ignorada	132	4,3	2.927	95,7	0,8	(0,7; 1,0)	0,0648	0,9	(0,7; 1,1)	0,2054
Faixa etária (anos)										
10 a 19	0	0,0	2	100,0	0,0	-	0,3587	-	-	-
20 a 29	1	1,4	70	98,6	0,3	(0,0; 2,3)	0,2503	-	-	-

30 a 39*	23	4,5	493	95,5	-	-	-	-	-	-
40 a 49	83	4,4	1.801	95,6	1,0	(0,6; 1,6)	0,9595	-	-	-
50 a 59	211	5,3	3.759	94,7	1,2	(0,8; 1,9)	0,4105	-	-	-
60 a 69	182	5,2	3.340	94,8	1,2	(0,7; 1,8)	0,4929	-	-	-
Acima de 70	50	3,7	1.293	96,3	0,8	(0,5; 1,4)	0,4660	-	-	-
Região de residência										
Norte	37	6,0	580	94,0	-	-	-	-	-	-
Nordeste	48	5,8	777	94,2	1,0	(0,6; 1,5)	0,8867	0,9	(0,5; 1,4)	0,5730
Sudeste	206	4,1	4.777	95,9	0,7	(0,5; 1,0)	0,0332	0,8	(0,6; 1,3)	0,3997
Sul	243	5,5	4.150	94,5	0,9	(0,6; 1,3)	0,6377	1,0	(0,6; 1,4)	0,8371
Centro-Oeste	16	3,3	474	96,7	0,5	(0,3; 1,0)	0,0372	0,7	(0,4; 1,3)	0,2121
Genótipo										
1	0	0,0	56	100,0	0,0	-	0,3004	0,0	-	0,9666
1a*	62	3,7	1.612	96,3	-	-	-	-	-	-
1b	180	3,3	5.215	96,7	0,9	(0,7; 1,2)	0,4705	0,9	(0,6; 1,2)	0,3538
2	22	7,8	260	92,2	2,2	(1,2; 3,6)	0,0022	1,5	(0,7; 2,9)	0,2831
3	181	9,4	1.753	90,6	2,7	(2,0; 3,6)	< 0,0001	2,8	(2,0; 3,8)	< 0,0001
4	1	2,4	41	97,6	0,6	(0,1; 4,7)	0,6553	0,6	(0,1; 4,5)	0,6200
Misto	0	0,0	12	100,0	0,0	-	0,9826	0,0	-	0,9844
Desconhecido	104	5,4	1.809	94,6	1,5	(1,1; 2,1)	0,0143	1,2	(0,9; 1,8)	0,1968
Esquema terapêutico										
3D+RBV	0	0,0	30	100,0	0,0	-	0,4212	0,0	-	0,9757
PEG+RBV	43	27,6	113	72,4	7,4	(5,1; 10,8)	< 0,0001	7,5	(5,0; 11,2)	< 0,0001
SOF+DCV*	199	4,9	3.859	95,1	-	-	-	-	-	-
SOF+DCV+RBV	159	4,0	3.835	96,0	0,8	(0,6; 1,0)	0,0449	0,8	(0,6; 0,9)	0,0094
SOF+PEG+RBV	9	4,9	175	95,1	1,0	(0,5; 2,0)	0,9938	0,5	(0,2; 1,0)	0,0369
SOF+RBV	29	7,8	342	92,2	1,6	(1,1; 2,5)	0,0161	1,4	(0,8; 2,5)	0,2218
SOF+SMV	79	4,6	1.649	95,4	0,9	(0,7; 1,2)	0,5888	1,3	(1,0; 1,8)	0,0484
SOF+SMV+RBV	13	3,3	377	96,7	0,7	(0,4; 1,2)	0,1671	1,0	(0,5; 1,7)	0,9092
Desconhecido	16	4,8	318	95,2	1,0	(0,6; 1,6)	0,9264	1,0	(0,6; 1,8)	0,8644
Outros	3	4,8	60	95,2	1,0	(0,3; 3,1)	0,9587	1,2	(0,4; 3,9)	0,7585
Tempo de tratamento										
12 semanas*	479	5,0	9.075	95,0	-	-	-	-	-	-
24 semanas	71	4,1	1.681	95,9	0,8	(0,6; 1,0)	0,0862	0,8	(0,6; 1,1)	0,1973
Desconhecido	0	0,0	2	100,0	0,0	-	0,3904	0,0	-	0,9935
Fibrose/cirrose										
Sim*	171	4,6	3.551	95,4	-	-	-	-	-	-
Não	379	5,0	7.209	95,0	1,1	(0,9; 1,3)	0,3524	-	-	-

Tabela 2. Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes e fatores associados à RVS, análises bivariadas e multivariadas

Fonte: DataSUS: SIA-SUS/APAC/BPAI e GAL

* Variável de referência para as análises bi e multivariadas.

A taxa de resposta positiva para as cinco regiões brasileiras variou de 94,0% a 96,7%, sendo significativamente melhor no Centro-Oeste e Sudeste, com OR de 0,5 e 0,7, respectivamente ($p < 0,05$). A proporção de RVS variou de 90,6% (genótipo 3) a 100% (genótipo 1). Alguns pacientes (12) foram classificados como infectados por dois genótipos diferentes (genótipo misto) nos quais a taxa de RVS foi de 100%. Pacientes com genótipos 2 e 3 obtiveram a menor proporção de RVS: 92,2% e 90,6%, respectivamente. Quando os resultados foram avaliados de acordo com os genótipos, os pacientes com os genótipos 2 e 3 obtiveram 1,5 e 2,8 vezes mais chance de não apresentar RVS, respectivamente, quando comparados aos genótipos 1a e 1b (Tabela 2). Esses resultados foram confirmados pelas análises bivariada e multivariada (Tabela 2). O tratamento do genótipo 1a e 1b alcançou resultados de 96,3% e 96,7%, respectivamente. Para 56 pacientes com genótipo 1, não havia registros do subgenótipo (1a e 1b). Esses pacientes tiveram uma taxa de resposta positiva, com taxa de 100% de RVS com uso da terapia (Tabela 2).

O esquema terapêutico de menor taxa de resposta foi aquele contendo SOF + RBV, com OR de 1,4. Não foram observadas diferenças significativas na comparação entre os períodos de tratamento de 12 e 24 semanas (Tabela 2). Ao observar os dados por esquema terapêutico, os resultados da RVS após 12 semanas de tratamento à base de DAA variaram de 92,2% para esquemas utilizando SOF + RBV a 100% para esquemas utilizando 3D + RBV (Tabela 2).

Os genótipos 1a e 1b apresentaram resultados significativamente diferentes quando comparados aos demais genótipos, respondendo melhor aos esquemas terapêuticos, mas esse dado não foi confirmado nas análises bi e multivariadas. Os genótipos 2 e 3, obtiveram respostas terapêuticas inferiores, com taxas menores de RVS, quando comparadas às respostas de pacientes com genótipos 1a e 1b, dados confirmados nas análises.

O genótipo 4 apresentou RVS de 97,6%, mas não foi observada diferença significativa devido ao pequeno número de casos. Na avaliação,

observou-se que o esquema SOF + RBV teve uma resposta significativamente baixa ao HCV (RVS 92,2%; OR 1,6; IC 95% 1,1-2,5) juntamente com PEG + RBV (RVS 72,4%; OR 7,4; IC 95% 5,1-10,8). Também se verificou que o esquema SOF + DCV + RBV produziu uma resposta maior do que os outros antivirais (RVS 96%; OR 0,8; IC 95% 0,6-1,0). A RVS de 3D + RBV foi de 100% (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra as taxas de RVS de acordo com os vários esquemas terapêuticos e genótipos (1, 1a, 1b, 2, 3 e 4). Quando os resultados dos tratamentos para cada genótipo foram analisados, confirmou-se que as melhores taxas de RVS foram alcançadas com o uso de esquemas terapêuticos SOF + DCV (\pm) RBV. O mesmo ocorreu para pacientes portadores dos genótipos 1a e 1b, cujas taxas de RVS variaram de 96,5 a 97,7% (IC 95% 95,0-98,2).

Esquema terapêutico	Pacientes (N)	%	Genótipo	RVS	
				Não (%)	Sim (%)
3D+RBV	4	0,0%	1a	-	100
	26	0,2%	1b	-	100
SOF+DCV	18	0,2%	1	-	100
	604	5,3%	1a	3,5	96,5
	1.899	16,8%	1b	2,5	97,5
	20	0,2%	2	5	95
	782	6,9%	3	11,9	88,1
	31	0,3%	4	3,2	96,8
	6	0,1%	Misto	-	100
	698	6,2%	Ignorado	5	95
SOF+DCV+RBV	18	0,2%	1	-	100
	610	5,4%	1a	2,3	97,7
	1.753	15,5%	1b	2,7	97,3
	9	0,1%	2	-	100
	893	7,9%	3	7,3	92,7
	8	0,1%	4	-	100
	4	0,0%	Misto	-	100
	699	6,2%	Ignorado	4,6	95,4
SOF+PEG-RBV	8	0,1%	2	12,5	87,5
	146	1,3%	3	4,1	95,9
	30	0,3%	Ignorado	6,7	93,3

	14	0,1%	1a	7,1	92,9
	60	0,5%	1b	3,3	96,7
SOF+RBV	225	2,0%	2	7,6	92,4
	26	0,2%	3	11,5	88,5
	46	0,4%	Ignorado	13	87
	10	0,1%	1	-	100
	289	2,6%	1a	5,5	94,5
	1.147	10,1%	1b	4,4	95,6
SOF+SMV	3	0,0%	2	-	100
	3	0,0%	3	-	100
	2	0,0%	Misto	-	100
	274	2,4%	Ignorado	4,7	95,3
	6	0,1%	1	-	100
SOF+SMV+RBV	84	0,7%	1a	3,6	96,4
	246	2,2%	1b	4,1	95,9
	54	0,5%	Ignorado	-	100
	3	0,0%	1	-	100
	36	0,3%	1a	-	100
	197	1,7%	1b	4,1	95,9
Terapias desconhecidas	11	0,1%	2	-	100
	51	0,5%	3	11,8	88,2
	1	0,0%	4	-	100
	35	0,3%	Ignorado	5,7	94,3
	1	0,0%	1	-	100
	15	0,1%	1a	-	100
	27	0,2%	1b	-	100
Outras terapias com DAA	1	0,0%	2	100	
	8	0,1%	3	-	100
	2	0,0%	4	-	100
	9	0,1%	Ignorado	22,2	77,8
	18	0,2%	1a	38,9	61,1
	40	0,4%	1b	35	65
PEG+RBV	5	0,0%	2	40	60
	25	0,2%	3	32	68
	68	0,6%	Ignorado	17,6	82,4

Tabela 3. Resultados de HCV qPCR após 12 semanas de tratamento para hepatite C em 11.308 pacientes no Brasil, de acordo com o esquema terapêutico e genótipo dos pacientes

Fonte: DataSUS: SIA-SUS/APAC/BPAI e GAL.

Discussão

Um total de 11.308 pacientes tiveram um teste de carga viral realizado 12 semanas após o final do tratamento. A taxa média de RVS com o uso de DAA foi de 95,0% e 95,9% em 12 e 24 semanas após o tratamento,

respectivamente. É importante destacar que a coorte do estudo apresentou grande número de pacientes com fibrose avançada e cirrose, o que é consistente com o protocolo de tratamento utilizado de 2015 a 2018. As taxas de RVS foram muito satisfatórias, demonstrando que o tratamento atingiu alta taxa de cura com uma taxa média 95,5% de RVS com o uso dos DAA incorporados no SUS (87% a 100%), sendo este o maior estudo realizado até o momento na América Latina. Dados semelhantes foram encontrados em outras pesquisas (9, 18, 19). Os esquemas de tratamento em cada um dos diferentes genótipos identificados no estudo foram avaliados para comparar se as diferentes respostas eram estatisticamente significativas. Entre aqueles com RVS, 56,3% eram homens; 48,1% se autoidentificaram como brancos; 34,9% iniciaram o tratamento entre 50 e 59 anos de idade; 44,4% residiam na região Sudeste; 48,15% carregavam o genótipo 1b; e 85,5% realizaram o tratamento por 12 semanas. Os genótipos 1 (sem resultados do subtipo), 1a, 1b, 2, 3, 4 e alguns genótipos mistos estiveram presentes nas análises. Pacientes com genótipos 1a e 1b mostraram melhores taxas de cura do que outros (Tabela 2). Também se verificou que os tratamentos que utilizam DAA, como 3D + RBV; SOF + DCV ± RBV; SOF + PEG + RBV; SOF + RBV; SOF + SMV ± RBV, obtiveram taxas de RVS variando de 92,2% a 100%.

As análises dos dados sociodemográficos mostraram que 1) ser mulher com idade entre 20 e 49 anos e 2) residir nas regiões Sudeste e Centro-Oeste foram preditores de uma melhor resposta às terapias baseadas em DAA (Tabela 2). O intervalo de idade de 50-69 anos produziu uma resposta ligeiramente inferior aos DAA quando comparado a outras faixas etárias (RVS de 94,8%); entretanto, esse achado não foi confirmado na análise bivariada, e o modelo multivariado não pôde ser realizado (Tabela 2). Um grande estudo de coorte retrospectivo, com cerca de 17.500 pacientes com HCV, agrupados em seis grupos de idade (<55 anos, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74 e 75 anos) e tratados com terapias baseadas em DAA entre 2014 e 2015 encontrou altas taxas de RVS, variando de 90% a 94%, semelhantes às encontradas no presente estudo. Vale ressaltar que a idade avançada não foi um preditor de

uma resposta negativa, mas sim a presença de cirrose. Neste estudo, ainda, é provável que as pessoas de idade mais avançada – que constituíram o maior grupo – que tivessem outras comorbidades, tais como cirrose ou neoplasias, possam ter influenciado as taxas relativamente mais baixas de RVS para essa faixa etária. No entanto, o fator idade avançada, quando analisado de forma independente, não foi um preditor de menor RVS em relação a outras faixas etárias, de acordo com outros estudos publicados (20-22).

A taxa de resposta positiva nas cinco regiões do país variou de 94,0% a 96,7%, sendo significativamente melhor nas regiões Centro-Oeste e Sudeste, com OR de 0,5 e 0,7, respectivamente. Esses achados são difíceis de interpretar, embora a qualidade de vida e acesso a cuidados de saúde nessas regiões possam contribuir para uma melhor resposta regional aos DAA. O estado de São Paulo responde por grande representatividade de pacientes da região Sudeste e é conhecido por ter um sistema de saúde público robusto e de boa qualidade. Por outro lado, outras condições que influenciam o alcance ou não da RVS são discutidas em profundidade ao longo deste estudo.

Os melhores resultados terapêuticos para os genótipos 1a e 1b, utilizando os esquemas terapêuticos com DAA, variaram de 96,3% a 96,7%, respectivamente. Pacientes com genótipos 2 e 3 obtiveram as taxas de RVS mais baixas (92,2% e 90,6%, respectivamente) e apresentaram chances 1,5 e 2,8 vezes maiores de não obter RVS, respectivamente, quando comparados aos genótipos 1a e 1b, sendo esse achado confirmado em outros estudos (18-24). O genótipo 4 obteve RVS de 97,6%, um excelente resultado, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa, devido ao pequeno número de casos. Outro estudo realizado no Brasil avaliou 296 pacientes na região Sul, obtendo taxas de RVS de 92% (25). Em outra pesquisa conduzida também na região Sul, incluindo 1.002 pacientes tratados para HCV, com genótipos 1, 2 e 3, descobriu-se que mesmo os pacientes com algum grau de cirrose atingiram taxas de RVS que variaram de 88,5% a 100% (24). Ainda em outro estudo, em que 219 pacientes foram submetidos à terapia com DAA,

encontrou-se uma alta taxa de RVS e excelente tolerabilidade ao medicamento. A falha para atingir a RVS foi observada principalmente entre pacientes com pelo menos um preditor de resposta negativa: cirrose e/ou genótipos 2 ou 3 (25). Outros estudos realizados na região Sudeste produziram dados semelhantes (17-20, 26, 27).

A presente pesquisa demonstrou que o esquema SOF + RBV obteve uma resposta terapêutica ao HCV significativamente menor (RVS 92,2%; OR 1,6; IC 95% 1,1-2,5). Também se verificou uma resposta maior para o esquema de SOF + DCV + RBV quando comparado a outros esquemas antivirais (RVS 96%; OR 0,8; IC 95% 0,6-1,0). O esquema terapêutico SOF + SMV, com um RVS de 95,6%, produziu valores muito semelhantes ao esquema SOF + DCV (95,1%); a adição de RBV a ambos os esquemas de tratamento pode proporcionar um aumento das taxas para 96,7% e 96%, respectivamente (Tabela 2). No entanto, nas análises multivariadas, o esquema SOF + SMV provou ser menos eficaz do que SOF + DCV (OR 1,3), resultados que também foram corroborados por outros estudos (26, 27).

Embora a RVS do esquema 3D + RBV tenha sido verificada a uma taxa de 100%, a análise não conseguiu estabelecer se tal resultado foi significativo, devido ao pequeno número de pacientes tratados com esse esquema terapêutico (Tabela 2).

A alta taxa de cura após a utilização dos esquemas terapêuticos considerados no presente estudo, com dados de todas as UF brasileiras, tem grande relevância por demonstrar que as políticas públicas desenvolvidas pelo Ministério da Saúde do Brasil, incluindo a incorporação de terapias que exigem grandes investimentos, têm proporcionado cura para milhares de pacientes com hepatite C, e aproximaram o Brasil de conseguir eliminar a hepatite C como problema de saúde pública, sendo que cerca de 140.000 pessoas já foram tratadas no SUS até o final de 2020. Assim, esta pesquisa pode ajudar a compreender a dinâmica de resposta à terapia para hepatite C na população brasileira. A resposta positiva média com o uso de DAA variou

de 95,0% a 95,9%, demonstrando que é possível obter bons resultados com terapias para hepatite C no sistema público de saúde.

Limitação

Este estudo utilizou, inicialmente, dados secundários coletados dos sistemas de informação do MS (DataSUS). No entanto, para coletar os dados, foi necessário trabalhar com diversas áreas independentes da instituição, por não haver interface entre os diferentes sistemas. Portanto, melhorar o investimento em dados do Ministério da Saúde e aprimorar sistemas responsáveis por tantos agravos poderiam facilitar as pesquisas e permitir análises mais eficientes de dados por gestores em todos os níveis (municipal, estadual e federal). Embora cerca de 80.000 tratamentos tenham sido distribuídos ao longo do período deste estudo, quando as bases de dados foram relacionadas, apenas 29.033 pacientes foram encontrados no banco de dados do GAL com exames de hepatite C, por estarem cadastrados em outras bases de dados relacionadas ao tratamento de hepatites C, tais como o SIA/SUS, BPA-I e APAC. Desses pacientes, 19.100 (66%) tinham os exames de carga viral (qPCR-HCV) realizados no GAL, mas apenas 11.308 (~60%) haviam realizado esses exames após 12 semanas de tratamento para hepatite C (Figura 2). Portanto, pode-se inferir que grande parte dos pacientes fizeram testes laboratoriais por meio da Saúde Suplementar (planos ou seguros de saúde) ou os realizaram arcando com os custos em laboratórios privados; portanto, não foi possível encontrá-los no banco de dados do sistema GAL.

Dentre as principais limitações deste estudo, destaca-se a incompletude dos dados em todos os sistemas. Os dados ausentes referem-se principalmente aos resultados de genótipo viral e raça/cor (Tabelas 1 e 2).

O estudo foi realizado com dados secundários, pelo que nem sempre se podem controlar adequadamente os fatores de confusão. A falta de dados sociodemográficos (resultantes de formulários mal preenchidos), como

informações sobre raça/or (27%), é comum nas diversas bases de dados do SUS, tais como o GAL e o Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação).

Nas faixas etárias avaliadas, encontraram-se algumas diferenças na taxa de RVS, mas isso não foi confirmado pelas análises bivariadas. As taxas de RVS variaram de 98,6% a 100% na faixa etária entre 10 e 29 anos. Isso indica que há uma melhor resposta à terapia entre as populações mais jovens; contudo, o número de pacientes avaliados foi pequeno (73) e essa diferença de RVS não pôde ser confirmada nos modelos estatísticos.

Conclusão

Mesmo sem obter as informações de todos os pacientes inicialmente localizados no DataSUS e no SIA/SUS, foi possível concluir que os dados obtidos por este estudo demonstram excelentes resultados quanto à efetividade do tratamento com os DAA para hepatite C, consistentes com demais estudos realizados. O Brasil é signatário da resolução da OMS para a hepatite C e possui um Plano Nacional para a eliminação da doença como problema de saúde pública até o ano de 2030. Um dos principais objetivos desse plano é oferecer diagnósticos e tratamentos para 50.000 pessoas anualmente até 2025 e, depois, distribuir cerca de 30.000 tratamentos até o ano de 2030 (13, 28). O presente estudo demonstrou que a incorporação dos DAA foi de importância primordial para atingir altas taxas de cura na população brasileira, destacando a importância do monitoramento da terapia e da obtenção da cura viral pela avaliação da RVS para o SUS – que é uma das principais instituições públicas no mundo a oferecer tratamento para várias enfermidades à população, de forma universal e igualitária.

Atualmente, novos tratamentos estão sendo introduzidos no país, com outras drogas que são tão boas ou melhores que as avaliadas neste estudo. Assim, os excelentes resultados obtidos na cura de pacientes com hepatite C, demonstrados na presente pesquisa, poderão melhorar ainda mais no futuro.

Isso confirma a excelência do resultado do tratamento da hepatite C no território nacional e a necessidade de manutenção dos tratamentos no SUS para a eliminação da hepatite C como um problema de saúde pública até 2030 (5, 14).

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. Geneva: WHO; 2017 [cited 2021 May 15]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>.
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:161–76.
3. World Health Organization. Progress report on access to hepatitis C treatment: Focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries. Geneva: WHO; 2018 [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report-2018/en/>.
4. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet*. 2019;394:1451–66.
5. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, de Almeida EC, Vivaldini S, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil: A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis*. 2019;23:182–90.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015.
8. Id WL, Lin Y, Chang C, Chang C. Impact of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C – related hepatocellular carcinoma. *PLoS One J*. 2020:80–90.
9. Gallach M, Vergara M, da Costa JP, Miquel M, Casas M, Sanchez-Delgado J, et al. Impact of treatment with direct-acting antivirals on anxiety and depression in chronic hepatitis C. *PLoS One*. 2018;13:1–15.
10. Gastaldi G, Gomes D, Schneiter P, Montet X, Tappy L, Clément S, et al. Treatment with direct-acting antivirals improves peripheral insulin sensitivity in nondiabetic, lean chronic hepatitis C patients. *PLoS One*. 2019;14:1–17.
11. Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Cabasés JM, Castilla J. Impact of successful treatment with direct acting antiviral agents on

- health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *PLoS One*. 2018;13:1–15.
12. Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC. *Liver Int*. 2018;38:139–45.
 13. Brasil. Ministério da Saúde Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018.
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019.
 15. Castelo A, Brandão Mello CE, Teixeira R, Madruga JVR, Reuter T, Pereira LMMB, et al. Hepatitis C in the Brazilian public health care system: burden of disease. *Arq Gastroenterol*. 2018;55:329–37.
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS/DATASUS. DATASUS, DEMAS e Hospital Albert Einstein promovem Workshop VinculaSUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2020 Jun 8]. Available from: <http://datasus1.saude.gov.br/noticias/atualizacoes/1167-datasus-demas-e-hospital-albert-einstein-promovem-workshop-vinculasus>.
 17. The R Foundation. The R Project for Statistical Computing. Viena, Austria; 2015 [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.r-project.org/>.
 18. Im GY, Dieterich DT. Direct-acting antiviral agents in patients with hepatitis C cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;8.
 19. Daniel KE, Saeian K, Rizvi S. Real-world experiences with direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C treatment. *J Viral Hepat*. 2020;27:195–204.
 20. Reid M, Price JC, Tien PC. Hepatitis C virus infection in the older patient. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:827–38.
 21. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, et al. Effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, or paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir regimens for treatment of patients with hepatitis C in the Veterans affairs national health care system. *Gastroenterology*. 2016;151:457–71.e5.
 22. Su F, Beste LA, Green PK, Berry K, Ioannou GN. Direct-acting antivirals are effective for chronic hepatitis C treatment in elderly patients: a real-world study of 17 487 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:686–93.
 23. Ferreira VL, Borba HHL, Wiens A, Pedroso MLA, Radunz VF de C, Ivantes CAP, et al. Effectiveness and tolerability of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C patients in a Southern state of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2018;22:186–92.
 24. Holzmann I, Tovo CV, Minmé R, Leal MP, Kliemann MP, Ubirajara C, et al. Effectiveness of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in the Public Health System in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2018;22:317–22.

25. Perazzo H, Jorge MJ, Silva JC, Avellar AM, Silva PS, Romero C, et al. Micro-costing analysis of guideline-based treatment by direct-acting agents: the real-life case of hepatitis C management in Brazil. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:1–11.
26. Wang GP, Terrault N, Reeves JD, Liu L, Li E, Zhao L, et al. Prevalence and impact of baseline resistance-associated substitutions on the efficacy of ledipasvir/sofosbuvir or simeprevir/sofosbuvir against GT1 HCV infection. *Sci Rep.* 2018;8:1–14.
27. Das C, Hansen KC, Tyler JKLMS. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176:139–48.
28. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:135–84.

5.2 Artigo 2

Título: Tratamento de hepatite C em pacientes coinfectados com HIV utilizando terapias baseadas em DAA no Brasil

Título em inglês: HCV treatment in HIV-coinfected patients using DAA-based therapies in Brazil

Simone Monzani Vivaldini^{1,2*}; Rachel Abraão Ribeiro¹; Wildo Navegantes de Araújo^{2,3,4}.

¹ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e outras IST, Brasília, DF, Brasil.

² Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical, Brasília, DF, Brasil.

³ Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴ Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Ceilândia, Brasília, DF, Brasil.

Resumo

Um total de 1.516 pacientes coinfectados com HCV e HIV foram avaliados em uma coorte histórica, que utilizou esquemas terapêuticos com

sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV) e simeprevir (SMV), com ou sem ribavirina (RBV), com resposta virológica sustentada (RVS) ou cura viral após um tratamento de 12 semanas. Foram realizadas regressões logísticas para identificar fatores independentemente associados a uma resposta positiva às terapias baseadas em DAA. Cerca de 70,6% dos pacientes eram do sexo masculino; 54,1% se autoidentificaram como brancos; 89,6% tinham mais de 40 anos; 92,1% eram das regiões Sul e Sudeste; 71,2% tinham genótipo 1; e 84,1% foram tratados por 12 semanas. Cerca de 10% dos pacientes tinham fibrose e/ou cirrose e atingiram RVS de 93,7%. As taxas de RVS com uso de DAA variaram de 80,0% a 100%. Os genótipos 1 e 4 tiveram uma melhor resposta (100% de RVS) à terapia com DAA, e os genótipos 2 e 3 tiveram uma RVS de 80,0% a 93,5%. Diferentes períodos de tratamento apresentaram RVS de 95,5% e 96,7% em média em tratamentos realizados por 12 e 24 semanas, respectivamente. Os genótipos 1, 1a, 1b e 4 variaram de 96,3% a 100% de RVS, e as menores taxas de RVS foram encontradas em pacientes com genótipo 2 submetidos a tratamento com SOF + RBV e SOF + DCV (RVS de 80%). As mulheres tiveram 50% de chance (OR: 0,5; p-valor: 0,0469) de ter uma resposta positiva à terapia, quando comparadas aos homens. O genótipo 2 teve menores chances (OR: 7,2; IC: 95% 2,2 -23,4) de obter RVS após a terapia em comparação com o genótipo 1. Este estudo está entre os que tem maior casuística entre os estudos realizados no Brasil, com altas taxas de RVS em pacientes coinfectados HIV-HVC, que foram tratados no sistema de saúde público. O alto desempenho das terapias baseadas em DAA apoia a decisão da política de saúde pública brasileira de adotá-las como uma parte importante da estratégia do país para eliminar o HCV até 2030.

Introdução

Em maio de 2016, a Assembleia Mundial da Saúde endossou a Estratégia Global do Setor da Saúde (GHSS) sobre as hepatites virais para o período 2016-2021. A GHSS exige a eliminação das hepatites virais como uma ameaça à saúde pública até 2030, reduzindo as novas infecções em 90%

e a mortalidade em 65%. Globalmente, no final de 2017, apenas 5 milhões – cerca de 7% dos 71 (62-79) milhões de pessoas cronicamente infectadas com HCV – haviam tido acesso aos tratamentos para hepatite C (1).

Em todo o mundo, aproximadamente 37 milhões de pessoas vivem com HIV (PVHIV), das quais 2 milhões estão coinfectedas com HCV (2). Essa população tem sido considerada um grupo especial de risco em termos de progressão da doença, com mortalidade subsequente e uma resposta mais baixa às terapias de HCV com interferona e ribavirina (3).

De 2007 a 2019, do total de casos notificados de HCV incluídos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), cerca de 20.000 (8,8%) eram pacientes coinfectedos com HIV. As regiões Sul e Sudeste detêm o maior número de casos notificados: 11,7% e 8,4%, respectivamente (4).

Estimam-se atualmente cerca de 900.000 PVHIV no Brasil (5, 6). Os dois grupos mais vulneráveis à infecção por hepatite C no mundo são as pessoas que utilizam drogas injetáveis e as que vivem com HIV. Ambos são grupos importantes para a microeliminação do HCV em muitos países (7, 8).

A hepatite C e o HIV estão associados a comportamentos específicos que expõem as populações a essas infecções por meio do compartilhamento de objetos pontiagudos e cortantes, tais como seringas e agulhas, tatuagem ou prática de sexo inseguro, entre outros. Essa coinfeção é mais prevalente em populações que usam drogas, pessoas privadas de liberdade, gays, bissexuais e profissionais do sexo. Assim, as coinfeções HIV-HCV compartilham a mesma forma de transmissão: contato com sangue e outros fluidos corporais (2, 11).

Em parceria com a *CDA Foundation* (CDAF), o Observatório Polaris e a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas/OMS), o Ministério da Saúde (MS) desenvolveu um modelo matemático para a hepatite C em 2017, que estimou aproximadamente 650.000 pessoas cronicamente infectadas pelo HCV no Brasil, sendo que nesse estudo as PVHIV estão entre as populações prioritárias para o tratamento do HCV (8).

As diretrizes internacionais recomendam a triagem de indivíduos infectados pelo HIV para hepatite C em muitos ambientes, fornecendo cuidados apropriados para o HCV e acesso a medicamentos antivirais de ação direta (DAA) para aqueles com infecção crônica ativa (8, 9). Desde a incorporação dos DAA ao Sistema Único de Saúde (SUS), em 2015, os pacientes coinfectados têm sido priorizados pelo MS e são tratados independentemente da presença de lesões hepáticas (12).

A eliminação do HCV com DAA em pacientes coinfectados com HIV-HCV e com cirrose preveniu o desenvolvimento de cirrose avançada grave e biomarcadores plasmáticos (inflamação, coagulopatia e angiogênese). A diminuição dos biomarcadores plasmáticos está principalmente relacionada à redução nos valores de medição da rigidez hepática (LSM) (13). Os DAA utilizados no tratamento para hepatite C aumentaram as taxas de resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes com cirrose avançada relacionada ao HCV, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a morbidade por cirrose nesses pacientes (14).

O presente estudo avaliou uma coorte histórica de pessoas com hepatite C e que foram tratadas com DAA, selecionando-se para essa análise os pacientes que apresentavam coinfecção com HIV-HCV no período de 2015 a 2018 no Brasil, com o objetivo de avaliar os resultados desses esquemas terapêuticos e a taxa de RVS nesse grupo de pacientes.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo de coorte histórica a partir de diferentes bancos de dados nacionais do SUS, incluindo o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HORUS). A população deste estudo incluiu pessoas com hepatite C aguda ou crônica, as quais fizeram parte dos primeiros grupos atendidos pelo SUS com esquemas terapêuticos compostos por DAA: sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV) ou

simeprevir (SMV), com ou sem ribavirina. Essas drogas utilizaram diferentes combinações terapêuticas: SOF + DCV ± RBV; SOF + SMV ± RBV; SOF + RBV; SOF + PEG + RBV.

Para a obtenção do banco de dados final com a população selecionada, foram desenvolvidas três etapas. A primeira etapa consistiu em identificar uma relação probabilística entre as seguintes bases de dados: a) Gerenciador do Ambiente Laboratorial (GAL), que contém dados dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen); b) Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), que incluiu os registros da base de dados da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC); e c) Boletins de Produção Ambulatorial Individual (BPA-I), que contêm informações registradas pelos estados a respeito de solicitações e entrega de medicamentos. A partir dessa relação, um código numérico (ID) único foi atribuído a cada paciente e esse código foi replicado nas diferentes bases de dados para permitir a conexão entre as informações obtidas nessas diferentes fontes. Mais tarde, os dados pessoais dos pacientes foram suprimidos para manter o anonimato. Essa etapa foi desenvolvida pelo Departamento de Tecnologia da Informação do SUS (DataUS) por meio do projeto VinculaSUS (17), cujo objetivo é facilitar a análise dos pesquisadores sobre as políticas desenvolvidas pelo MS, mantendo os compromissos éticos e o sigilo dos dados pessoais. A segunda etapa consistiu em selecionar pacientes com pelo menos uma contagem de carga viral por teste quantitativo qPCR-HCV em tempo real do banco de dados GAL e algum registro de tratamento para HCV no banco de dados SIA/SUS, filtrando os pacientes que tiveram qPCR-HCV detectável após 12 semanas de tratamento e avaliando quantos desses pacientes atingiram RVS para HCV. Por fim, a terceira etapa consistiu na seleção dos pacientes coinfectados pelo HIV, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID) B20 a B24.

Com base nas informações do banco de dados relacionado, 1.516 pacientes foram identificados como pacientes coinfectados com HIV-HCV, os quais completaram uma investigação pós-tratamento (teste quantitativo

qPCR-HCV). A Figura 1 resume a metodologia usada para obter os dados de tratamento de pacientes coinfectados HIV-HCV.

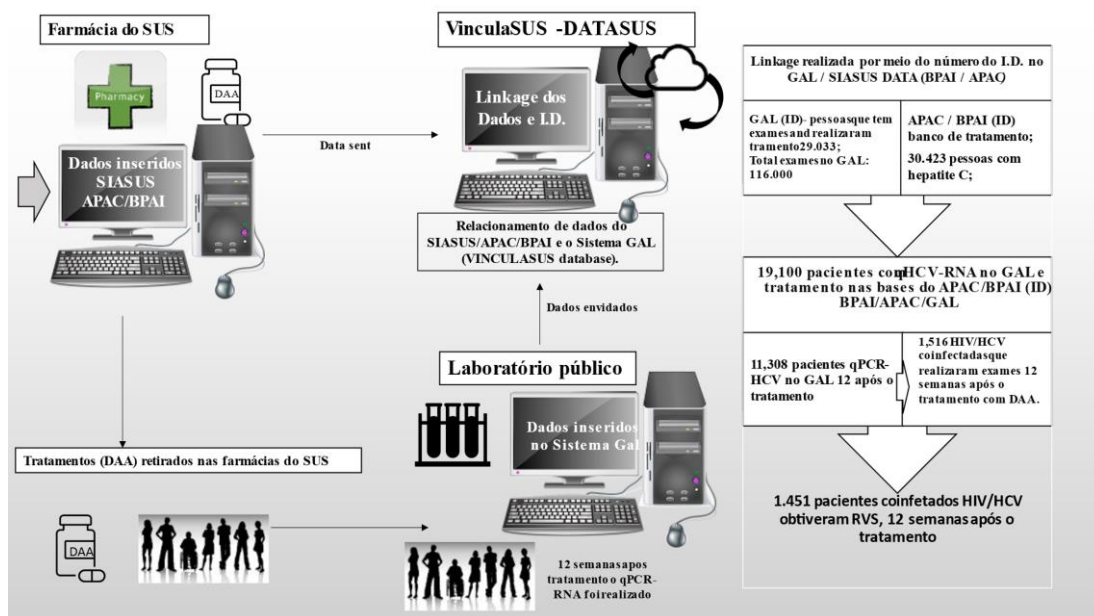


Figura 1. Informações de relacionamento das bases de dados utilizadas e identificação final de 1.516 pacientes coinfectados HIV-HCV

Fonte: DataSUS: SIA-SUS/APAC/BPAI e GAL.

A partir do banco de dados final, foram realizadas análises descritivas com o objetivo de conhecer a população estudada e os procedimentos de interesse adotados. Foram analisadas todas as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais disponíveis: sexo, idade, raça/cor, local de residência, genótipo, tempo de tratamento, esquema terapêutico, datas de início e término do tratamento, datas dos exames laboratoriais e respectivos resultados de testes de qPCR-HCV. Medidas de tendência central e dispersão foram utilizadas para variáveis numéricas, e taxas ou proporções foram utilizadas para variáveis categóricas.

Uma análise bivariada foi realizada para avaliar as relações entre as respostas positivas e negativas à terapia e os dados sociodemográficos disponíveis. Para a análise multivariada, foram utilizadas as variáveis que

apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise bivariada. Três modelos diferentes foram avaliados por meio do Critério de Informação de Akaike (AIC), e um modelo de regressão logística multivariada bayesiana foi definido para determinar a associação entre as respostas de RVS à terapia (cura ou não cura). Essas respostas foram definidas pelos resultados do teste qPCR-HCV como indetectáveis (RVS) ou detectáveis (não RVS) (15-19).

As análises estatísticas foram realizadas com nível de significância de 0,05 (Tabela 1A). As análises estatísticas e representações gráficas foram realizadas nos programas IBM-PASW Statistics versão 18 e Microsoft Excel® 2013. As análises foram conduzidas e os mapas desenvolvidos utilizando o RStudio, um software livre para um ambiente de desenvolvimento integrado para R, versão 1.2.5019-6 (20).

Conforme mencionado anteriormente, este estudo utilizou um banco de dados histórico, e os nomes e informações pessoais dos participantes foram mantidos em sigilo, substituindo-se esses dados por um número de identificação (ID). Como resultado, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) dispensou a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos pacientes e aprovou a pesquisa, que está registrada sob o número 2.872.543.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para HCV e Coinfecções em vigor à época do estudo, os seguintes esquemas terapêuticos de tratamento eram adotados para diferentes genótipos de HCV: para os genótipos 1 e 4, SOF + DCV; para o genótipo 2, SOF + RBV; para o genótipo 3, SOF + DCV ou SOF + PEG + RBV. A escolha da administração concomitante de RBV e/ou tratamento de pacientes com o genótipo 3 do HCV ficou a critério do médico assistente (21).

Resultados

Foi realizado um trabalho que possibilitou a vinculação e o relacionamento entre as várias bases de dados do MS; essa atividade de

limpeza ou higienização dos bancos de dados gerou uma chave de identificação numérica (ID) que permitiu a localização dos pacientes em tratamento para hepatite C em vários sistemas de informação nas bases do Departamento de Informática do SUS (DataSUS), incluindo também o GAL. O trabalho realizado por essa área técnica promoveu o “*linkage*”, ou relacionamento do banco de dados, com objetivo de facilitar as análises de pesquisadores interessados em realizar estudos com dados do Ministério da Saúde do Brasil. A partir dessa relação, um ID único foi atribuído a cada paciente e esse código foi replicado nas diferentes bases de dados, a fim de permitir a conexão entre as informações obtidas nas diversas fontes relacionadas ao projeto desenvolvido pelo DataSUS, denominado VinculaSUS (19).

Todos os dados pessoais dos pacientes foram ocultados e protegidos, observando as normas de compromisso ético e de sigilo dos dados pessoais.

No período analisado, foram encontrados 30.423 pacientes em tratamento para hepatite C cadastrados nas bases de dados do SIA/SUS, dos quais 19.100 foram localizados na base de dados do GAL com exames laboratoriais cadastrados. Desses pacientes, 11.308 tinham testes de carga viral (qPCR-HCV) realizados 12 semanas após o término do tratamento, permitindo assim a avaliação da RVS e a comprovação de eliminação do HCV. Desses 11.308 pacientes, foram selecionados para a presente análise os pacientes coinfectados com HIV, que somaram 1.516 indivíduos e dos quais 1.451 obtiveram a RVS, o que configurou uma taxa de 95,7%.

Entre os pacientes avaliados (n = 1.516), 1.071 (70,6%) eram do sexo masculino; 820 (54,1%) autoidentificaram-se como brancos; 594 (39,2%) tinham entre 40 e 49 anos no início do tratamento; 838 (55,3%) residiam na região Sul do país; 811 (53,5%) tinham o genótipo 1b; e 1.275 (84,1%) e 241 (15,9%) fizeram tratamento por 12 semanas e 24 semanas, respectivamente. Mais detalhes estão disponíveis na Tabela 1A.

Características	HCV qPCR Resultados detectáveis		HCV qPCR Resultados não detectáveis		Total de casos	Análise bivariada				Análise multivariada		
	Total (N= 65)		Total (N=1.451)			%	OR	IC	p-valor	OR	IC	p-valor
	N	%	N	%								
Sexo												
Masculino*	53	4,9	1.018	95,1	1.071	70,6	1,0	(0,7; 1,5)	1,0000	1,0	(0,7; 1,5)	1,0000
Feminino	12	2,7	432	97,3	444	29,3	0,5	(0,3; 1,0)	0,0531	0,5	(0,3; 1,0)	0,0469
Ignorado	0	0,0	1	100,0	1	0,1	6,4	(0,2; 157,6)	0,2596	1,0	(0,0; 134,2)	1,0000
Raça/cor												
Branca*	36	4,4	784	95,6	820	54,1	1,0	(0,6; 1,6)	1,0000	-	-	-
Preta	4	3,0	130	97,0	134	8,8	0,7	(0,2; 1,9)	0,4547	-	-	-
Amarela	4	6,3	60	93,8	64	4,2	1,5	(0,5; 4,2)	0,4930	-	-	-
Parda	8	6,3	119	93,7	127	8,4	1,5	(0,7; 3,2)	0,3443	-	-	-
Ignorada	13	3,5	358	96,5	371	24,5	0,8	(0,4; 1,5)	0,4767	-	-	-
Faixa etária (anos)												
20 a 29	0	0,0	24	100,0	24	1,6	0,4	(0,0; 7,3)	0,5373	-	-	-
30 a 39*	6	4,5	127	95,5	133	8,8	1,0	(0,3; 3,2)	1,0000	-	-	-
40 a 49	26	4,4	568	95,6	594	39,2	1,0	(0,4; 2,4)	0,9456	-	-	-
50 a 59	24	4,3	533	95,7	557	36,7	1,0	(0,4; 2,4)	0,9181	-	-	-
60 a 69	9	4,8	179	95,2	188	12,4	1,1	(0,4; 3,0)	0,9081	-	-	-
Acima de 70	0	0,0	20	100,0	20	1,3	0,5	(0,0; 8,8)	0,6200	-	-	-
Região de residência												
Norte*	2	10,5	17	89,5	19	1,3	1,0	(0,1; 7,9)	1,0000	1,0	(0,1; 7,9)	1,0000
Nordeste	3	7,3	38	92,7	41	2,7	0,7	(0,1; 4,4)	0,6772	1,0	(0,2; 5,1)	0,9337
Sudeste	22	4,0	522	96,0	544	35,9	0,4	(0,1; 1,6)	0,1873	0,6	(0,2; 2,3)	0,4683
Sul	34	4,1	804	95,9	838	55,3	0,4	(0,1; 1,6)	0,1826	0,6	(0,2; 2,2)	0,4243
Centro-Oeste	4	5,4	70	94,6	74	4,9	0,5	(0,1; 2,9)	0,4261	0,9	(0,2; 4,3)	0,9141

Tabela 1A. Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes coinfectados HIV-HCV e fatores associados à RVS, análises bivariadas e multivariadas

Fonte: DataSUS: SIA-SUS/APAC/BPAI e GAL.

* Variável de referência para as análises bi e multivariadas.

Entre aqueles com RVS ou resposta positiva aos DAA com qPCR-HCV indetectável após 12 semanas do final do tratamento, 1.018 (70,2%) eram do sexo masculino; 784 (54,0%) se autoidentificaram como brancos; 568 (39,1%)

iniciaram o tratamento na faixa etária de 40 a 49 anos; e 804 (55,4%) residiam na região Sul (Tabela 1A).

Um total de 781 (53,8%) que obtiveram RVS eram portadores do genótipo 1b, e 1.218 (83,9%) e 233 (10,3%) fizeram tratamento por 12 semanas e 24 semanas, respectivamente (Tabela 1B).

Verificou-se que as mulheres tiveram 50% de chance de ter uma melhor resposta à terapia (OR: 0,5) quando comparadas aos homens. Esse achado foi confirmado nas análises bivariada e multivariada (p-valor: 0,0469).

Em relação à variável raça/cor, as taxas não mostraram valores significativamente diferentes para as terapias à base de DAA, com respostas positivas entre 93,7% e 97,0%. Pessoas que se autodeclararam pardas ou asiáticas apresentaram OR de 1,5, o que apontaria para um desempenho inferior no tratamento quando comparadas aos demais grupos; entretanto, esses dados não foram confirmados nos modelos de regressão logística.

A variável faixa etária apresentou respostas positivas ao tratamento, variando de 95,6% a 100%. A faixa etária de 20 a 29 anos, assim como o grupo acima de 70, anos apresentaram OR: 0,4 e 0,5 respectivamente, indicando vantagem do tratamento como fator protetor de cura em relação às demais faixas etárias; ainda assim, esses grupos são muito heterogêneos em número e o valor-p não foi estatisticamente significativo.

A taxa de resposta positiva para as cinco regiões brasileiras variou de 89,5% a 96,0%, não sendo detectadas diferenças significativas em relação à resposta à terapia nas diversas regiões do país.

Os esquemas de tratamento para cada um dos distintos genótipos identificados no estudo foram avaliados para verificar se as diferentes respostas eram estatisticamente significativas. Os genótipos 1 (sem resultados de subtipo), 1a, 1b, 2, 3, 4 e alguns genótipos mistos estavam presentes nas análises. A taxa média de RVS com o uso de DAA foi de 95,5% e 96,7% por 12 e 24 semanas após o tratamento, respectivamente. Pacientes com fibrose/cirrose obtiveram 93,7% de RVS (Tabela 1B).

Características	HCV qPCR Resultados detectáveis		HCV qPCR Resultados não detectáveis		Total de casos	%	Análise bivariada			Análise multivariada		
	Total (N= 65)		Total (N=1.451)				OR	IC	p-valor	OR	IC	p-valor
	N	%	N	%								
Genótipos												
1	0	0,0	2	100,0	2	0,1	5,4	(0,2; 121,4)	0,2848	0,8	(0,0; 46,6)	0,9100
1a*	9	3,4	258	96,6	267	17,6	1,0	(0,4; 2,6)	1,0000	1,0	(0,4; 2,6)	1,0000
1b	30	3,7	781	96,3	811	53,5	1,1	(0,5; 242)	0,8033	1,2	(0,6; 2,4)	0,7023
2	5	20,0	20	80,0	25	1,6	7,2	(2,2; 23,4)	0,0011	4,6	(1,2; 17,8)	0,0291
3	14	6,5	203	93,5	217	14,3	2,0	(0,8; 4,7)	0,1192	2,2	(0,9; 5,1)	0,0657
4	0	0,0	22	100,0	22	1,5	0,6	(0,0; 10,7)	0,7318	0,3	(0,0; 6,0)	0,4317
Misto	0	0,0	1	100,0	1	0,1	9,1	(0,3; 237,6)	0,1857	0,9	(0,0; 72,0)	0,9559
Ignorado	7	4,1	164	95,9	171	11,3	1,2	(0,4; 3,3)	0,6945	1,4	(0,5; 3,9)	0,4911
Esquema terapêutico												
SOF+DCV*	30	3,8	762	96,2	792	52,2	1,0	(0,6; 1,7)	1,0000	1,0	(0,6; 1,7)	1,0000
SOF+DCV+RBV	16	3,4	458	96,6	474	31,3	0,9	(0,5; 1,6)	0,7045	0,8	(0,4; 1,5)	0,4763
SOF+PEG+RBV	0	0,0	13	100,0	13	0,9	0,9	(0,1; 15,9)	0,9577	0,3	(0,0; 6,5)	0,4566
SOF+RBV	8	8,9	82	91,1	90	5,9	2,5	(1,1; 5,6)	0,0286	1,5	(0,6; 4,1)	0,3850
SOF+SMV	0	0,0	8	100,0	8	0,5	1,5	(0,1; 26,1)	0,7926	0,4	(0,0; 11,4)	0,6281
SOF+SMV+RBV	1	100,0	0	0,0	1	0,1	75,0	(3,0; 1879,1)	0,0086	68,7	(1,7; 2838,2)	0,0259
Ignorado	10	7,4	125	92,6	135	8,9	2,0	(1,0; 4,3)	0,0605	2,1	(1,0; 4,3)	0,0557
Outros	0	0,0	3	100,0	3	0,2	3,6	(0,2; 70,7)	0,4033	0,8	(0,0; 45,4)	0,9069
Tempo de tratamento												
12 semanas*	57	4,5	1.218	95,5	1275	84,1	1,0	(0,7; 1,5)	1,0000	-	-	-
24 semanas	8	3,3	233	96,7	241	15,9	0,7	(0,3; 1,6)	0,4203	-	-	-
Fibrose/cirrose												
Não*	55	4,1	1.302	95,9	1357	89,5	1,0	(0,7; 1,5)	1,0000	1,0	(0,7; 1,5)	1,0000
Sim	10	6,3	149	93,7	159	10,5	1,6	(0,8; 3,2)	0,1916	1,8	(0,9; 3,7)	0,1086

Tabela 1B. Laboratório e esquema terapêutico, características dos pacientes coinfectados com HIV-HCV submetidos a tratamento para hepatite C e fatores associados à RVS, análises bivariadas e multivariadas

Fonte: DataSUS: SIA-SUS/APAC/BPAI e GAL.

* Variável de referência para as análises bi e multivariadas.

Após o tratamento, os genótipos 1a e 1b apresentaram taxas de RVS de 96,3% e 96,6%, respectivamente. Os genótipos 1a, 1b e 4 obtiveram taxas que variaram de 96,3% a 100% de RVS. O genótipo 2 alcançou taxa de RVS de 80,0% (OR: 7,2; p-valor: 0,0291) e o genótipo 3, de 93,5%. Contudo, essa variação não foi confirmada nas análises bivariada e multivariada, embora ambos os genótipos tenham apresentado menores taxas de RVS quando comparados aos demais genótipos.

Em relação aos diferentes esquemas terapêuticos avaliados, a taxa de RVS variou entre 91,1% e 100%. A combinação SOF + RBV resultou em RVS de 91,1% com OR: 2,5, indicando desempenho notavelmente inferior para esse esquema terapêutico quando comparado aos demais. Esses valores não apresentaram confirmação nas análises bivariada e multivariada.

O PCDT utilizado à época não recomendava o SOF + SMV +/- RBV para o tratamento de pacientes coinfectados HIV-HVC devido à dificuldade de ajustar as dosagens do antiviral SMV às terapias antirretrovirais utilizadas nesses pacientes, que podem causar toxicidade ao combinar-se com outros inibidores de protease. Entretanto, oito pacientes utilizaram o esquema SOF + SMV e obtiveram RVS de 100%.

O grupo de pacientes com fibrose/cirrose obteve RVS de 93,7% e o grupo sem fibrose/cirrose alcançou uma RVS de 95,9%. No entanto, essa variação não foi confirmada nas análises de regressão logística bivariada e multivariada.

A Tabela 2 mostra as taxas de RVS, de acordo com os vários esquemas terapêuticos em combinação com os genótipos (1, 1a, 1b, 2, 3 e 4) dos pacientes tratados.

Foram analisados apenas os tratamentos separados por genótipos, sendo possível observar que os esquemas SOF + DCV e SOF + DCV + RBV foram os mais utilizados. Para o grupo que utilizou esse esquema terapêutico, as taxas de variaram de 80% a 100%.

Os pacientes com genótipo 2 tratados com SOF + DCV ou SOF + RBV obtiveram taxas de RVS de 80%, muito inferiores às dos outros tipos de tratamento e com pacientes infectados pelos demais genótipos. O genótipo 3, quando tratado com SOF + DCV sem RBV, apresentou o melhor desempenho, com RVS de 91,3%. A adição de RBV aumentou as taxas de RVS para resultados que variaram de 97,5% a 100%.

Esquema terapêutico	Pacientes (N)	%	Genótipo	RVS	
				Não (%)	Sim (%)
SOF+DCV	1	0,07%	1	-	100
	151	9,96%	1a	4,0	96,0
	438	28,89%	1b	3,2	96,8
	5	0,33%	2	20,0	80,0
	92	6,07%	3	8,7	91,3
	17	1,12%	4	-	100
	88	5,80%	Ignorado	1,1	98,9
SOF+DCV+RBV	1	0,07%	1	-	100
	78	5,15%	1a	1,3	98,7
	251	16,56%	1b	4,0	96,0
	81	5,34%	3	2,5	97,5
	3	0,20%	4	-	100
	1	0,07%	Misto	-	100
	59	3,89%	Ignorado	5,1	94,9
SOF+PEG-RBV	12	0,79%	3	-	100
	1	0,07%	Ignorado	-	100
SOF+RBV	12	0,79%	1a	8,3	91,7
	41	2,70%	1b	2,4	97,6
	20	1,32%	2	20,0	80,0
	9	0,59%	3	-	100
	8	0,53%	Ignorado	25,0	75,0
SOF+SMV	3	0,20%	1a	-	100
	4	0,26%	1b	-	100
	1	0,07%	Ignorado	-	100
SOF+SMV+RBV	1	0,07%	1a	100	-
Terapias desconhecidas	21	1,39%	1a	-	100
	76	5,01%	1b	6,6	93,4
	23	1,52%	3	17,4	82,6
	1	0,07%	4	-	100
	14	0,92%	Ignorado	7,1	92,9
Outras terapias com DAA	1	0,07%	1a	-	100
	1	0,07%	1b	-	100
	1	0,07%	4	-	100

Tabela 2. Resultados de HCV qPCR após 12 semanas de tratamento para hepatite C para 1.516 pacientes coinfectados HIV-HCV no Brasil, de acordo com o esquema terapêutico e genótipo dos pacientes

Fonte: DataSUS: SIA-SUS/APAC/BPAI e GAL.

Discussão

É importante destacar que a coorte do estudo tem um grande número de pacientes coinfectados HIV-HCV que realizaram esquemas terapêuticos com uso de DAA no período de 2015 a 2018. Um total de 1.513 pacientes foram avaliados com testes de carga viral (qPCR-HCV) realizados 12 semanas após

o final do tratamento. A taxa média de RVS com o uso de DAA foi de 95,5% e 96,7% em tratamentos realizados por 12 e 24 semanas, respectivamente.

As taxas de RVS foram bastante satisfatórias, demonstrando que o tratamento atingiu uma alta taxa de eliminação viral, com taxa média de 95,7% de RVS com o uso dos DAA incorporados ao SUS (91,1% a 100%). Este estudo está entre os que avaliaram muitos pacientes coinfetados HCV-HIV no Brasil. Dados semelhantes foram encontrados em outros estudos (16, 17).

Os esquemas de tratamento para cada um dos diferentes genótipos identificados no estudo foram avaliados para comparar se as respostas eram estatisticamente significativas. Entre os pacientes que utilizaram DAA, 70,6% eram do sexo masculino; 54,1% autoidentificaram-se como brancos; 39,2% iniciaram o tratamento entre 40 e 49 anos; 91,2% residiam nas regiões Sul e Sudeste; 53,5% eram portadores do genótipo 1b; e 84,1% realizaram tratamento por 12 semanas. Os genótipos 1 (sem resultados de subtipo), 1a, 1b, 2, 3, 4 e alguns genótipos mistos estavam presentes nas análises. Pacientes com genótipos 1a e 1b apresentaram melhores taxas de cura do que os infectados com os demais genótipos (Tabela 2). Foi possível verificar que os tratamentos com os seguintes esquemas terapêuticos: SOF + DCV +/- RBV; SOF + PEG + RBV; SOF + RBV; SOF + SMV +/- RBV obtiveram taxas de RVS variando de 91,1% a 100%.

As análises dos dados sociodemográficos mostraram que ser do sexo feminino, ter idade entre 20 e 29 anos e residir nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste foram preditores de melhor resposta às terapias baseadas em DAA, embora esse achado não tenha sido confirmado na análise multivariada, exceto a melhor resposta para o sexo feminino (OR: 0,5; p-valor: 0,0469) (Tabela 1A).

As faixas etárias de 20 a 29 anos e acima de 70 anos obtiveram uma resposta ligeiramente superior aos DAA em relação às demais faixas etárias (RVS de 100%); entretanto, esse achado não se confirmou na análise

multivariada (Tabela 1A). Isso pode ser devido ao baixo número de pacientes dessa faixa etária (apenas 24) quando comparada aos demais grupos etários.

Os melhores resultados terapêuticos obtidos para os genótipos 1a e 1b variaram de 96,3% a 96,6 % de RVS, respectivamente. Pacientes com genótipo 2 obtiveram taxa mais baixa de RVS (80,0%) e apresentaram OR 7,2. Esse valor indica que esses pacientes apresentam chances muito inferiores de responder positivamente ao tratamento quando comparados aos pacientes com o genótipo 1a.

O presente estudo incluiu cerca de 10,5% de pacientes com cirrose hepática, nos quais a RVS aos antivirais foi de 93,4%, relativamente inferior ao grupo sem cirrose (OR: 1,6), mas esse achado não se confirmou nas análises bivariada e multivariada. Alguns estudos obtiveram respostas menores na presença de cirrose hepática, com taxas de RVS de 82% (18, 19).

Em uma pesquisa com 219 pacientes submetidos à terapia com DAA, foram encontradas altas taxas de RVS e excelente tolerabilidade ao medicamento. A falha em atingir a RVS foi observada principalmente em pacientes com pelo menos um preditor de resposta negativa: cirrose e/ou genótipos 2 ou 3 (16, 18, 19, 20, 21, 29, 30). O genótipo 2 tratado com SOF + RBV tem melhores chances de atingir RVS quando a duração da terapia está entre 16 e 24 semanas (33). Outros fatores, como infecção pelo genótipo 3 do HCV ou substituições associadas à resistência (RAS) também foram relatados como sendo maus preditores de RVS em diversos estudos (34-36).

O genótipo 4 apresentou RVS de 100,0%, resultado considerado excelente, mas a diferença não pôde ser estabelecida como significativa provavelmente devido ao pequeno número de casos, e o modelo não foi capaz de confirmar as diferenças. Ferreira et al. avaliaram 296 pacientes na região Sul, obtendo taxas de RVS de 92% (16).

Outro estudo, incluindo 1.002 pacientes tratados para HCV com genótipos 1, 2 e 3, também realizado na região Sul por Holzmann et al,

constatou que os pacientes com cirrose hepática também obtiveram taxas de RVS que variaram de 88,5% a 100% (37).

O presente estudo mostrou que o esquema SOF + RBV resultou em uma resposta significativamente menor ao HCV (RVS 91,1%; OR: 2,5; IC: 95% 1,1-5,6; p-valor: 0,0286), dados confirmados nas análises bivariadas. Esses resultados são semelhantes aos de outros estudos que avaliaram pacientes infectados com HCV monoinfectados ou coinfectados com HIV (38).

Os esquemas terapêuticos SOF + PEG + RBV obtiveram RVS de 100% em 13 pacientes que receberam esse tratamento, sendo que 12 deles eram do genótipo 3. Esses resultados foram considerados excelentes, considerando que o genótipo 3 apresentou menores taxas de RVS quando comparado a outros genótipos.

O protocolo de tratamento (PCDT) seguido à época não recomendava esquemas SOF + SMV; no entanto, alguns pacientes com genótipos 1a e 1b (n = 7) alcançaram taxa de RVS de 100%. Também foi possível verificar uma resposta maior para o esquema SOF +DCV +/- RBV do que para outros antivirais (RVS 96,2%-96,6%). Esse resultado também foi encontrado em outros estudos (39, 40). O esquema SOF + PEG + RBV resultou em uma RVS de 100%. No entanto, a análise multivariada não estimou esse resultado como estatisticamente significativo.

Os pacientes infectados com os genótipos 2 e 3 do HCV alcançaram taxas de RVS mais baixas em comparação com outros genótipos, e esses achados são comumente relatados em outros estudos. No entanto, alguns deles sugerem que a proteína 5A não estrutural (NS5A) apresenta substituições associadas à resistência (RAS) como uma ocorrência natural em pacientes monoinfectados com HCV e coinfectados HIV-HCV que são virgens de tratamento com os DAA. Na população brasileira, a presença dessa resistência tem sido citada por alguns autores como tendo porcentagem significativamente maior entre os pacientes com genótipo 3 (15%) (41, 42).

Com terapia combinando SOF + velpatasvir (VEL), NS5A RAS em pacientes infectados com a cepa do genótipo 3 do HCV ou com cirrose descompensada, o impacto dos RAS basais pode ser combatido quando se aumenta o tempo de terapia para 24 semanas (43, 44). No entanto, é importante ressaltar que, quando da introdução dos DAA, o tratamento para o genótipo 3 era realizado por 12 semanas; somente o período de tratamento desses pacientes foi estendido para 24 semanas, mas apenas para aqueles com cirrose (45).

Limitações

Este estudo utilizou, inicialmente, dados secundários coletados nos sistemas de informação do Ministério da Saúde (DataSUS). Porém, para a coleta de dados, foi necessário trabalhar com diversas áreas independentes dessa instituição, visto que não há interface entre os diferentes sistemas. Portanto, investimentos para aumentar o desempenho dos sistemas do MS – responsáveis por tantas doenças – facilitariam as pesquisas e permitiriam análises mais eficientes dos dados pelos gestores em todos os níveis (municipal, estadual e federal).

Entre as limitações do estudo, está a relação entre os dados das diversas bases de dados e as dificuldades de localização; o estudo também dependeu da realização de exames em laboratórios públicos, mas muitos pacientes têm acesso a planos de saúde suplementar. Neste estudo, 19.100 (66%) tinham qPCR-HCV no banco de dados GAL, mas apenas 11.308 (~60%) tinham qPCR-HCV após 12 semanas de tratamento para hepatite C (Figura 1). Um total de 1.513 pacientes estavam no grupo de coinfeção HIV-HCV (13,4% dos casos).

Outra importante limitação deste estudo é a incompletude dos dados em todos os sistemas. A pesquisa foi realizada com dados secundários que nem sempre permitiram controlar adequadamente os fatores de confusão. A ausência de dados sociodemográficos (decorrentes de fichas mal

preenchidas), como informações sobre raça/cor (25%), é comum nas diversas bases de dados do SUS, tais como o GAL e o Sinan, mas também há incompletudes que geraram perdas de análises por diferenças em preenchimento de nomes completos e por ausência de documentos com número de cadastro de pessoa física (CPF), dentre outros.

Conclusão

O presente estudo mostra que a incorporação dos DAA foi de primordial importância para atingir altas taxas de cura na população estudada e destaca a importância de monitorar os tratamentos para verificar avanços na obtenção da cura virológica em pacientes coinfectados HIV-HCV, os quais apresentam grande chance de piora pela sinergia que ambas as infecções podem gerar na saúde dos pacientes.

Desde 2015, esquemas terapêuticos que utilizam DAA estão disponíveis para pacientes coinfectados e, desde então, esses indivíduos foram incluídos nos grupos prioritários para tratamento da hepatite C no Brasil, de acordo com as recomendações da OMS e também com base nas recomendações do modelo matemático de estimativa de prevalência da hepatite C no Brasil, que trouxe dados para o planejamento de ações para atingir as metas de eliminação a hepatite C no país como problema de saúde pública até o ano de 2030 (1).

Atualmente, novos esquemas terapêuticos têm sido introduzidos nas diretrizes dos novos PCDT para hepatite C, que continuam a recomendar e incorporar medicamentos e esquemas terapêuticos com altas taxas de RVS, utilizando doses combinadas por períodos que variam de 8 a 24 semanas. Nos casos de falha terapêutica, novos esquemas são recomendados e os tratamentos são realizados para que todos os pacientes com hepatite C, seja monoinfectados ou coinfectados com HIV, possam alcançar a cura viral.

É essencial que todas as PVHIV no Brasil sejam rastreadas anualmente para a infecção pelo HCV, e que sejam tratadas o mais

oportunamente possível, a fim de prevenir doenças hepáticas que progridem para fibrose/cirrose e para quebrar a cadeia de transmissão do HCV, em conformidade com as normas e recomendações internacionais relacionadas à eliminação da hepatite C como problema de saúde pública, das quais o Ministério da Saúde do Brasil é signatário (8, 39).

Reconhecimentos

Nosso agradecimento por todo o apoio recebido na preparação e publicação deste estudo aos vários assessores técnicos e demais servidores do Ministério da Saúde do Brasil, do DataSUS e do Departamento de Doenças Crônicas e outras Infecções Sexualmente Transmissíveis, e a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, tornaram este trabalho possível.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. Geneva: WHO; 2017 [cited 2018 Mar 27]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>.
2. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 [cited 2021 May 15];16(7):797–808. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00485-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00485-5).
3. Karageorgopoulos DE, Allen J, Bhagani S. Hepatitis C in human immunodeficiency virus co-infected individuals: Is this still a “special population”? *World J Hepatol*. 2015;7(15):1936–52.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2020. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2021 May 15]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2021 May 15]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2019>.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2021 May 15]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2020>.
7. Busschots D, Toghianian S, Bielen R, Salomonsson S, Koc ÖM, Hendrickx G, et al. Eliminating viral hepatitis C in Belgium: The micro-elimination approach. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–12.
8. Benzaken A, Catapan E, Girade R, Razavi H, Schmelzer J, Pessoa M, et al. Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. *J Hepatol.* 2018 Apr 1 [cited 2018 Nov 12];68:S193. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818305981>.
9. World Health Organization. Accelerating access to hepatitis C diagnostics and treatment. Geneva: WHO; 2021. 76 p.
10. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 [cited 2021 May 15];69(2):461-511. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818319688>.
11. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. *AASLD.* 2016 [cited 2021 May 15];1–234. Available from: <http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance%7B%7DJuly%7B%7D2016%7B%7Ddb.pdf>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015.
13. Medrano LM, Berenguer J, Salgüero S, González-García J, Díez C, Hontañón V, et al. Successful HCV Therapy Reduces Liver Disease Severity and Inflammation Biomarkers in HIV/HCV-Coinfected Patients With Advanced Cirrhosis: A Cohort Study. *Front Med.* 2021;8(February):1–10.
14. Ekpanyapong S, Reddy KR. Hepatitis C virus therapy in advanced liver disease: Outcomes and challenges. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(5):642–50.
15. Rahman A, Mitchell D. Odds ratios should be avoided when events are common. *BMJ.* 1998;317(7172):1595.
16. Weiss WA, Friedberg EC. Normal yeast tRNACAGGln can suppress amber codons and is encoded by an essential gene. *J Mol Biol.* 1986;192(4):725–35.
17. Parshall MB. Unpacking the 2 X 2 table. *Hear Lung.* 2013;42:221–6.
18. Ashby D. Practical statistics for medical research. London: Douglas G. Altman, Chapman and Hall, London; 1991.

19. Pagano M, Gauvreau K. Principles of biostatistics. 2nd ed. Belmont, CA: Brooks/Cole Cengage Learning; 2000.
20. The R Foundation. The R Project for Statistical Computing. Viena, Austria; 2015 [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.r-project.org/>.
21. Brasil. Ministério da saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação do Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e Coinfecções. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2021 May 15]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2017/Relatorio_PCDT_HepatiteCeCoinf_eccoes_CP11_2017.pdf.
22. Machado SM, Vignani AG, Leite AG, Diaz ACM, Ferreira PRA, Carnaúba-Júnior D, et al. Effectiveness of direct-acting antivirals for hepatitis C virus infection in hepatitis C/HIV coinfecting individuals: A multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(30):e21270.
23. Costa VD, Brandão-Mello CE, Nunes EP, dos Santos Silva PGC, de Souza Rodrigues LLLX, Lampe E, et al. Treatment of chronic HCV infection with DAAs in Rio de Janeiro/Brazil: SVR rates and baseline resistance analyses in NS5A and NS5B genes. *PLoS One*. 2019;14(5):1–12.
24. Castro Filho EC, Piedade J, Castro R, Luz PM, Fernandes F, Grinsztejn B, et al. Effectiveness of direct-acting agents for chronic hepatitis C treatment in South America: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2020;27(12):1396–407.
25. Ferreira VL, Pedrozo RC, Gois FR, Pontarolo R. Revisão sistemática da eficácia e da segurança das terapias livres de interferon para hepatite C crônica em pacientes coinfectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana. *Saúde debate*. 2017;41(115):1212–23.
26. Ferreira VL, Borba HHL, Wiens A, Pedroso MLA, Radunz VF de C, Ivantes CAP, et al. Effectiveness and tolerability of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C patients in a Southern state of Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2018 [cited 2021 May 15];22(3):186–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.04.003>.
27. Fernandes FF, Piedade J, Guimaraes L, Nunes EP, Chaves U, Goldenzon R V., et al. Effectiveness of direct-acting agents for hepatitis C and liver stiffness changing after sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(12):2187–95.
28. Im GY, Dieterich DT. Direct-acting antiviral agents in patients with hepatitis C cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;8(11).
29. Daniel KE, Saeian K, Rizvi S. Real-world experiences with direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C treatment. *J Viral Hepat*. 2020 [cited 2020 May 27];27(2):195–204. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jvh.13218>.

30. Lobato CM de O, Codes L, Silva GF, Souza AFM, Coelho HSM, Pedrosa MLA, et al. Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil. *Ann Hepatol*. 2019;18(6):849–54.
31. Castelo A, Brandão Mello CE, Teixeira R, Madruga JVR, Reuter T, Pereira LMMB, et al. Hepatitis C in the Brazilian public health care system: Burden of disease. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(4):329–37.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatites Virais: Monitoramento [Internet]. 2020 [cited 2020 May 29]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/hv/o-que-sao-hepatites/tratamento-para-hepatites-virais>
33. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin with or Without Peginterferon-Alfa in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients with Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology*. 2015 [cited 2021 May 15];149(6):1462–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.043>.
34. Li G, De Clercq E. Current therapy for chronic hepatitis C: The role of direct-acting antivirals. *Antiviral Res*. 2017 [cited 2021 May 15];142(December):83–122. Available from: https://www.researchgate.net/publication/314010822_Current_therapy_for_chronic_hepatitis_C_The_role_of_direct-acting_antivirals/link/5a25f8c30f7e9b71dd09d994/download.
35. Lontok E, Harrington P, Howe A, Kieffer T, Lennerstrand J, Lenz O, et al. Hepatitis C Virus Drug Resistance–Associated Substitutions: State of the Art Summary. *Hepatology*. 2015;Nov;62(5):1623-32.
36. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Mialhes P, et al. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV / Hepatitis C Virus – coinfecting Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results From the Prospective ANRS CO13 – HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016;63:763–70.
37. Holzmann I, Tovo C V., Minmé R, Leal MP, Kliemann MP, Ubirajara C, et al. Effectiveness of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in the Public Health System in Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2018 [cited 2021 May 15];22(4):317–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2018.06.004>.
38. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1993–2001.
39. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis*. 2016 [cited 2021 May 15];62:1489–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885650/pdf/ciw163.pdf>.

40. Hineostroza F, Huynh C, McDonald C, Mills A, Overton ET, Ramgopal M, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New Engl J Med*. 2015;373(8):714–25.
41. Malta F de M, de Medeiros-Filho JEM, de Azevedo RS, Gonçalves L, da Silva LC, Carrilho FJ, et al. Sequencing of E2 and NS5A regions of HCV genotype 3a in Brazilian patients with chronic hepatitis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105(1):92–8.
42. Malta F, Gaspareto KV, Lisboa-Neto G, Carrilho FJ, Mendes-Correa MC, Pinho JRR. Prevalence of naturally occurring NS5A resistance-associated substitutions in patients infected with hepatitis C virus subtype 1a, 1b, and 3a, co-infected or not with HIV in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–6.
43. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608–17.
44. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618–28.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Ampliação do tempo de tratamento HCV – Genótipo 3 com Cirrose, para 24 Semanas. Relatório de Recomendação. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016 [cited 2021 May 15]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_AmpliacaoHCV_Genotipo3comCirrose_final.pdf%0Ahttp://fi-admin.bvsalud.org/document/view/mgqd2

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho avaliou o resultado de tratamentos para hepatite C no Brasil, no período de 2015 a 2018, por meio de um estudo descritivo-analítico observacional individualizado, do tipo coorte histórica, que conseguiu obter dados das cinco regiões do Brasil, com abrangência de todas as Unidades Federativas do país.

Antes de 2015, os tratamentos com antivirais de ação direta (DAA) ainda eram uma novidade e não haviam sido incorporados pela Conitec ao SUS. Dessa forma, muitos pacientes que não tinham obtido a resposta virológica sustentada (RVS) em terapias anteriores aguardavam a incorporação das novas drogas ao SUS para a realização dos tratamentos.

No período analisado, cerca de 80.000 pacientes receberam tratamento para hepatite C no Brasil. Na ocasião, as pessoas que tiveram acesso aos medicamentos eram pacientes com fibrose avançada/cirrose ou com comorbidades diversas, os quais estão elencados em seções anteriores deste trabalho.

O levantamento dos dados demonstrou registros de cinco milhões de procedimentos ambulatoriais no SIA/SUS, incluindo 30.423 pacientes em tratamento para hepatite C, dos quais 19.100 estavam cadastrados na base de dados GAL, com exames laboratoriais relacionados ao HCV. Desses pacientes, 11.308 tiveram teste de carga viral realizado 12 semanas após o término do tratamento, permitindo a análise da RVS e confirmando a cura viral da hepatite C na maior parte dos pacientes avaliados. Desses 11.308 pacientes, 10.758 tiveram RVS e apenas 550 indivíduos continuaram apresentando qPCR-HCV detectável 12 semanas após o final do tratamento. A resposta positiva média com o uso de DAA variou de 95,0% a 95,9%, demonstrando que é possível obter bons resultados com terapias para hepatite C no sistema público de saúde. Como resultado, esta pesquisa pôde

ajudar a compreender a dinâmica de resposta à terapia para hepatite C na população brasileira.

A alta taxa de cura após a utilização dos esquemas terapêuticos considerados no presente estudo tem grande relevância por demonstrar que as políticas públicas desenvolvidas pelo Ministério da Saúde do Brasil, incluindo a incorporação de terapias que exigem grandes investimentos, têm proporcionado cura para milhares de pacientes com hepatite C, e aproximaram o país de conseguir eliminar a doença como problema de saúde pública, sendo que cerca de 140.000 pessoas já foram tratadas no SUS até o final de 2020.

Os resultados obtidos no estudo reforçam a escolha acertada da incorporação dos medicamentos no SUS e demonstram a importância de manter os programas de maior acesso ao diagnóstico e tratamento da hepatite C no Ministério da Saúde, que segue as normativas da OMS por meio da implementação do Plano para Eliminação da Hepatite C como problema de saúde pública no Brasil.

Dentre os 11.308 pacientes, também foram selecionados aqueles coinfectados com HIV, que somaram 1.516 indivíduos, dos quais 1.451 obtiveram a RVS, o que configurou uma taxa de 95,7% de resposta; com isso, o presente estudo coloca-se entre as pesquisas de maior magnitude sobre o tema realizadas na América do Sul. Ademais, foi possível evidenciar que os pacientes com hepatite C coinfectados com HIV também obtiveram excelente resposta aos tratamentos, semelhante à dos pacientes mono infectados.

Embora alguns estudos de avaliação do tratamento da hepatite C com DDA tenham sido realizados no Brasil, este estudo engloba dados representativos das cinco regiões do país, avaliando as taxas de RVS de mais de 10.000 pacientes que realizaram o tratamento completo e exames laboratoriais no âmbito do SUS, situando-se, portanto, entre os estudos de maior abrangência e magnitude da América Latina.

É muito importante para o Programa de Hepatites do Ministério da Saúde que seja realizada alguma forma de controle e monitoramento dos resultados de tratamento da hepatite C, pois, desde a incorporação dos novos antivirais e o início das atividades referentes ao Plano de Eliminação das Hepatites Virais, os resultados dos tratamentos têm sido demonstrados apenas por meio de pesquisas, como a relatada em nosso estudo e as realizadas regionalmente por outros pesquisadores, não havendo uma forma mais delineada de avaliar os resultados do tratamento para cada indivíduo. Existem muitos métodos, já conhecidos por outros programas, de efetuar esse controle, tais como os empregados pelos Programas de Hanseníase e Tuberculose, que utilizam o próprio Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) para o acompanhamento da cura dos pacientes que realizam o tratamento. Com dados semelhantes, o Programa de Hepatites Virais poderia se organizar de forma a ter dados de todos os pacientes tratados anualmente, o que iria facilitar o alcance dos objetivos e metas de eliminação da hepatite C até o ano de 2030.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL (AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES/THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA). Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. **Hepatology**, [S. l.], v. 62, n. 3, p. 932-54, set. 2015.

AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL (AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES/THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA). **Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C** [Website], 2020. Disponível em: <http://hcvguidelines.org/>. Acesso em: 15 maio 2021.

AASLD/IDSA (AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES/THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA). **Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C**. [S. l.]: AASLD/IDSA, 2016. p. 1–234.

ABDELRAHMAN, T. *et al.* Next-Generation Sequencing Sheds Light on the Natural History of Hepatitis C Infection in Patients Who Fail Treatment. **Hepatology**, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 88-97, jan. 2015.

ADINOLFI, L. E. *et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. **Hepatology**, [S. l.], v. 33, n. 6, p. 1358-1364, 2001.

AGHEMO, A.; COLOMBO, M. Treatment of patients with dual hepatitis B and C: a step in the right direction. **Gut**, [S. l.], v. 63, n. 3, p. 380-1, 1 mar. 2014.

ANTONELLO, V. S. *et al.* HAART and liver: is it safe? **J. Infect. Dev. Ctries.**, [S. l.], v. 8, n. 11, p. 1444-1450, 2014.

ARASE, Y. *et al.* Effect of Type 2 Diabetes on Risk for Malignancies Includes Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, [S. l.], v. 57, n. 3, p. 964-73, mar. 2013.

ASHBY, D. **Practical statistics for medical research**. London: Douglas G. Altman, Chapman and Hall, 1991.

BACKUS, L. I. *et al.* A Sustained Virologic Response Reduces Risk of All-Cause Mortality in Patients With Hepatitis C. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [S. l.], v. 9, n. 6, p. 509-516.e1, 2011.

- BARTENSCHLAGER, R.; LOHMANN, V.; PENIN, F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. **Nature Publishing Group**, [S. l.], v. 11, n. 7, p. 482-496, 2013.
- BARTH, H.; LIANG, T. J.; BAUMERT, T. F. Hepatitis C virus entry: Molecular biology and clinical implications. **Hepatology**, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 527-535, 2006.
- BAUMERT, T. F. *et al.* Hepatitis C Virus Structural Proteins Assemble into Viruslike Particles in Insect Cells. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 72, n. 5, p. 3827-36, maio 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9557666/>. Acesso em: 23 jan. 2019.
- BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. **Hepatology**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 289-93, ago. 1996.
- BENZAKEN, A. *et al.* Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. **Journal of Hepatology**, [S. l.], v. 68, p. S193, 1 abr. 2018.
- BENZAKEN, A. S. *et al.* Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 23, n. 3, p. 182-190, 2019.
- BLIGHT, K. J.; KOLYKHALOV, A. A.; RICE, C. M. Efficient Initiation of HCV RNA Replication in Cell Culture. **Science**, [S. l.], v. 290, n. 5498, p. 1972-4, 8 dez. 2000. Disponível em: www.sciencemag.org. Acesso em: 23 jan. 2019.
- BORGIA, S. M.; HEDSKOG, C.; PARHY, B. *et al.* Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. **J. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 218, p. 1722-29, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS, DEMAS e Hospital Albert Einstein promovem Workshop VinculaSUS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <http://datasus1.saude.gov.br/noticias/atualizacoes/1167-datasus-demas-e-hospital-albert-einstein-promovem-workshop-vinculasus>. Acesso em: 8 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento do tratamento das Hepatites Virais**. [Internet], 2021. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/hv/monitoramento>. Acesso em: 29 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa Nº 13/COVIG/CGVP/DIAHV/SVS/MS, de 31 de outubro de 2019**. Atualização da Nota Informativa nº 13/2019, que dispõe acerca dos medicamentos disponibilizados para o tratamento da Hepatite C no SUS, considerando o critério de custo-minimização. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-132019-covigcgvpdiahvsvsms>. Acesso em: 15 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/plano-para-eliminacao-da-hepatite-c-no-brasil>. Acesso em: 15 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015b. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_hepatite_co_coinfeccoes.pdf. Acesso em: 9 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019c. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>. Acesso em: 15 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções: genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Suplemento 2**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/14/pcdt-hepatite-c-suplemento-2013.pdf>. Acesso em: 15 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019d.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório de Recomendação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015c. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT-HepatiteC-CP.pdf. Acesso em: 15 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório de Recomendação do Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e Coinfecções**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017c. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2017/Relatorio_PCDT_HepatiteCeCoinfecoes_CP11_2017.pdf. Acesso em: 15 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório de Recomendação de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_ViekiraPak_HepatiteC_Recomendacao.pdf. Acesso em: 15 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **50 mil pessoas por ano devem receber tratamento contra a hepatite C no Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 22 jul. 2019e. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45603-50-mil-pessoas-por-ano-devem-receber-tratamento-contr-a-hepatite-c-no-brasil>. Acesso em: 16 maio 2021.

BRUNO, S. *et al.* Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. **Journal of Hepatology**, [S. l.], v. 64, n. 6, p. 1217-1223, 1 jun. 2016.

BUKH, J.; PURCELL, R. H.; MILLER, R. H. At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, [S. l.], v. 90, n. 17, p. 8234-8238, 1993.

- CAMPIOTTO, S. *et al.* HCV genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 1, p. 41-49, 2005.
- CARITHERS, R. L. JR.; EMERSON, S. S. Therapy of Hepatitis C: Meta-analysis of Interferon Alfa-2b Trials. **Hepatology**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 83-88, 1997.
- CARVALHO, G. A saúde pública no Brasil. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 27, n. 78, p. 7-26, 2013.
- CASTELO, A. *et al.* Hepatitis C in the Brazilian public health care system: Burden of disease. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S. l.], v. 55, n. 4, p. 329-337, 2018.
- CASTÉRA, L. *et al.* Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. **Gut**, [S. l.], v. 52, n. 2, p. 288-292, 2003.
- CASTÉRA, L. *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 128, n. 2, p. 343-350, 2005.
- CHAVES, G. C.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; OLIVEIRA, M. A. Compras públicas de medicamentos para hepatite C no Brasil no período de 2005 a 2015. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 2527-2538, 2017.
- CHOO, Q. L. *et al.* Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus (non-A, non-B hepatitis/RNA sequence/polyprotein/peptidases/Flaviviridae). **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, [S. l.], v. 88, p. 2451-2455, mar. 1991.
Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC51250/pdf/pnas01056-0425.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.
- CHOO, Q. L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, New York, v. 244, n. 4902, p. 359-62, 1989.
- CHOU, R. *et al.* Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: A systematic review. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 158, n. 2, p. 114-123, 2013.
- CHOUKHI, A. L. *et al.* Involvement of Endoplasmic Reticulum Chaperones in the Folding of Hepatitis C Virus Glycoproteins. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 72, n. 5, p. 3851-3858, maio 1998. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC109609/pdf/jv003851.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

COREY, K. E. *et al.* Early Treatment Improves Outcomes in Acute Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis. **J. Viral. Hepat.**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 201-207, 2010.

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

DARNELL, A. *et al.* Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US. **Radiology**, [S. l.], v. 275, n. 3, p. 698-707, 2015.

DATZ, C. *et al.* The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre. **Gut**, [S. l.], v. 44, n. 4, p. 563-567, 1999.

DE ALMEIDA, P. R. L. Acute hepatitis C treatment. **Annals of Hepatology**, [S. l.], v. 9, n. Supplem1, p. 107-111, 2010.

DEUFFIC-BURBAN, S.; POYNARD, T.; VALLERON, A.-J. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. **Journal of Viral Hepatitis**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 114-22, 2002.

DONATO, F.; BOFFETTA, P.; PUOTI, M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 75, n. 3, p. 347-354, 1998.

EACS (EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY). **EACS Guidelines 2017**. [S. l.]: EACS, 2017. Disponível em: https://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf. Acesso em: 16 maio 2021.

EASL (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, [S. l.], v. 60, n. 2, p. 392-420, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.023>. Acesso em: 16 maio 2021.

EASL (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. **Journal of Hepatology**, [S. l.], v. 66, n. 1, p. 153-194, jun. 2017.

EGYPT. Ministry of Health and Population. El-Zanaty and Associates. ICF International. **International Egypt health issues survey 2015**. Cairo and Rockville, MA: Ministry of Health and Population and ICF International, 2015.

EL-ZANATY, F.; WAY, A. **Egypt demographic and health survey 2008**. Cairo: Ministry of Health, El-Zanaty and Associates, and Macro International, 2009.

FAUQUET, C. M. *et al.* **Virus Taxonomy**: 8th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Amsterdam: Elsevier, 2005.

FEINSTONE, S. M. *et al.* Transfusion-Associated Hepatitis Not Due to Viral Hepatitis Type A or B. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 292, n. 15, p. 767-770, 1975.

FREITAS, S. Z. *et al.* Coinfecção HIV e HCV: Prevalência, fatores associados e caracterização dos genótipos na Região Centro-Oeste do Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 517-524, 2014.

FRIEBE, P. *et al.* Sequences in the 5 Nontranslated Region of Hepatitis C Virus Required for RNA Replication. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 75, n. 24, p. 12047-12057, 2001.

FRIEBE, P. *et al.* Kissing-Loop Interaction in the 3' End of the Hepatitis C Virus Genome Essential for RNA Replication. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 79, n. 1, p. 380-392, 2005.

FRIEDRICH-RUST, M. *et al.* Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. **Journal of Viral Hepatitis**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. e212-9, 2012.

GIANNINI, E.; TESTA, R. Noninvasive Diagnosis of Fibrosis: The Truth Is Rarely Pure and Never Simple. **Hepatology**, [S. l.], v. 38, n. 5, p. 1312-3, nov. 2003.

GOMES, L. O. *et al.* Hepatitis C in Brazil: lessons learned with boceprevir and telaprevir. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v. 60, p. e29, 2018.

GONZALEZ, S. A.; TALAL, A. H. Hepatitis C Virus in Human Immunodeficiency Virus – Infected Individuals: An Emerging Comorbidity with Significant Implications. **Liver**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 149-166, 2003.

GOSERT, R. *et al.* Identification of the Hepatitis C Virus RNA Replication Complex in Huh-7 Cells Harboring Subgenomic Replicons. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 77, n. 9, p. 5487-5492, 2003.

GRAHAM, C. S. *et al.* Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Course of Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 562-569, 2001.

GREBELY, J.; MATTHEWS, G. V.; DORE, G. J. Treatment of acute HCV infection. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.**, [S. l.], v. 8, p. 265, mar. 2011.

HALFON, P.; BOURLIÈRE, M.; PÉNARANDA, G. *et al.* Real-Time PCR Assays for Hepatitis C Virus (HCV) RNA Quantitation Are Adequate for Clinical Management of Patients with Chronic HCV Infection. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 44, n. 7, p. 2507-2511, jul. 2006.

HANAFIAH, K. M.; GROEGER, J.; FLAXMAN, A. D. *et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, [S. l.], v. 57, n. 4, p. 1333-1342, 2013.

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

HEFFERNAN, A. *et al.* Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. **The Lancet**, [S. l.], v. 393, n. 10178, p. 1319-1329, 2019.

HILL, A. *et al.* Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C. **Journal of Virus Eradication**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 28-31, 2016.

HOFER, H. *et al.* Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. **Hepatology**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 60-64, jan. 2003.

HONDA, M. *et al.* A Phylogenetically Conserved Stem-Loop Structure at the 5' Border of the Internal Ribosome Entry Site of Hepatitis C Virus Is Required for Cap-Independent Viral Translation. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 73, n. 2, p. 1165-1174, fev. 1999. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/jvi/73/2/1165.full.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

HOUGHTON, M. Discovery of the hepatitis C virus. **Liver International**, [S. l.], v. 29, n. Suppl. 1, p. 82-88, 2009.

ISHAK, K.; BAPTISTA, A.; BIANCHI, L. *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. **Journal of Hepatology**, [S. l.], v. 22, p. 696-699, 1995.

IYENGAR, S. *et al.* Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis. **PLoS Medicine**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. 1-22, 2016.

JACOBSON, I. M.; LIM, J. K.; FRIED, M. W. American Gastroenterological Association Institute Clinical Practice Update—Expert Review: Care of Patients Who Have Achieved a Sustained Virologic Response After Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 152, n. 6, p. 1578-1587, 2017.

JAECKEL, E. *et al.* Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 345, n. 20, p. 1452-1457, nov. 2001.

KENNY-WALSH, E. Clinical Outcomes after Hepatitis C Infection from Contaminated Anti-D Immune Globulin. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 340, n. 16, p. 1228-1233, 1999.

LE CALVEZ, S. *et al.* The Predictive Value of Fibrotest vs. APRI for the Diagnosis of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, [S. l.], v. 39, n. 3, p. 862-3, mar. 2004.

LINGALA, S, GHANY, M. G. Natural History of Hepatitis C. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, [S. l.], v. 44, n. 4, p. 717-34, dez. 2015.

LOHMANN, V.; KORNER, F.; KOCH, J.O. *et al.* Replication of Subgenomic Hepatitis C Virus RNAs in a Hepatoma Cell Line. **Science**, [S. l.], v. 285, p. 110-113, 1999.

LUBAN, J. Cyclophilin A, TRIM5, and Resistance to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 81, n. 3, p. 1054-1061, 2007.

LUPSOR, M. *et al.* Non-Invasive Evaluation of Liver Steatosis, Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Infected Patients Using Unidimensional Transient Elastography (Fibroscan®). In: TAGAYA, N. (ed.). **Liver Biopsy: Indications, Procedures, Results**. London: IntechOpen, 2012.

MAGIORKINIS, G. *et al.* The Global Spread of Hepatitis C Virus 1a and 1b: A Phylodynamic and Phylogeographic Analysis. **PLoS Medicine**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. e1000198, 15 dez. 2009.

MANDELL, G.; BENNETT, J.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. [S. l.]: Elsevier, 2009.

MARCHESINI, A. M. *et al.* Hepatitis B and C among injecting drug users living with HIV in São Paulo, Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, supl. 2, p. 57-63, 2007.

MCLAUCHLAN, J. *et al.* Intramembrane proteolysis promotes trafficking of hepatitis C virus core protein to lipid droplets. **The Embo Journal**, [S. l.], v. 21, n. 15, p. 3980-3988, 2002.

MCOMISH, F. *et al.* Geographical Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Blood Donors : an International Collaborative Survey. **J. Clin. Microbiol.**, [S. l.], v. 32, n. 4, p. 884-892, abr. 1994.

MESSINA, J. P. *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 77-87, 2015.

MOHD HANAFIAH, K. *et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, [S. I.], v. 57, n. 4, p. 1333-1342, 2013.

MORIKAWA, H. Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis. *In*: TAGAYA, N. (ed.). **Liver Biopsy: Indications, Procedures, Results**. London: IntechOpen, 2012.

MOROZOV, V. A.; LAGAYE, S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. **World Journal of Hepatology**, [S. I.], v. 10, n. 2, p. 186-212, 2018.

MURRAY, C. J. L. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, [S. I.], v. 385, n. 385, p. 117-171, 2015.

NAINAN, O. V. *et al.* Hepatitis C Virus Genotypes and Viral Concentrations in participants of a general population survey in the United States. **Gastroenterology**, [S. I.], v. 131, n. 2, p. 478-84, ago. 2006.

NEGRO, F. Steatosis and insulin resistance in response to treatment of chronic hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, [S. I.], v. 19, suppl. 1, p. 42-47, 2012.

NGUYEN, M. H.; KEEFFE, E. B. Prevalence and Treatment of Hepatitis C Virus Genotypes 4, 5, and 6. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, [S. I.], v. 3, n. 10, Suppl. 2, p. 97-101, out. 2005.

OPERSKALSKI, E. A.; KOVACS, A. HIV/HCV co-infection: Pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. **Current HIV/AIDS Reports**, [S. I.], v. 8, n. 1, p. 12-22, 2011.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Principles of biostatistics**. 2. ed. Belmont, CA: Brooks/Cole Cengage Learning, 2000.

PALELLA, F. J.; DELANEY, K. M.; MOORMAN, A. C. *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **The New England Journal of Medicine**, [S. I.], v. 338, n. 13, p. 853-860, 1998.

PALUMBO, E. Treatment for chronic hepatitis C in children: a review. **Am. J. Ther.**, [S. I.], v. 16, n. 5, p. 446-50, 2009.

PARSHALL, M. B. Unpacking the 2 X 2 table. **Hear Lung**, [S. I.], v. 42, p. 221-6, 2013.

PAWLLOTSKY, J.-M. *et al.* EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. **Journal of Hepatology**, [S. I.], v. 69, n. 2, p. 461-511, ago. 2018.

PENIN, F. *et al.* Structure and function of the membrane anchor domain of hepatitis C virus nonstructural protein 5A. **Journal of Biological Chemistry**, [S. I.], v. 279, n. 39, p. 40835-40843, 2004.

PLACKETT, R. L. Karl Pearson and the Chi-Squared Test. **International Statistical Review**, [S. I.], v. 51, n. 1, p. 59-72, 1983.

PLATT, L.; EASTERBROOK, P.; GOWER, E. *et al.* Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect. Dis.**, [S. I.], v. 16, p. 797-808, 2016.

POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. **Lancet Gastroenterol. Hepatol.**, [S. I.], v. 2, p. 161-76, 2017.

POORDAD, F. *et al.* Ombitasvir/Paritaprevir/r, Dasabuvir, and Sofosbuvir Treatment of Patients With HCV Genotype 1-Infection Who Failed a Prior Course of DAA Therapy: The QUARTZ-I Study....95-100% SVR. *In: THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER.* Barcelona, 13-17 abr. 2016. **Annals [...]**. Barcelona: EASL, 2016.

POYNARD, T. *et al.* Randomised trial of interferon 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. **Lancet**, [S. I.], v. 352, n. 9138, p. 1426-32, 31 out. 1998.

POYNARD, T. *et al.* Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. **Seminars in liver disease**, [S. I.], v. 20, n. 1, p. 47-55, 2000.

POYNARD, T. *et al.* Interferon for acute hepatitis C. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. I.], n. 1, p. CD000369, 2002.

POYNARD, T. *et al.* Viral hepatitis C. **Lancet**, [S. I.], v. 362, p. 2095-2100, 2003.

RAHMAN, A.; MITCHELL, D. Odds ratios should be avoided when events are common. **BMJ**, [S. I.], v. 317, n. 7172, p. 1595, 1998.

RAZAVI, H.; WAKED, I.; SARRAZIN, C. *et al.* The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. **Journal of Viral Hepatitis**, [S. I.], v. 21, n. 1, p. 34-59, 2014.

REICHE, E. M. V *et al.* Epidemiological, immunological and virological characteristics, and disease progression of HIV-1/HCV-co-infected patients from a southern Brazilian population. **International Journal of Molecular Medicine**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 387-395, 2008.

ROCKSTROH, J. K. *et al.* Ledipasvir/Sofosbuvir for 6 Weeks in HIV-Infected Patients With Acute HCV Infection. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS. Boston, 22-25 fev. 2016. **Annals [...]**. Boston: CROI, 2016. Disponível em: <http://www.croiconference.org/sessions/ledipasvirsofosbuvir-6-weeks-hiv-infected-patients-acute-hcv-infection>. Acesso em: 16 maio 2021.

SANTOS, E. O. DOS *et al.* Ocorrência e fatores de risco para co-infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em pacientes com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em Maceió, Brasil. **Rev. Paraense de Medicina**, Belém, v. 22, p. 21-27, 2008.

SCHEEL, T. K. H.; RICE, C. M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 19, n. 7, p. 837-849, 2013.

SEPKOWITZ, K. A. AIDS: The first 20 years. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 344, n. 23, p. 1764-1772, 2001.

SHAFRAN, S. D. HIV Coinfected Have Similar SVR Rates as HCV Monoinfected with DAAs: It's Time to End Segregation and Integrate HIV Patients into HCV Trials. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 61, n. 7, p. 1127-1134, 2015.

SHARMA, S. A.; FELD, J. J. Acute Hepatitis C: Management in the Rapidly Evolving World of HCV. **Curr. Gastroenterol. Rep.**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 371, fev. 2014.

SHI, S. T.; LAI, M. M. C. Hepatitis C viral RNA: challenges and promises. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [S. l.], v. 58, n. 2001, p. 1276-1295, 2001.

SIMMONDS, P. *et al.* Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. **Journal of General Virology**, [S. l.], v. 74, p. 2391-2399, maio 1993.

SIMMONDS, P. *et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, [S. l.], v. 42, n. 4, p. 962-973, 2005.

SMITH, D. B. *et al.* Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. **Hepatology**, [S. l.], v. 59, n. 1, p. 318-327, jan. 2014.

SPEARMAN, C. W. *et al.* Hepatitis C. **Lancet**, [S. I.], v. 394, n. 10207, p. 1451-1466, 2019.

THE R FOUNDATION. **The R Project for Statistical Computing**. Viena, Austria: The R Foundation, 2015. Disponível em: <https://www.r-project.org/>. Acesso em: 18 maio 2021.

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**, [S. I.], v. 48, n. 2, p. 418-431, 2008.

THOMAS, D. L. *et al.* The Natural History of Hepatitis C Virus Infection Host, Viral, and Environmental Factors. **JAMA**, [S. I.], v. 284, n. 4, p. 1-7, 2000.

TONG, M. J. *et al.* Clinical Outcomes after Transfusion-Associated Hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, [S. I.], v. 332, n. 22, p. 1463-1466, 1995.

TSAI, J. *et al.* Independent and additive effect modification of hepatitis C and B viruses infection on the development of chronic hepatitis. **Journal of Hepatology**, [S. I.], v. 24, n. 3, p. 271-276, mar. 1996.

VAN DER MEER, A. J. *et al.* Association Between Sustained Virological and Advanced Hepatic Fibrosis. **Journal of American Medical Association**, [S. I.], v. 308, n. 24, p. 2584-2593, 2012.

VERUCCHI, G. *et al.* Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Coinfection: Epidemiology, Natural History, Therapeutic Options and Clinical Management. **Infection**, [S. I.], v. 32, n. 1, p. 33-46, 2004.

WAI, C. T. *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, [S. I.], v. 38, n. 2, p. 518-526, 1 ago. 2003.

WANDELER, G.; SCHLAURI, M.; JAQUIER, M. E. *et al.* Incident Hepatitis C Virus Infections in the Swiss HIV Cohort Study: Changes in Treatment Uptake and Outcomes Between 1991 and 2013. **Open Forum Infect. Dis.**, [S. I.], v. 2, n. 1, p. ofv026p, 25 mar. 2015.

WATANABE, H. *et al.* Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A population-based cohort study. **Journal of Medical Virology**, [S. I.], v. 71, n. 1, p. 56-61, 2003.

WEDEMEYER, H. *et al.* Whom? When? How? Another Piece of Evidence for Early Treatment of Acute Hepatitis C. **Hepatology**, [S. I.], v. 39, n. 5, p. 1201-1203, 2004.

WEISS, W. A.; FRIEDBERG, E. C. Normal yeast tRNACAGGIn can suppress amber codons and is encoded by an essential gene. **J. Mol. Biol.**, [S. l.], v. 192, n. 4, p. 725-35, 1986.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, [S. l.], v. 61, n. 1, p. S58-S68, 1 nov. 2014.

WIESE, M. *et al.* Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: A 20-year multicenter study. **Hepatology**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 91-96, 2000.

WINKLER, R. L. Bayesian models for forecasting future security prices. **Journal of Financial and Quantitative Analysis**, Cambridge, v. 8, n. 3, p. 387-405, 1973.

WINKLER, R. L.; BARRY, C. B. A bayesian model for portfolio selection and revision. **The Journal of Finance**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 179-192, 1975.

WOLF, D.; GOFF, S. P. Host Restriction Factors Blocking Retroviral Replication. **Ann. Rev. Genet.**, [S. l.], v. 42, p. 143-163, 2008.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021**: Towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO, jun. 2016a. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 16 maio 2021.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Global Hepatitis Report, 2017**. Geneva: WHO, 2017a. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 27 mar. 2018.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection**. Geneva: WHO, abr. 2016b. Disponível em: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Acesso em: 16 maio 2021.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **WHO endorses direct-acting antivirals for treatment of hepatitis C**. Geneva: WHO, 25 jul. 2017b. Disponível em: <https://www.who.int/hepatitis/news-events/direct-acting-antiviral-cure-hepatitis-c/en/>. Acesso em: 16 maio 2021.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). WHO/Europe. **Hepatitis Data and statistics**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/data-and-statistics>. Acesso em: 15 maio. 2021.

XIMENES, R. A. DE A. *et al.* Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 9, p. 1693-1704, set. 2010.

YI, Q.; WANG, P. P.; KRAHN, M. Improving the accuracy of long-term prognostic estimates in hepatitis C virus infection. **Journal of Viral Hepatitis**, [S. l.], v.11, n. 2, p. 166-74, 2004.

YOUNG, J. *et al.* The effectiveness of daclatasvir based therapy in European patients with chronic hepatitis C and advanced liver disease. **BMC Infectious Diseases**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 45, 7 jan. 2017.

APÊNDICE A. Cópia da primeira página do Artigo 1 publicado

BRAZ J INFECT DIS 2021;25(xx):101573



The Brazilian Journal of
INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid



Original article

A real-life study of the positive response to DAA-based therapies for hepatitis C in Brazil



Simone Monzani Vivaldini ^{a,b,*}, Rachel Abraão Ribeiro ^a,
Gláucio Mosimann Júnior ^a, Karen Cristine Tonini ^a,
Gerson Fernando Mendes Pereira ^a, Wildo Navegantes de Araújo ^{b,c,d}

^a Ministry of Health, Secretariat for Health Surveillance, Department of Chronic Conditions Diseases and Other Sexually Transmitted Infections, Brasília, DF, Brazil

^b University of Brasília (UnB), Faculty of Medicine, Center for Tropical Medicine, Brasília, DF, Brazil

^c National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment, Porto Alegre, RS, Brazil

^d University of Brasília (UnB), Faculty of Ceilândia, Brasília, DF, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 November 2020

Accepted 10 February 2021

Keywords:

Hepatitis C

Treatment

Direct-acting antivirals

Health policy

ABSTRACT

A retrospective cohort of 11,308 chronic hepatitis C infected patients treated with regimens that included Sofosbuvir (SOF), Daclatasvir (DCV), Simeprevir (SMV), or an association of Ombitasvir, Veruprevir/Ritonavir and Dasabuvir (3D) with or without Ribavirin (RBV) were assessed for sustained virologic response (SVR) or viral cure after a 12-week treatment. Logistic regression analyses were used to identify factors independently associated with positive response to direct-acting antivirals (DAA)-based therapies.

Overall 57.1% were male; 48.3% self-identified as white; 78.3% were over 50 years old; 44.1% were from the Southeast region; 47.7% had genotype 1b; and 84.5% were treated for 12 weeks. The SVR rates with DAAs ranged from 87% to 100%. Genotypes 1 and 4 had higher SVR rates (96.3–100%), and genotypes 2 and 3 had SVR of 90.6–92.2%, respectively. Treatment durations of 12 and 24 weeks were associated with an average SVR of 95.0% and 95.9%, respectively. Females were half as likely (OR 0.5; 95% CI 0.4–0.6) to have a negative response to therapy compared to males, and those with genotypes 2 and 3 were one and half fold more likely (OR 1.5–2.2; 95% CI 0.7–2.9; 1.2–3.6 and OR 2.7–2.8; 95% CI 2.0–3.8, respectively) to not have SVR compared to genotype 1. Patients in the age-range of 50–69 years old were 1.2-fold (OR 1.2; 95% CI 0.7–1.9) more likely to not have SVR compared to other age groups, although not statistically significant.

* Corresponding author at: Ministry of Health, Secretariat for Health Surveillance, Department of Chronic Conditions Diseases and other Sexually Transmitted Infections, Brasília, DF, Brazil.

E-mail address: simonevivaldini@gmail.com (S.M. Vivaldini).

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101573>

1413-8670/© 2021 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Brazilian Society of Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ANEXO A. Parecer CEP

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Monitoramento do tratamento de pacientes com hepatite C crônica em uso de antivirais de ação direta no Brasil.

Pesquisador: SIMONE MONZANI VIVALDINI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 91375917.0.0000.5558

Instituição Proponente: Núcleo de Medicina Tropical

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.872.543

Apresentação do Projeto:

Trata-se de re-submissão, para prestação de esclarecimentos quanto a custódia de dados e correção ao cronograma, de projeto de estudo de coorte, histórico e prospectivo, para determinar a eficácia dos esquemas terapêuticos em uso no SUS para cura virológica da hepatite C.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário é determinar, com um critério de cura de 90%, o sucesso do esquema de antivirais de ação direta contra o HCV em pacientes do Sistema Único de Saúde.

Os objetivos secundários são determinar o perfil epidemiológico e clínico dos portadores de hepatite C e identificar fatores associados à cura ou falência da terapia; medir a taxa de sobrevivência dos pacientes tratados; e identificar variações genotípicas associadas à resistência do vírus aos antivirais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo permitirá aferir a eficácia do esquema terapêutico em uso no Brasil. Por meio da identificação de fatores associados à falência do tratamento, e de alterações genotípicas associadas à resistência aos antivirais, será possível embasar mudanças nas políticas públicas associadas ao manejo da doença.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.872.543

Quanto aos riscos, os autores declaram que será necessário usar bases de dados nominais durante a etapa de criação do banco de dados a partir das diferentes plataformas que serão combinadas. Contudo, os autores salientam que essa etapa será conduzida nas dependências do ministério da saúde e que a anonimização dos dados se dará imediatamente após o relacionamento cruzado das bases de dados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é meritória e o desenho experimental não suscita questionamentos de natureza ética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores justificaram adequadamente a não-inclusão do TCLE. A documentação acessória foi fornecida.

Recomendações:

Os esclarecimentos sobre a custódia e anonimização dos dados foram prestados adequadamente, e o cronograma foi atualizados conforme pedido. Sem outras recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Salvo melhor juízo deste comitê, pronuncio-me pelo deferimento do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na 6ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2018. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado.

De acordo com a Resolução 466/2012-CONEP/CNS, itens X.1. - 3.b. e XI. -2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa para o CEP -FM, através de Notificações submetidas pela Plataforma Brasil, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_954321.pdf	07/08/2018 14:24:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_08_2018.docx	03/08/2018 15:44:04	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
Folha de Rosto	FRosto.pdf	03/08/2018 15:41:25	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.872.543

Outros	CUR_simone.pdf	03/08/2018 15:34:21	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
Outros	CUR_WidoNav.pdf	03/08/2018 15:34:01	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
Outros	CResp_Bc_anonimo.pdf	03/08/2018 15:30:55	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
Cronograma	CronoAt_.pdf	03/08/2018 15:29:44	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaResp0705.pdf	07/05/2018 11:42:08	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
Outros	cartaprojeto.pdf	02/03/2018 16:40:23	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Dsimone.pdf	02/03/2018 16:36:59	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Dunb.pdf	02/03/2018 16:36:48	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Dministerio.pdf	02/03/2018 16:36:27	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/03/2018 15:49:47	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	27/10/2017 17:03:43	SIMONE MONZANI VIVALDINI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 04 de Setembro de 2018

Assinado por:

Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br

ANEXO B. Guia VinculaSUS

Guia de informações

Vincula SUS

Ministério da Saúde

Ministro

Ricardo José Magalhães Barros

Secretário-Executivo

Antônio Carlos Figueiredo Nardi

Departamento de Informática do SUS - DATASUS

Diretor

Marcelo Narvaes Fiadeiro

Coordenador-Geral de Análise e Manutenção de Sistemas

José Eduardo Mendonça Júnior

Departamento de Monitoramento e Avaliação do SUS - DEMAS

Paulo Eduardo Sella

Coordenação Geral de Monitoramento e Avaliação

Afonso Teixeira dos Reis

Divisão de Análise e Administração Estratégica de Dados

Núbia Moreira dos Santos

Núcleo Técnico do Cartão Nacional de Saúde

Sérgio Araújo Correia Lima

Júlio César de Araújo

Equipe técnica de elaboração

Juliano André Pierobom de Ávila

Pedro Moreira Lauro

Jarbas J. Ferreira de Lima

Carlos Moacir Leite

Luiz Paulo Ribeiro

João Victor Oliveira Ribeiro

Colaboradores

Augusto Afonso Guerra Júnior (UFMG)

Ramon Gonçalves Pereira (UFMG)

Leonardo Vinícius da Silva (UFMG)

Tomas Schweizer (UFMG)

Márcia Elizabeth Marinho da Silva (DATASUS/MS)

Claudia Medina Coeli (UFRJ)

Rejane Sobrino Pinheiro (UFRJ)

Elaborado por:

Ministério da Saúde - MS

Departamento de Informática do SUS – DATASUS

Divisão de Análise e Administração Estratégica de Dados – DAAED

Histórico de revisões

Data	Versão	Descrição	Autor
13/02/2015	1.0	Elaboração do documento	Juliano André Pierobom de Ávila
13/02/2015	1.1	Inclusão do item 2 na tabela do tópico 6 – Resultados	Luís Antônio Pereira da Silva
14/05/2015	1.2	Inclusão do item Metodologia	Juliano André Pierobom de Ávila
31/08/2015	1.3	Inclusão do processo e atualização das regras de negócio do documento	Bruno Guimarães
21/09/2015	1.4	Revisão e inclusão das estatísticas de processamento	Juliano André Pierobom de Ávila
21/01/2016	1.5	Inclusão das regras de deduplicação	Bruno Guimarães
15/02/2016	1.6	Consolidação das informações do documento de arquitetura no guia.	Bruno Guimarães
16/02/2016	1.7	Ajuste do guia em conformidade com a validação.	Bruno Guimarães
07/03/2016	1.8	Revisão	Márcia Elizabeth Marinho da Silva
14/03/2016	1.9	Revisão	Juliano André Pierobom de Ávila
15/06/2016	1.10	Revisão	Pedro Moreira Lauro
17/06/2016	1.11	Revisão e inclusão participantes do projeto	Núbia Moreira dos Santos

1	INTRODUÇÃO.....	0
2	PROCESSO DE NEGÓCIO	1
3	SOLUÇÃO	2
3.1.	OBJETIVOS	2
3.1.1.	OBJETIVOS GERAIS	2
3.1.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
4	1ª ETAPA: LIMPEZA E PADRONIZAÇÃO DOS DADOS	3
4.1.	ARQUITETURA DA SOLUÇÃO	3
4.1.1.	TECNOLOGIA ADOTADA.....	3
4.2.	METODOLOGIA	4
4.2.1.	ESTRUTURA DE DADOS	4
4.2.2.	TRATAMENTO DOS DADOS	6
4.2.2.1.	Campos NOMES	7
4.2.2.2.	SEXO	10
4.2.2.3.	DATA DE NASCIMENTO	11
4.2.2.4.	MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA	11
4.2.2.5.	CEP.....	12
4.2.2.6.	CPF.....	13
4.2.2.7.	CNS	14
4.2.2.8.	VALIDAÇÃO DE NOMES.....	15
4.3.	RESULTADOS	15
5	2ª ETAPA: DEDUPLICAÇÃO DOS DADOS	16
5.1.	ARQUITETURA DA SOLUÇÃO	16
5.1.1.	TECNOLOGIA ADOTADA.....	16
5.2.	METODOLOGIA	17
5.3.	ALGORITMOS E PESOS	19
5.4.	RESULTADOS	20
6	GLOSSÁRIO.....	20
7	ANEXO	23
7.1.	ALGORITMOS UTILIZADOS	23

1 INTRODUÇÃO

Há uma grande demanda por informações relacionadas à saúde pública por parte das Instituições de Ensino Superior e instituições de pesquisa em geral, estes agentes organizam e fomentam as pesquisas em dados do SUS. Tais projetos de pesquisa são de grande importância para o aperfeiçoamento de programas de saúde e definição de políticas públicas com objetivo de aprimorar os atendimentos em saúde por estabelecimentos públicos e privados e mapear a efetividade das iniciativas em saúde.

Diante desta necessidade, o Ministério da Saúde (MS) busca atender às instituições compartilhando informações e dados da saúde, buscando disponibilizá-los de forma padronizada e com qualidade, porém, sem comprometer o sigilo dos dados e a intimidade e a privacidade dos pacientes. Para este fim, o MS precisa identificar os registros de pacientes nos vários sistemas de informação sob sua gestão e vinculá-los como registros únicos para melhor mapear e compreender os agravos e eventos de saúde.

A necessidade de vinculação de dados de indivíduos registrados nos distintos sistemas de informação do SUS foi tema de dois seminários que contaram com a presença de gestores de serviços, técnicos do Ministério, pesquisadores e usuários das bases de dados. Nestas oportunidades, foi possível conhecer experiências nacionais e internacionais de vinculação de dados e discutir os rumos adequados para o contexto brasileiro. O primeiro seminário foi realizado em 2010 no Instituto Nacional de Cardiologia, promovido pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e outras instituições. Em 2014, o segundo seminário foi promovido pelo DATASUS e gerou como documento final a “Carta Novo Mundo”, que propôs, entre suas conclusões que o DATASUS assumisse um papel protagonista na condução de um serviço permanente de vinculação de dados entre os sistemas de informação do SUS.

Este documento tem o propósito de apresentar a descrição do processo de vinculação, enfatizando os aspectos técnicos da solução implementada no âmbito do DATASUS/MS. Regras de governança e outros aspectos administrativos serão objeto de outros documentos do serviço de vinculação de dados, denominado VINCULASUS.

2 PROCESSO DE NEGÓCIO

O MS possui muitos sistemas com propósitos diferentes e com integração limitada entre si. Por esse motivo, a mesma pessoa pode ser cadastrada em cada um dos sistemas e, muitas vezes, com baixa qualidade de dados. Em alguns casos, a mesma pessoa é cadastrada várias vezes no mesmo sistema. Este cenário dificulta o rastreamento do histórico de pacientes e o fornecimento de dados com qualidade suficiente para a comunidade acadêmica, que necessita dos mesmos para estudos que podem trazer resultados relevantes para o MS e toda a sociedade.

Tendo em vista a necessidade identificada, a Divisão de Análise e Administração Estratégica de Dados (DAAED) do DATASUS estabeleceu um processo para a realização das atividades voltadas ao tratamento de dados visando a disponibilização dos mesmos para a pesquisa e, ao mesmo tempo, preservando a intimidade e privacidade dos pacientes (Figura 1).

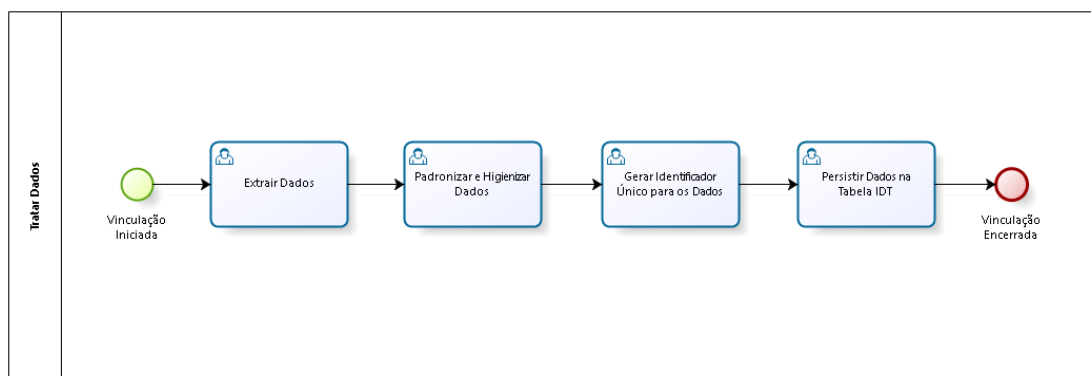


Figura 1: Processo de Tratamento de Dados

Este processo possui quatro atividades divididos em duas etapas principais.

Primeira Etapa (Limpeza e Padronização)

- Extrair Dados: os dados são extraídos de diversos sistemas do SUS voltados às diferentes áreas da saúde;
- Limpar e Padronizar Dados: os dados são padronizados, validados e limpos afim de eliminar inconsistências.

Segunda Etapa (Deduplicação)

- Gerar Identificador Único para os Dados: é utilizada a ferramenta Master Patient Index (MPI) para buscar similaridades entre os

dados vindos de diferentes sistemas a fim de identificar informações de um mesmo indivíduo, gerando assim um identificador único;

- Persistir dados na Identity Table (IDT): após a geração do identificador único, os dados vinculados são persistidos (gravados) em uma tabela unificada do banco de dados.

3 SOLUÇÃO

3.1. OBJETIVOS

Diante do cenário supracitado, ficou evidente a necessidade de construção de um modelo que contivesse todas as informações dos pacientes, armazenadas nos diversos sistemas de informação custodiados pelo DATASUS/MS, mas, que fosse impossibilitada a identificação nominal destes pacientes. A proposta que atenderia a estas premissas foi denominada VinculaSUS, um repositório único, centralizado, com dados desidentificados que possibilita a análise da trajetória dos pacientes em seus diversos atendimentos, agravos e encontros com os serviços de saúde.

3.1.1. OBJETIVOS GERAIS

Vincular as informações dos pacientes entre os diversos sistemas do SUS a fim de prover maior riqueza aos dados disponibilizados para as áreas do Ministério da Saúde e instituições de pesquisa, preservando os dados pessoais.

3.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos do projeto têm-se:

- Manter infraestrutura com dados para pesquisa, sem a identificação dos pacientes e isenta de informações sensíveis, que possibilite a avaliação da trajetória do paciente no âmbito do SUS em conformidade com as políticas de segurança da Administração Pública Federal (APF) e legislação específica.
- Desenvolver processos para vinculação dos registros, identificação dos pares, gerenciamento dos clusters, independente da infraestrutura dos sistemas de origem e com

processamento dos dados transacionais de forma incremental, visando maior aproveitamento dos recursos computacionais.

- Disponibilizar mecanismos de consulta e integração dos dados do repositório com os sistemas de origem.
- Estabelecer políticas de atualização, disponibilização e acesso aos repositórios do projeto.

4 1ª ETAPA: LIMPEZA E PADRONIZAÇÃO DOS DADOS

4.1. ARQUITETURA DA SOLUÇÃO

Foi criado um ambiente no banco de dados onde são replicadas as informações dos pacientes, provenientes dos sistemas de informação transacionais, as quais são utilizadas no processo de vinculação (Data Linkage). São mapeadas e armazenadas as referências dos registros transacionais com os registros do repositório. Desta forma temos total rastreabilidade entre os registros, isolamos o sistema transacional da solução, obtemos uma estrutura sem nenhuma dependência ou inferência na estrutura dos sistemas transacionais e possibilitamos a inclusão de novos sistemas de forma transparente.

O banco de dados adotado pelo DataSus é o Oracle, atualmente na versão 11g, o servidor utilizado pelo projeto foi o Oracle Exatada Database Machine X3-8.

As ferramentas da Informatica, PowerCenter e DataQuality, utilizadas pelo projeto estão atualmente na versão 9.6.1, os serviços estão instalados em uma máquina DELL Power Edge R910 com 4 processadores contendo 10 núcleos de processamento cada, 1Tb de memória RAM e um total de 3Tb de armazenamento em disco.

4.1.1. TECNOLOGIA ADOTADA

Em relação às ferramentas de software, o processamento utiliza duas tecnologias: Informatica PowerCenter e Informatica DataQuality. O fator decisivo na escolha das tecnologias deve-se ao fato do DATASUS já possuir o licenciamento destes produtos e a infraestrutura dedicada aos serviços, dispensando desta forma novos investimentos.

Todas as replicações de dados foram realizadas utilizando a ferramenta Informatica Powercenter. É construído um mapeamento de carga

para cada tabela de origem que carrega em uma tabela intermediária, denominada tabela de stage, todos os registros existentes na tabela de origem e ausentes na tabela de stage, desta forma utilizamos o mesmo mapeamento para inclusão de novos registros a cada execução do processamento de forma incremental.

Além da carga, para cada tabela de origem, é gerado um segundo mapeamento para identificar registros que sofreram alteração no sistema de origem e sincronizar os dados com a tabela de stage.

Após a etapa de carga executamos os procedimentos de limpeza e padronização, para tal utilizamos a ferramenta Informatica DataQuality.

Seguindo a mesma abordagem das tabelas de stage, foram construídos um mapeamento de carga e outro de atualização para cada tabela de stage porém as regras de limpeza e padronização estão encapsuladas em um mapeamento reutilizável para facilitar a manutenção.

Com esta abordagem conseguimos manter sincronia entre os dados das tabelas de origem e a estrutura do VinculaSUS, evitando retrabalhos entre as execuções.

4.2. METODOLOGIA

4.2.1. ESTRUTURA DE DADOS

Para cada tabela de origem foi criada uma tabela correspondente à tabela do sistema, porém, com o prefixo “STG” (tabela de stage), nesta tabela estão presentes apenas os campos utilizados na deduplicação juntamente com a chave primária da tabela para rastreabilidade do registro original. Os dados nestas tabelas estão armazenados sem qualquer tratamento ou padronização, exatamente iguais ao dado na tabela de origem.

Como exceção tivemos as tabelas do SIH (TB_APAC e TB_BPAI) que não possuem chave primária e nem mesmo chaves candidatas. Neste caso realizamos um processamento determinístico dos campos utilizados na deduplicação, acrescentamos uma chave artificial e armazenamos os dados na tabela de stage.

Para processamento da deduplicação foi criada uma tabela para unificar todos os registros dos diversos sistemas (Identity Table – TB_STG_IDT). Nesta tabela os dados são gravados após passarem pela

etapa de Limpeza e Padronização. Foram acrescentados os campos para armazenar as informações de Código do Sistema de Origem, Código do Grupo Utilizado na blocagem da deduplicação e Identificador do Cluster. O campo Identificador do Cluster é populado após o processamento da deduplicação.

Entre cada tabela de stage e a tabela de identidade há uma tabela de relacionamento para armazenar a correspondência da chave primária das duas tabelas, mantendo desta forma a rastreabilidade do registro deduplicado com o sistema de origem.

Completando a estrutura de dados existe a tabela que armazena os resultados da deduplicação (TB_DEDUP_IDT_MPI), nesta tabela temos os mesmos campos que constam na tabela de identidades acrescidos dos campos contendo os scores das comparações.

O resultado do modelo de dados, contendo as tabelas de origem de AIH, APAC e BPAI, é descrito abaixo na Figura 2.

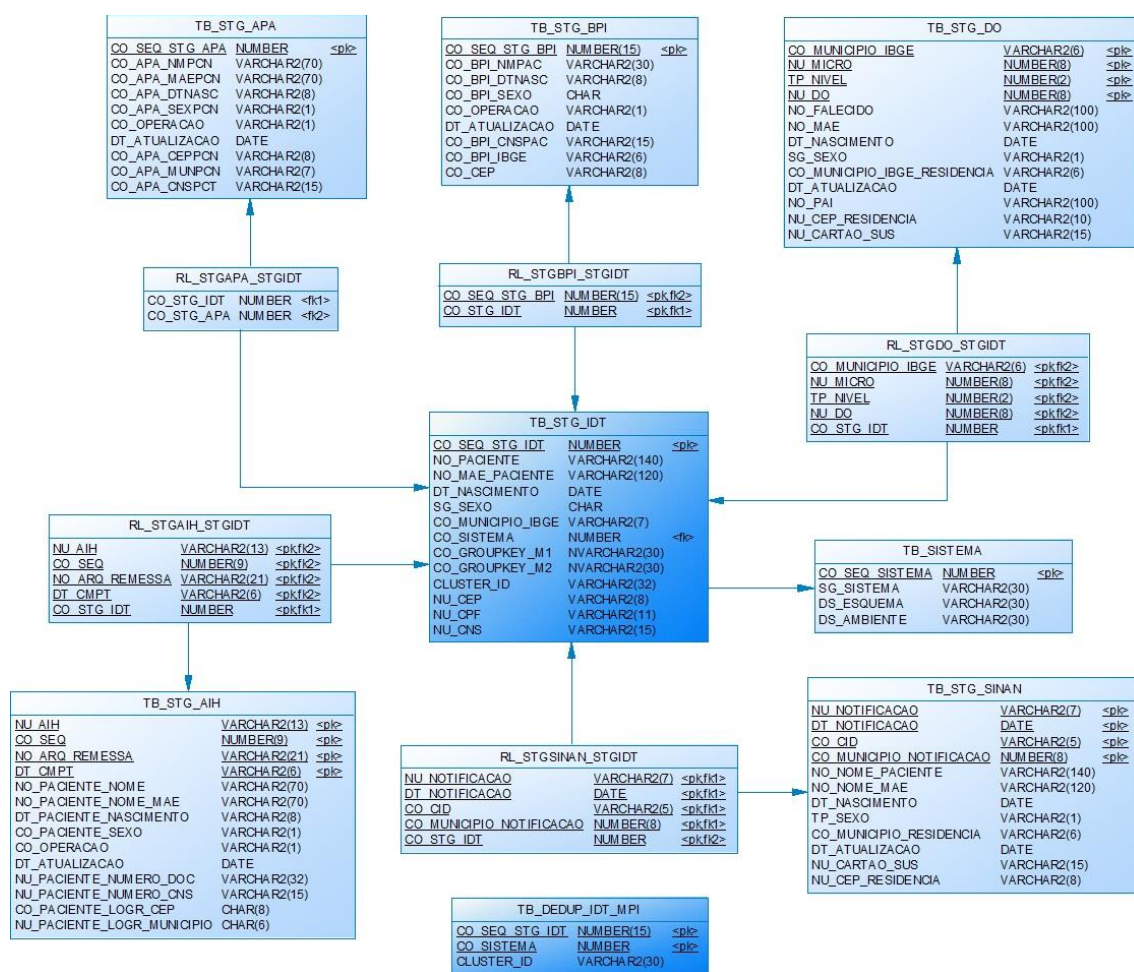


Figura 2: Resultado do modelo de dados

4.2.2. TRATAMENTO DOS DADOS

Após o mapeamento, os dados são submetidos a rotinas de limpeza e padronização. Essa padronização se faz necessária devido ao fato dos dados serem extraídos dos diferentes sistemas do SUS, cada qual com seu próprio padrão para o preenchimento de campos.

Estas rotinas avaliam a qualidade dos dados nos sistemas de origem, retirando os registros que não contêm as informações necessárias para o processo de batimento e padronizando as informações aumentando a qualidade dos pares e agilizando o processo de identificação dos indivíduos.

Neste processo identificamos os registros que não possuem as informações mínimas para serem submetidos ao processo de vinculação, neste caso os registros são retirados do processamento por não possuírem a

completude mínima necessária. Existem também os registros aonde algum ou alguns dos campos não obrigatórios estão preenchidos com informações que para o processo de limpeza e padronização são considerados inválidas, neste caso o registro terá esta informação retirada porém continuará apto para o processo de vinculação.

Nesse sentido, foram estabelecidos os registros que serão padronizados, assim como as regras que devem ser aplicadas durante os processos de limpeza e padronização a campos relevantes para o processo de vinculação, descritos nas seções a seguir.

4.2.2.1. Campos NOMES

As regras referentes aos nomes se aplicam aos campos “Nome” e “Nome da mãe”.

1. Os registros serão transformados para caixa alta;
2. Os registros contendo acentos terão o caractere acentuado substituído pelo seu equivalente de acordo com a tabela de referência: RT_NOME_ACENTO. Exemplo: MAURÍCIO será substituído por MAURICIO;
3. Caso haja ocorrência no nome dos caracteres ascii 9, 10 ou 12 (quebra de linha) todos os caracteres em subsequentes serão desconsiderados.
4. Qualquer caractere diferente de ‘ABCDEFGHIJKLMNOPQRSTUVWXYZ’ e espaço no campo de nome serão desconsiderados;
5. Os registros contendo conectivos terão os conectivos substituídos pelo seu equivalente de acordo com a tabela de referência: RT_NOME_CONECTIVOS. Exemplo: MAURÍCIO DA SILVA será substituído por MAURICIO SILVA;
6. Espaços desnecessários serão removidos;
7. Os registros contendo o início do nome encontrado na tabela de referência RT_NOME_NULO terão o seu conteúdo desconsiderado. Essa tabela contém uma lista de nomes que identificam registros inválidos Ex.: Temos na tabela o nome “DESCONHECIDO”, caso haja ocorrência o registro “DESCONHECIDO ATROPELADO”, esse registro será desconsiderado;
8. Os registros contendo o NOME COMPLETO encontrado na tabela de referência TB_REFERENCIA_NOME_INVALIDO

terão o seu conteúdo desconsiderado. Essa tabela contém uma lista de nomes que identificam registros inválidos Ex.: “A INFORMAR”.

9. Os registros contendo nomes inválidos serão substituídos pelo seu equivalente de acordo com a tabela de referência: RT_NOMES_INVALIDOS. Exemplo: ‘RICARDO SANTOS MUDO’, substituído por “RICARDO SANTOS”;
10. Os registros contendo abreviação terão esta substituída pelo seu equivalente de acordo com a tabela de referência: RT_NOME_ABREVIADO. Exemplo: “Apdo” será substituído por “APARECIDO”.

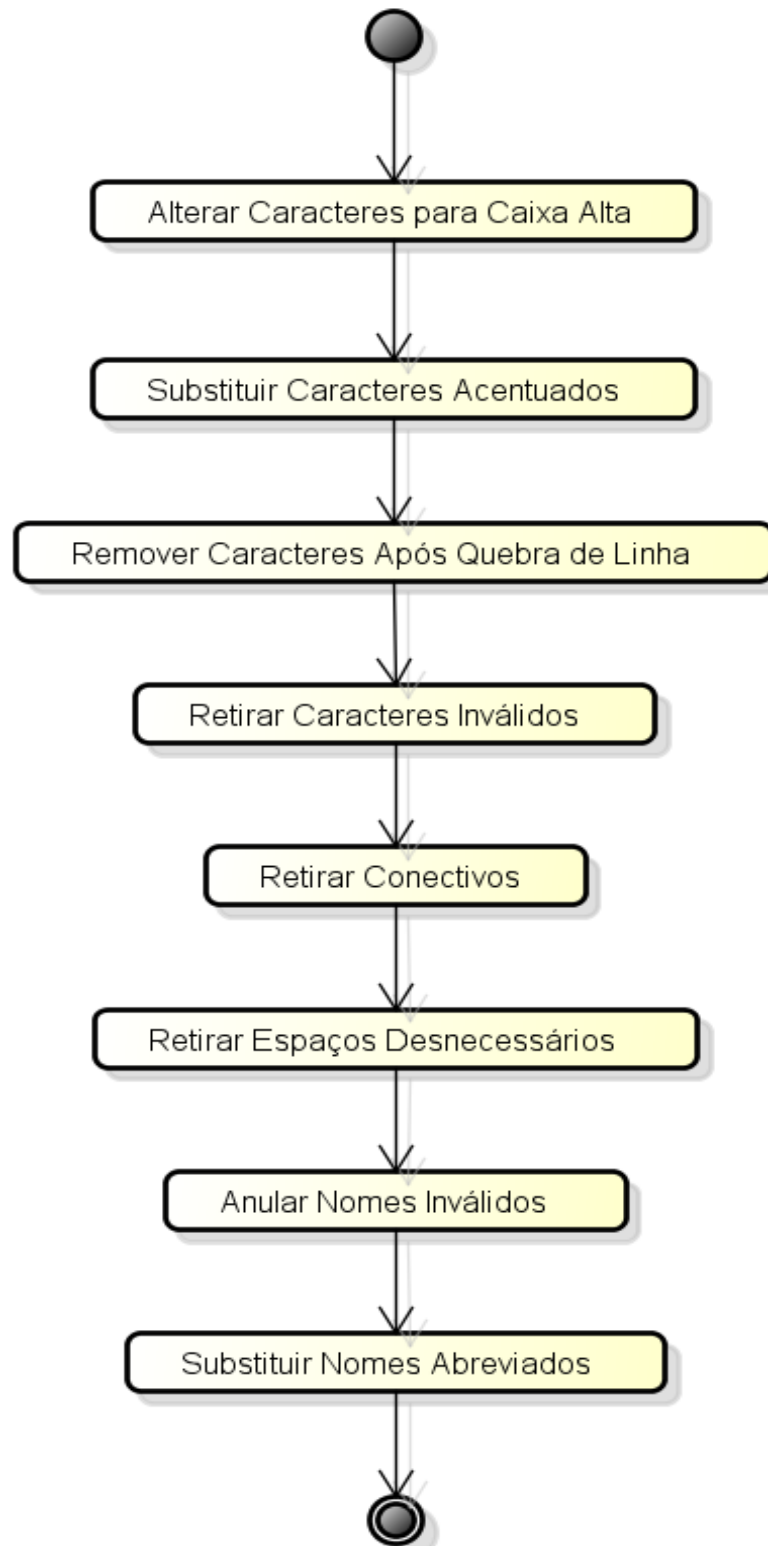


Figura 3: Limpeza e Padronização de Nomes

4.2.2.2. SEXO

1. Os registros serão padronizados para M e F respectivamente neste campo;
2. Com base nos dados da Receita Federal do Brasil (RFB), foram geradas duas tabelas de referência, para primeiros nomes masculinos e femininos, que passaram a ser usadas como fonte comparativa com os nomes registrados nos sistemas do SUS. O critério para atribuição do sexo de referência para um determinado nome foi a frequência deste nome para o determinado sexo ser superior a 20%, nos casos onde houve incidência superior a 20% em ambos os sexos os nomes estarão presentes nas duas tabelas de referência.
3. Caso o nome no registro seja encontrado na tabela de referência apenas para o sexo oposto, assumimos que o valor do campo foi preenchido incorretamente e seu valor será alterado para o que consta na tabela de referência.

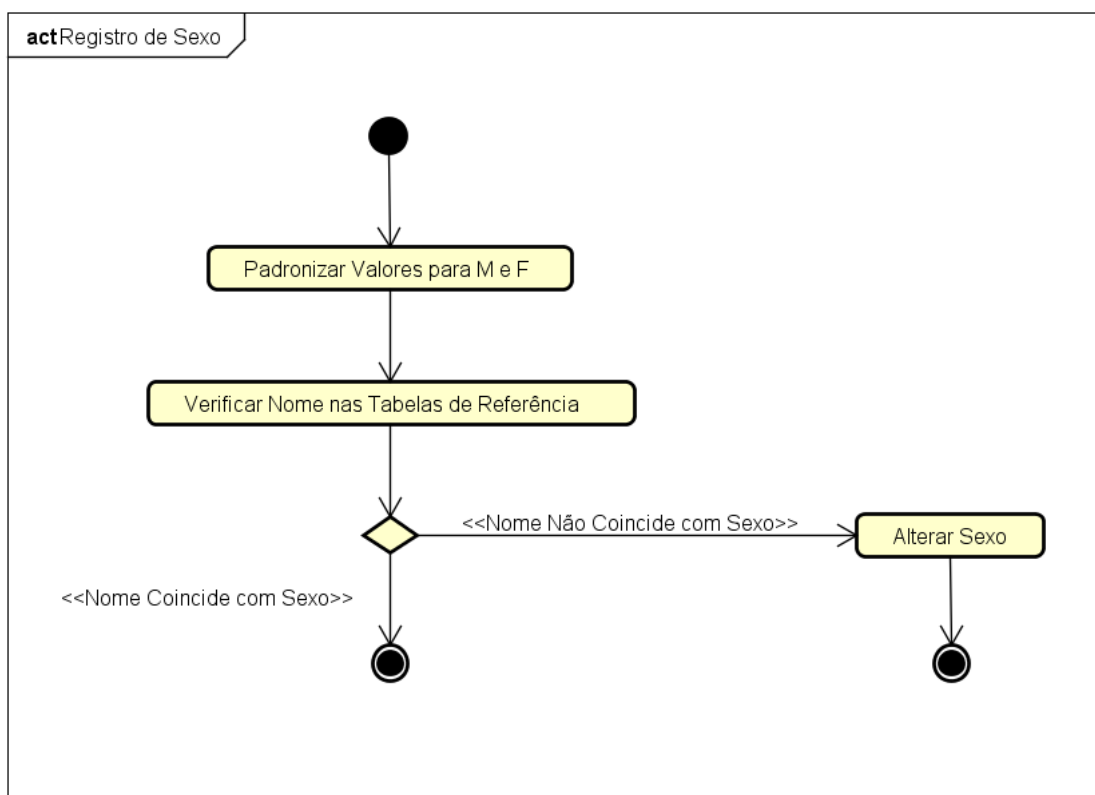


Figura 4: Limpeza e Padronização de Sexo

4.2.2.3. DATA DE NASCIMENTO

1. Registros com a data de nascimento nula são retirados do processamento;
2. O campo de data de nascimento deverá ser uma data válida acima do ano 1850 e abaixo da data de processamento, caso contrário o campo será desconsiderado.

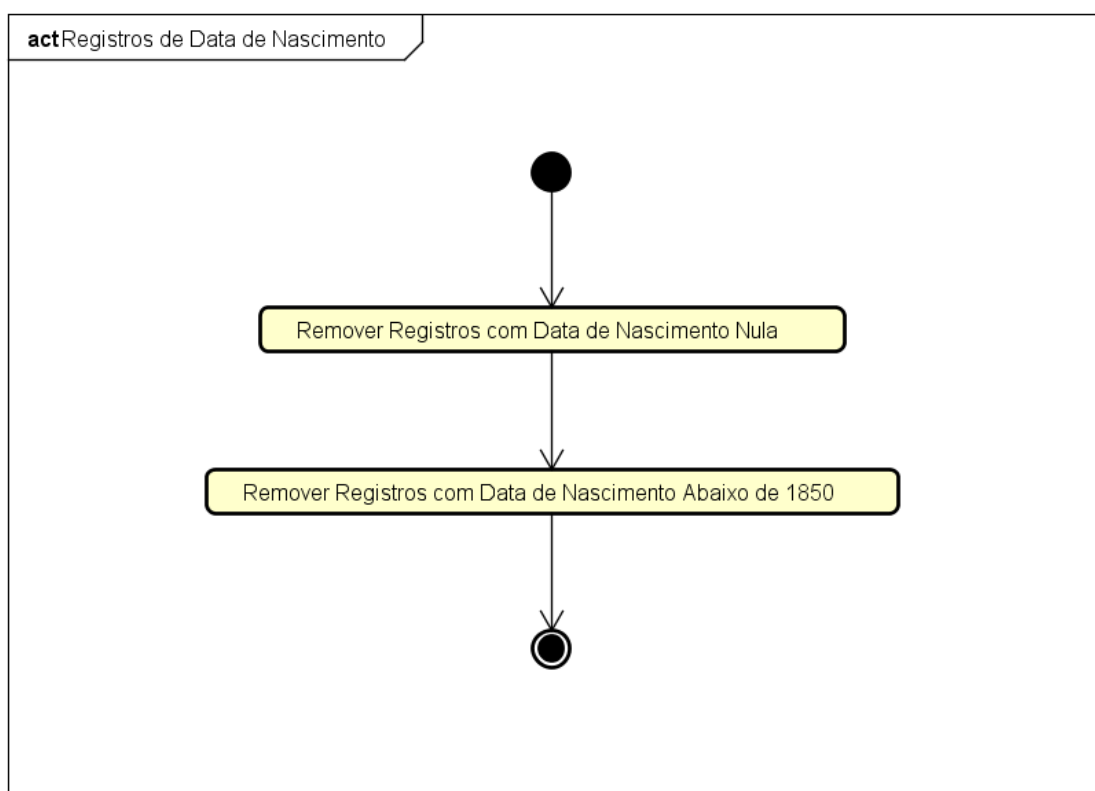


Figura 5: Limpeza e Padronização de Data de Nascimento

4.2.2.4. MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA

1. Os registros com informação de código do IBGE serão comparados com a tabela de domínio TB_MUNICIPIO. Registros diferentes serão desconsiderados.

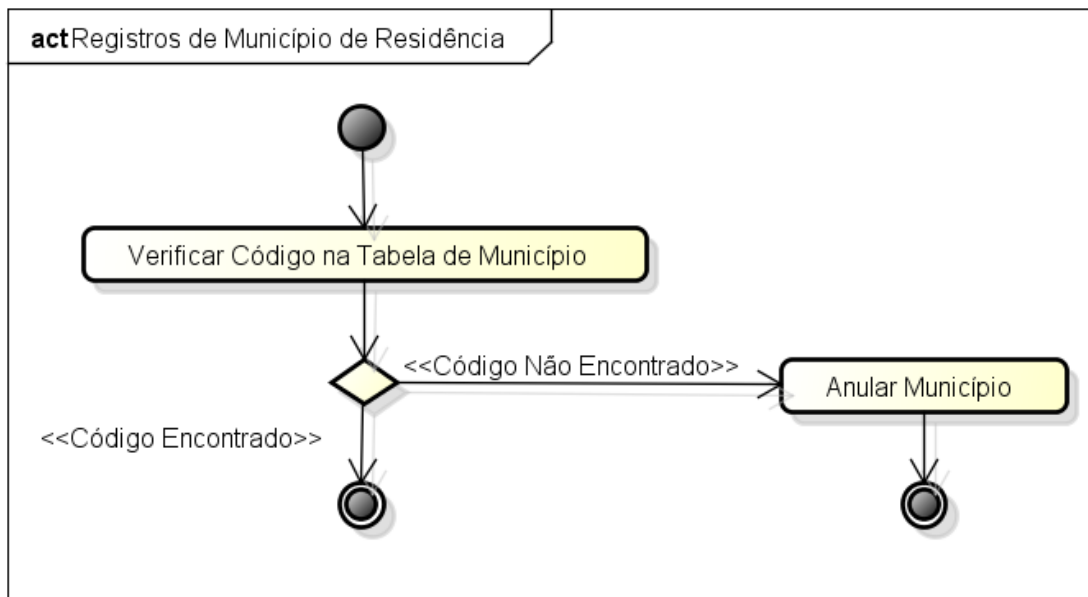


Figura 6: Limpeza e Padronização de Município de Residência

4.2.2.5. CEP

1. Caracteres não numéricos serão retirados do registro;
2. Caso o CEP possua um número de caracteres inferior a 8 dígitos, o registro será completado com zeros à direita.
3. Verificar o número na tabela de TB_CEP. Caso o número não seja encontrado, anular o CEP.

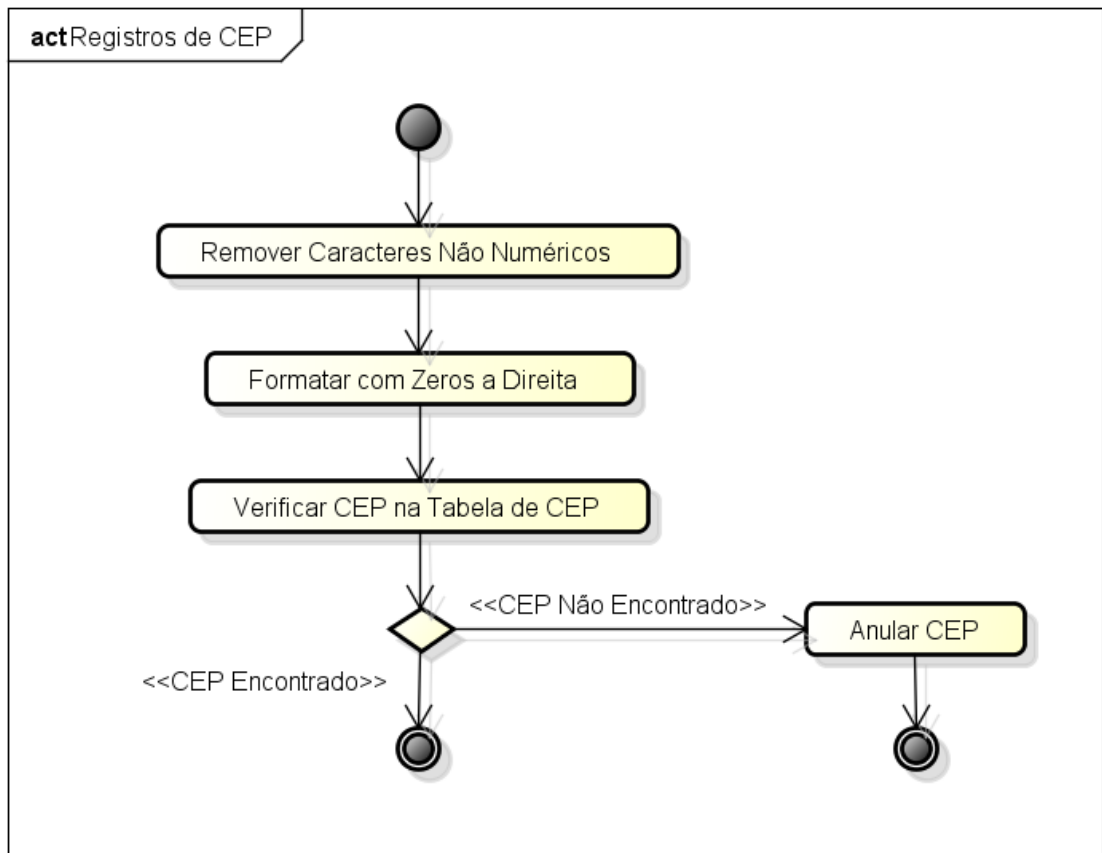


Figura 7: Limpeza e Padronização de CEP

4.2.2.6. CPF

1. Caracteres não numéricos serão retirados do registro;
2. Registros com tamanho diferente de 11 dígitos serão substituídos por “null”;
3. O registro será validado na base de dados da RFB. Caso o CPF seja encontrado, a similaridade entre os nomes será verificada conforme a regra “Validação de nomes”. Se o nome não for encontrado, ou se for encontrado, mas não existe similaridade, o CPF será anulado.

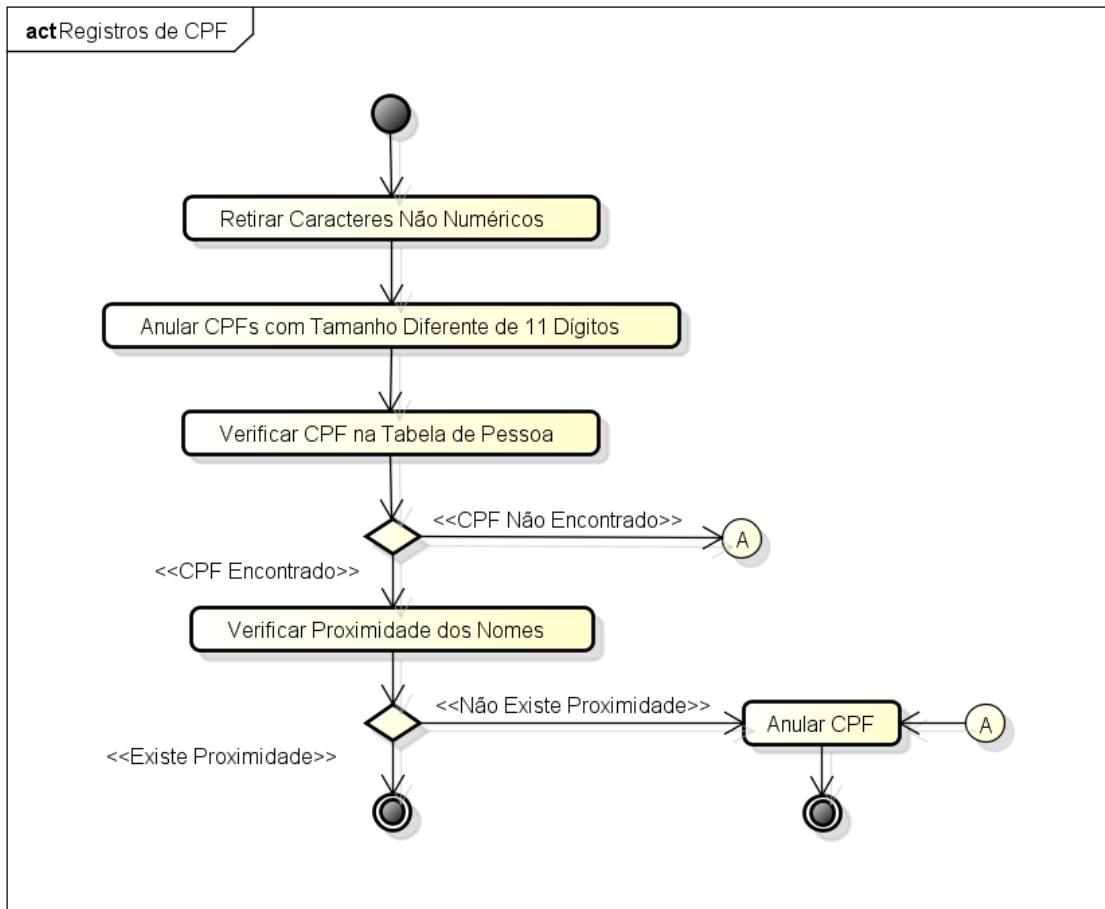


Figura 8: Limpeza e Padronização de CPF

4.2.2.7. CNS

1. Caracteres não numéricos serão retirados do registro;
2. Registros com tamanho diferente de 15 dígitos serão substituídos por null;
3. O registro será validado na base de dados do CADSUS. Caso o CNS seja encontrado, a similaridade entre os nomes será verificada conforme a regra “Validação de nomes” e, se forem similares, será recuperado o CNS definitivo. Se o nome não for encontrado, ou se for encontrado, mas não existe similaridade, o CNS será anulado.

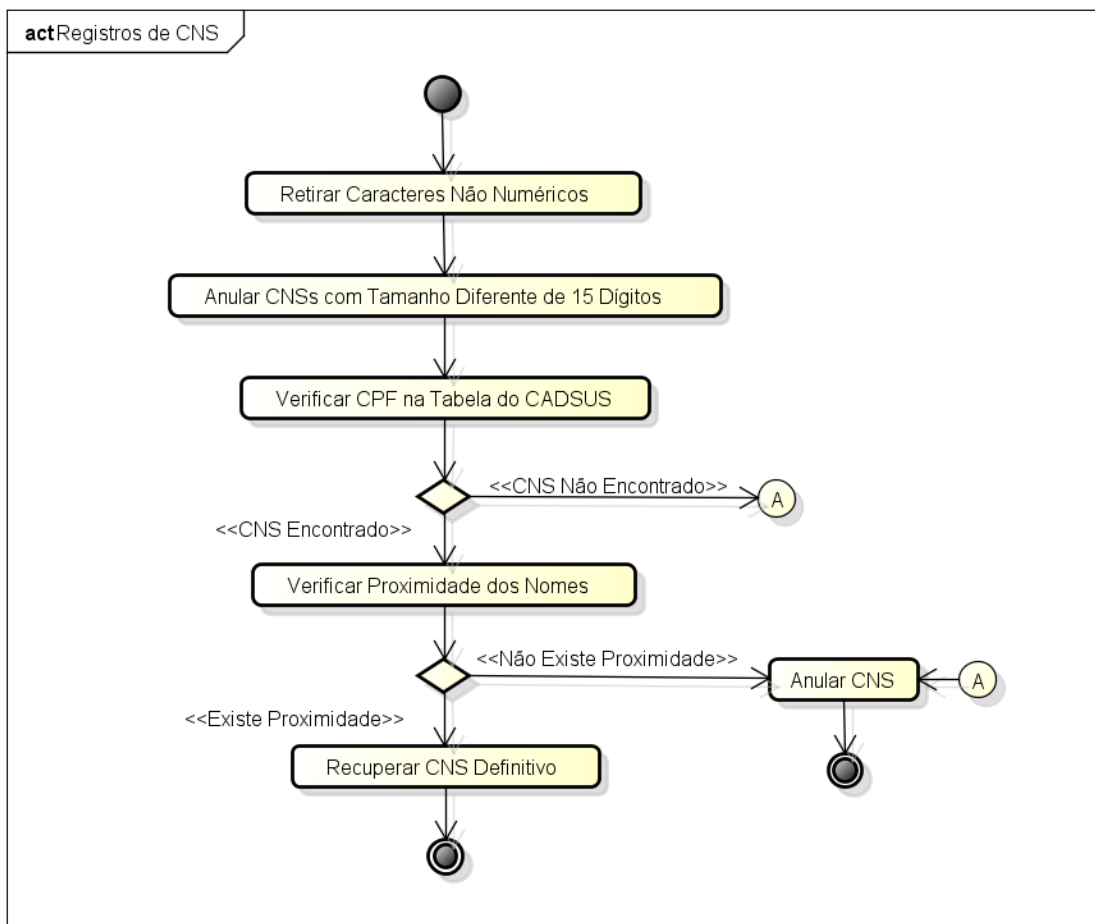


Figura 9: Limpeza e Padronização de CNS

4.2.2.8. VALIDAÇÃO DE NOMES

1. Será verificada a similaridade entre nomes de diferentes bases. Para a validação, será utilizado o componente DataQuality “Identity Matching” na Estratégia “Person Name”, População “Brasil”, Nível de Comparação “TYPICAL” e nota de corte em 0.75.

4.3. RESULTADOS

Como resultado tivemos a construção dos mapeamentos de carga das tabelas de stage, estes mapeamentos são construídos de forma pontual, um mapeamento para cada tabela de sistema a ser integrada ao projeto visto que neste ponto não existe nenhum padrão nos sistemas de origem que possa

gerar reuso. Estes mapeamentos construídos possibilitam a carga dos dados do sistema de origem de forma incremental, não sendo necessário nenhum ajuste de código para inclusão dos novos registros a cada ciclo de execução da vinculação de dados.

Para a etapa de limpeza e padronização, por ser uma etapa que ocorre numa base de dados com modelagem de dados padronizada, foi possível construir os mapas de forma reutilizável, deixando as regras de negócio concentradas em componentes únicos, facilitando desta forma a manutenção e gestão destes processos.

Os mapeamentos de carga das tabelas de Stage, Limpeza e Padronização são executados em um único fluxo de trabalho. Desta forma obtivemos os resultados descritos na tabela 2.

Origem	Tempo Execução	Registros na Origem	Registros Carregados	Registros Padronizados	Registros Descartados	Performance (Reg/Seg)
AIH	07:56:45	91.618.691	91.618.691	90.092.844	1.525.847	3.203
APAC	01:38:13	160.277.158	19.453.389	19.429.760	23.629	3.301
BPAI	23:31:52	472.105.535	203.717.496	203.442.290	275.206	2.405
SIM	01:04:56	10.994.195	10.994.195	10.558.092	436.103	2.822
SINAN	02:30:31	25.753.696	25.753.696	25.584.276	169.420	2.852
TOTAL	36:42:17	760.749.275	351.537.467	349.107.262	2.430.205	-

Tabela 1 – Resultados das execuções dos mapeamentos de Stage, Limpeza e Padronização

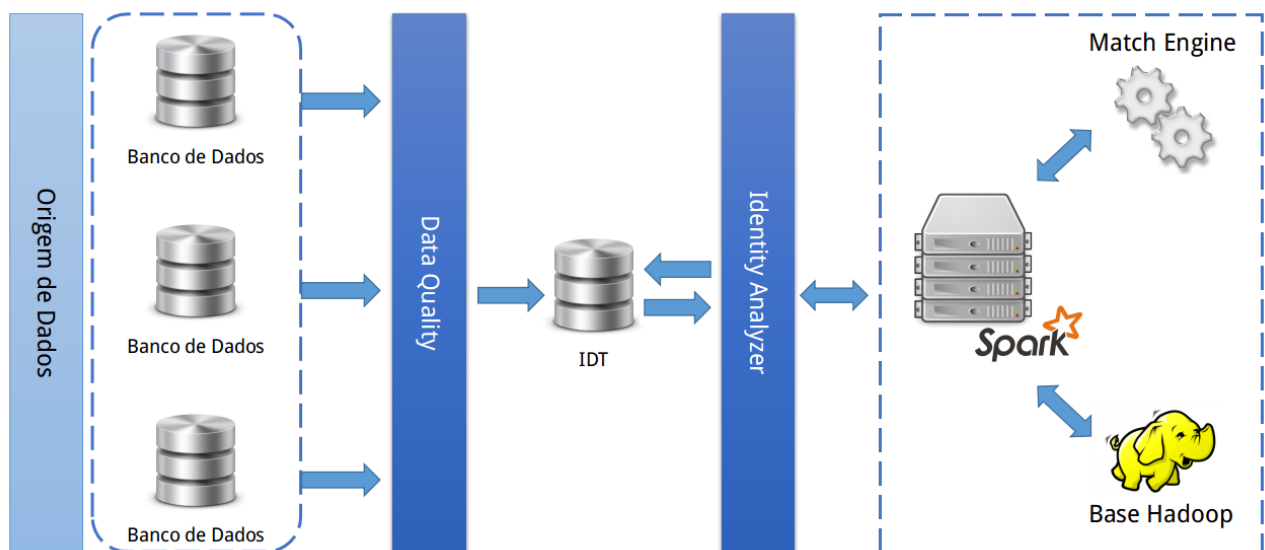
5 2ª ETAPA: DEDUPLICAÇÃO DOS DADOS

5.1. ARQUITETURA DA SOLUÇÃO

Após a limpeza e padronização dos dados, é realizada a deduplicação destes, que consiste na comparação dos dados dos diversos sistemas por meio do mecanismo de match do MPI.

5.1.1. TECNOLOGIA ADOTADA

A Solução utiliza os seguintes componentes:



- IDT: Tabela contendo os dados qualificados pelo Data Quality, essa tabela tem a identificação do sistema de origem dos registros;
- Identity Analyzer: Sistema Responsável pela captura das informações da IDT e pela bloqueio de registros para comparação no Match Engine;
- Match Engine: Ferramenta Oracle OHMPI configurada para realizar o match dos registros de acordo com o sistema de origem e a qualidade de seus dados;

Foi utilizado o Hadoop FS para armazenar os dados e o framework Spark para processá-los

5.2. METODOLOGIA

O processo de deduplicação ou unificação, como é chamado, foi dividido em 6 etapas. Ingestion, Warmup, Blocks, Matching, Export e Clustering. Essa estratégia permite a recuperação do processo em caso de falhas ou que os algoritmos de cada etapa sejam modificados sem que seja necessário executar todo o processo novamente. Seguem abaixo alguns detalhes sobre as fases:

1. **Ingestion:** Nessa fase, a ferramenta Sqoop é utilizada para importar os dados do banco relacional para o Hadoop FS.
2. **Warmup:** A fase de warmup prepara os dados importados para a etapa seguinte, além de calcular a tabela de frequências para os nomes e nomes de mãe dos registros.
3. **Blocks:** Como o processo de matching compara cada registro de acordo com seus atributos, aumentando ou diminuindo pontos para esses atributos, a fase de blocagem separa as pessoas em grupos para diminuir o número de comparações e aumentar a probabilidade de correspondência. Os 5 grupos são separados de acordo com os seguintes atributos:
 - Bloco 1: Data de nascimento, município e sexo
 - Bloco 2: Primeiro nome fonético, sobrenome fonético e data de nascimento
 - Bloco 3: Primeiro nome fonético, sobrenome fonético, município e mês de nascimento.
 - Bloco 4: Primeiro nome fonético, sobrenome fonético, primeiro nome fonético da mãe, sobrenome fonético da mãe, dia e mês de nascimento
 - Bloco 5: Primeiro nome fonético, sobrenome fonético da mãe, sexo, município e ano de nascimento
 - Bloco 6: Sobrenome fonético, primeiro nome fonético da mãe, município, dia e mês de nascimento
 - Bloco 7: CPF
 - Bloco 8: CNS
4. **Matching:** Nessa fase, as pessoas de cada grupo são comparadas umas contra as outras e o motor de matching atribui uma pontuação para cada par. Os pares com pontuação superior a 20 são consideradas como uma possível correspondência. Não há comparações duplicadas no mesmo grupo. Isto é, se A e B foram comparadas no Bloco 1, eles não serão comparados novamente nesse bloco.
5. **Export:** Esta etapa simplesmente exporta os pares em um formato específico e sem duplicidades. A saída desse processo está pronta para ser importada de volta na base de dados e serve de entrada para a próxima fase.
6. **Graph:** Nesta fase os pares com pontuação igual ou superior a 35 são colocados em um grafo e cada subgrafo serão utilizados para a formação do cluster.
7. **Clustering:** Com base na etapa anterior os registros similares são agrupados em clusters, em formato pronto para ser

carregado no banco de dados. Todas as pessoas no mesmo cluster são, provavelmente, a mesma pessoa. Registros que não possuem nenhum registro similar serão considerados como um cluster de registro único.

8. **History:** Devido ao processo de vinculação de dados ser extremamente dependente do retrato dos dados no momento da execução, esta etapa identifica e armazena o histórico dos registros que tiveram movimentação entre os clusters ao longo das execuções em formato para ser armazenado no banco de dados.

5.3. ALGORITMOS E PESOS

Configuração do Match Probabilístico

Campo	Algoritmo	Pont. max	Pont. min	Nulo
Sexo	c	1	-10	0
DtNascimento	ddc	10	-20	-20
Municipio	dmc	5	0	0
CEP	c	3	0	0
CPF	c	14	0	0
CNS	c	14	0	0
Nome	bncs	1	-1	0
Nome Fonético	bnac	17	-25	0
Nome Mae Fonético	bnac	17	-25	-12.5
Determinístico	c	100	0	0

Tabela 2: Configuração do Match Probabilístico

Algoritmos de comparação:

- 'c': comparação absoluta, igual ou diferente;
- 'ddc': comparação de datas (ver anexo - DatasusDateComparator);
- 'dmc': comparação de municípios (ver anexo – DatasusMunicipioComparator);
- 'bnsc': comparação simples de nomes (ver anexo – BrazilianNameSimpleComparator);
- 'bnac': comparação avançada de nomes (ver anexo – BrazilianNameAdvancedComparator);

5.4. RESULTADOS

A solução foi executada em um cluster com 80 cores de CPU, com 15 GB de RAM para o driver e 128GB para cada um dos cinco executores. O HadoopFS tem 5TB de disco e o armazenamento externo do Spark conta com um disco de 1TB.

O processamento inteiro, com todas as fases, executou em 23 horas, contra uma estimativa de 45 dias da solução com Coherence/JEE. Além do baixo custo de execução, isso permite um ajuste mais fino nos parâmetros de execução e um processamento mais frequente.

Tempo Execução	Registros Processados	Registros Únicos
55hs	764.652.272	503.685.538

Tabela 3: Resultado da deduplicação

6 GLOSSÁRIO

Termo	Definição
AIH	Autorização de Internação Hospitalar. As unidades hospitalares participantes do SUS (públicas ou particulares conveniadas) enviam as informações das internações efetuadas através da AIH - Autorização de Internação Hospitalar, para os gestores municipais (se em gestão plena) ou estaduais (para os demais). Estas informações são processadas no DATASUS, gerando os créditos referentes aos serviços prestados e formando uma Base de Dados, contendo dados de grande parte das internações hospitalares realizadas no Brasil.
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade. Autorização prévia emitida pelas secretarias de saúde de

	estados e municípios que identifica o procedimento realizado e o preço a ser pago. Os dados da APAC integram o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do Ministério da Saúde, no qual são registrados os dados do usuário da rede pública de saúde, incluindo o número do Cartão SUS.
BPA-I	Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado. Aplicativo no qual se registram os procedimentos realizados pelos prestadores de serviços do SUS, no âmbito ambulatorial de forma individualizada.
CADSUS	Sistema de cadastramento de Usuários do Sistema Único de Saúde. Permite a geração do Cartão Nacional de Saúde, que facilita a gestão do Sistema Único de Saúde e contribui para o aumento da eficiência no atendimento direto ao usuário.
CEP	Código de Endereçamento Postal. É um conjunto numérico de oito dígitos, cujo objetivo principal é orientar e acelerar o encaminhamento, o tratamento e a distribuição de objetos postados nos Correios, por meio da sua atribuição a localidades, logradouros, unidades dos Correios, serviços, órgãos públicos, empresas e edifícios.
CNS	Cartão Nacional de Saúde. Número único para cada cidadão, válido em todo o território nacional, que permite a identificação dos usuários das ações e serviços de saúde.
CPF	Cadastro de Pessoas Físicas. É o registro mantido pela Receita Federal do Brasil no qual podem se inscrever, uma única vez, quaisquer pessoas naturais, independentemente de idade ou nacionalidade, inclusive falecidas. Cada inscrito é unicamente identificado por um número de inscrição de 11 dígitos decimais. Esse número jamais muda senão por decisão judicial ou administrativa.
DAAED	Divisão de Análise e Administração Estratégica de Dados
DATASUS	Departamento de Informática do SUS. Responsável pela informatização das atividades do Sistema Único de Saúde (SUS), dentro de diretrizes tecnológicas adequadas e essencial para a descentralização das atividades de saúde e viabilização do Controle Social sobre a utilização dos recursos disponíveis.
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tem atribuições ligadas às geociências e estatísticas sociais, demográficas e econômicas, o que inclui realizar censos e organizar as informações obtidas nesses censos, para suprir órgãos das esferas governamentais federal, estadual e municipal, e para outras instituições e o público em geral.

MS	<p>Ministério da Saúde. Órgão do Poder Executivo Federal responsável pela organização e elaboração de planos e políticas públicas voltados para a promoção, prevenção e assistência à saúde dos brasileiros.</p> <p>É função do ministério dispor de condições para a proteção e recuperação da saúde da população, reduzindo as enfermidades, controlando as doenças endêmicas e parasitárias e melhorando a vigilância à saúde, dando, assim, mais qualidade de vida ao brasileiro.</p>
RFB	<p>Secretaria da Receita Federal do Brasil é um órgão subordinado ao Ministério da Fazenda, que tem como responsabilidade a administração dos tributos federais e o controle aduaneiro, além de atuar no combate à elisão e evasão fiscal (sonegação), contrabando, descaminho, pirataria e tráfico de drogas e animais.</p>
SIM	<p>Sistema de Informação sobre Mortalidade. Foi criado pelo DATASUS para a obtenção regular de dados sobre mortalidade no país. Com base nessas informações é possível realizar análises de situação, planejamento e avaliação das ações e programas na área.</p>
SINAN	<p>Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Tem como objetivo coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica das três esferas de governo, através de uma rede informatizada, para apoiar o processo de investigação e dar subsídios à análise das informações de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória.</p>

Tabela 4: Glossário

7 ANEXO

7.1. ALGORITMOS UTILIZADOS

ALGORITMO DE FONETIZAÇÃO DE NOMES:

```
package com.sun.mdm.index.phonetic.impl;

import java.util.concurrent.CopyOnWriteArrayList;

public class PortuguesePhonetic {

    UtilitiesMod u = new UtilitiesMod();

    public static final String PADRAO =
"\s(KU|NAU|NU||E|D(A|E||O|U)S?)\s";

    public String clean(String str) {

        if (str == null) {

            return null;

        }

        str = str.toUpperCase();

        str = u.removeAccentuation(str);

        str = u.removeStrange(str);

        str = str.replaceAll(PADRAO, " ");
```

```
        return str;
    }

    public String calculatePortuguesePhonetic(String str) {

        if (str == null) {
            return null;
        }

        str = clean(str);
        str = fonetize(str);
        str = str.replaceAll(PADRAO, " ");
        return str;
    }

    public String fonetize(String str) {

        char[] foncmp = new char[256];
        char[] fonwrk = new char[256];
        char[] fonaux = new char[256];
        char[] fonfon = new char[256];

        int i, j, x, k, desloc, endfon, copfon, copmud, newmud;
```

```
CopyOnWriteArrayList<String> component = new  
CopyOnWriteArrayList<String>();
```

```
    i = 0;
```

```
    j = 0; // zera os contadores
```

```
    str = u.removeMultiple(str);
```

```
    // todos os caracteres duplicados sao eliminados
```

```
    // exemplo: SS -> S, RR -> R
```

```
    component = u.strToList(str);
```

```
    // o texto eh armazenado no vetor:
```

```
    // cada palavra ocupa uma posicao do vetor
```

```
    desloc = 0;
```

```
    for (String s : component) {
```

```
        // percorre o vetor, palavra a palavra
```

```
        for (i = 0; i < 256; i++) {
```

```
            fonwrk[i] = ' ';
```

```
            fonfon[i] = ' ';// branqueia as matrizes
```

```
        } // for
```

```
        foncmp = s.toCharArray();
```

```
        fonaux = foncmp;
```



```

// matrizes recebem os caracteres da palavra atual

j = 0;

if (s.length() == 1) {
    fonwrk[0] = foncmp[0];
    // se a palavra possuir apenas 1 caracter, nao altera
a palavra

    if (foncmp[0] == '_') {
        fonwrk[0] = ' ';
        // se o caracter for "_", troca por espaco em
branco

    } // if

    else if ((foncmp[0] == 'E') || (foncmp[0] == '&') ||
(foncmp[0] == 'l')) {
        fonwrk[0] = 'i';
        // se o caracter for "E", "&" ou "l", troca por "i"

    } // if

} // if

else {
    for (i = 0; i < s.length(); i++)
        // percorre a palavra corrente, caracter a
caracter

```

```

        if (foncmp[i] == '_')
            fonfon[i] = 'Y'; // _ -> Y
        else if (foncmp[i] == '&')
            fonfon[i] = 'i'; // & -> i
        else if ((foncmp[i] == 'E') || (foncmp[i] == 'Y') ||
(foncmp[i] == 'I'))
            fonfon[i] = 'i'; // E, Y, I -> i
        else if ((foncmp[i] == 'O') || (foncmp[i] == 'U'))
            fonfon[i] = 'o'; // O, U -> u
        else if (foncmp[i] == 'A')
            fonfon[i] = 'a'; // A -> a
        else if (foncmp[i] == 'S')
            fonfon[i] = 's'; // S -> s
        else
            fonfon[i] = foncmp[i];

// caracter nao eh modificado

endfon = 0;
fonaux = fonfon;

// palavras formadas por apenas 3 consoantes
// sao dispensadas do processo de fonetizacao
if (fonaux[3] == ' ')
    if ((fonaux[0] == 'a') || (fonaux[0] == 'i') ||
(fonaux[0] == 'o'))

```

```

endfon = 0;
else if ((fonaux[1] == 'a' || (fonaux[1] == 'i' ||
(fonaux[1] == 'o'))

endfon = 0;
else if ((fonaux[2] == 'a' || (fonaux[2] == 'i' ||
(fonaux[2] == 'o'))

endfon = 0;
else {
endfon = 1;
fonwrk[0] = fonaux[0];
fonwrk[1] = fonaux[1];
fonwrk[2] = fonaux[2];
} // else

if (endfon != 1) { // se a palavra nao for formada por
apenas 3
// consoantes...
for (i = 0; i < s.length(); i++) {
letra
// percorre a palavra corrente, letra a

copfon = 0;
copmud = 0;
newmud = 0;
// zera variaveis de controle

```

```

switch (fonaux[i]) {

    case 'a': // se o caracter for a

        // se a palavra termina com As,
        AZ, AM, ou AN,

        // elimina a consoante do final
        da palavra

        if ((fonaux[i + 1] == 's') ||
(fonaux[i + 1] == 'Z') || (fonaux[i + 1] == 'M') || (fonaux[i + 1] == 'N'))

            if (fonaux[i + 2] != ' ')

                copfon = 1;

            else {

                fonwrk[j] = 'a';

                fonwrk[j + 1] = ' ';

                j++;

                i++;

            } // else

        else

            copfon = 1;

        break;

    case 'B': // se o caracter for B

        // B nao eh modificado

        copmud = 1;

```

```

        break;

    case 'C': // se o caracter for C

        x = 0;
        if (fonaux[i + 1] == 'i')

            // ci vira si
            {
                fonwrk[j] = 's';
                j++;
                break;
            } // if

            // coes final vira cao
            if ((fonaux[i + 1] == 'o') &&
(fonaux[i + 2] == 'i') && (fonaux[i + 3] == 's') && (fonaux[i + 4] == ' ')) {
                fonwrk[j] = 'K';
                fonwrk[j + 1] = 'a';
                fonwrk[j + 2] = 'o';
                i = i + 4;
                break;
            } // if

            // ct vira t

```

```
if (fonaux[i + 1] == 'T')
    break;

// c vira k
if (fonaux[i + 1] != 'H') {
    fonwrk[j] = 'K';
    newmud = 1;

    // ck vira k
    if (fonaux[i + 1] == 'K') {
        i++;
        break;
    } // if

    else
        break;
} // if

// ch vira k para chi final, chi
vogal, chini final

// e
// chiti final

// chi final ou chi vogal
if (fonaux[i + 1] == 'H')
```

```

        if (fonaux[i + 2] == 'i')
            if ((fonaux[i + 3] ==
'a') || (fonaux[i + 3] == 'i') || (fonaux[i + 3] == 'o'))
                x = 1;

// chini final
            else if (fonaux[i +
3] == 'N')
                if (fonaux[i +
4] == 'i')
                    if
(fonaux[i + 5] == ' ')
                        x = 1;

;

            else

                else
                    ;

// chiti final
            if (fonaux[i + 3] ==
'T')
                if (fonaux[i +
4] == 'i')
                    if
(fonaux[i + 5] == ' ')

```

```
x = 1;
```

```
if (x == 1) {  
    fonwrk[j] = 'K';  
    j++;  
    i++;  
    break;  
} // if
```

chini final ou

```
// chi, nao chi final, chi vogal,
```

```
// chiti final
```

```
// ch nao seguido de i
```

```
// se anterior nao e s, ch = x
```

```
if (j > 0)
```

posicao

```
// sch: fonema recua uma
```

```
if (fonwrk[j - 1] == 's') {
```

```
    j--;
```

```
} // if
```

```
fonwrk[j] = 'X';
```

```
newmud = 1;
```

```
i++;
```

```
break;
```



```

case 'D': // se o caracter for D
    x = 0;

    // procura por dor
    if (fonaux[i + 1] != 'o') {
        copmud = 1;
        break;
    } // if
    else if (fonaux[i + 2] == 'R')
        if (i != 0)
            x = 1; // dor nao

        else
            copfon = 1; // dor

    else
        copfon = 1; // nao e dor
    if (x == 1)
        if (fonaux[i + 3] == 'i')
            if (fonaux[i + 4] ==
                if (fonaux[i +
                    5] != ' ')
                        x = 0;

                else
                    ;

```

inicial

inicial

's') // dores

5] != ' ')

// nao e dores

```
else
    x = 0;
else if (fonaux[i + 3] ==
'a')
    if (fonaux[i + 4] != '
')
        if (fonaux[i +
4] != 's')
            x = 0;
        else if
            x = 0;
        else
            ;
        else
            ;
        else
            x = 0;
    else
        x = 0;
    if (x == 1) {
        fonwrk[j] = 'D';
        fonwrk[j + 1] = 'o';
        fonwrk[j + 2] = 'R';
        i = i + 5;
    } // if
```

```
else
    copfon = 1;
break;

case 'F': // se o caracter for F

    // F nao eh modificado
    copmud = 1;
    break;

case 'G': // se o caracter for G

    // gui -> gi
    if (fonaux[i + 1] == 'o')
        if (fonaux[i + 2] == 'i') {
            fonwrk[j] = 'G';
            fonwrk[j + 1] = 'i';
            j += 2;
            i += 2;
        } // if

        // diferente de gui

        // muda

    else
        copmud = 1;
```

copia como consoante


```

        } /* if */
    else
        copmud = 1;
    else
        copmud = 1;
else
    // gn + vogal -> ni + vogal
    if (fonaux[i + 1] == 'N')
        if ((fonaux[i + 2] != 'a') &&
(fonaux[i + 2] != 'i') && (fonaux[i + 2] != 'o'))
            copmud = 1;
        else {
            fonwrk[j] = 'N';
            fonwrk[j + 1] = 'i';
            j += 2;
            i++;
        } // else
else
    // ghi -> gi
    if (fonaux[i + 1] == 'H')
        if (fonaux[i + 2] == 'i') {
            fonwrk[j] = 'G';
            fonwrk[j + 1] = 'i';

```

```
        j += 2;
        i += 2;
    } // if
    else
        copmud = 1;
    else
        copmud = 1;
    break;

case 'H': // se o caracter for H

    // H eh desconsiderado
    break;

case 'i': // se o caracter for i

    if (fonaux[i + 2] == ' ')

        // is ou iz final perde a
        consoante

        if (fonaux[i + 1] == 's') {
            fonwrk[j] = 'i';
            break;
        } // if
        else if (fonaux[i + 1] ==
'Z') {
```

```

fonwrk[j] = 'i';
break;
} // if

// ix
if (fonaux[i + 1] != 'X')
    copfon = 1;
else if (i != 0)
    copfon = 1;
else

// ix vogal no inicio torna-se iz
if ((fonaux[i + 2] == 'a') ||
(fonaux[i + 2] == 'i') || (fonaux[i + 2] == 'o')) {
    fonwrk[j] = 'i';
    fonwrk[j + 1] = 'Z';
    j += 2;
    i++;
    break;
} // if
else

// ix consoante no inicio torna-se
is
+ 2] == 's') {
    if (fonaux[i + 2] == 'C' || fonaux[i

```

```

        fonwrk[j] = 'i';

        j++;

        i++;

        break;

    } // if

    else {

        fonwrk[j] = 'i';

        fonwrk[j + 1] = 's';

        j += 2;

        i++;

        break;

    } // else

    break;

case 'J': // se o caracter for J

    // J -> Gi

    fonwrk[j] = 'G';

    fonwrk[j + 1] = 'i';

    j += 2;

    break;

case 'K': // se o caracter for K

    // KT -> T

    if (fonaux[i + 1] != 'T')

```



```

                                copmud = 1;
                                break;

                                case 'L': // se o caracter for L

                                        // L + vogal nao eh modificado
                                        if ((fonaux[i + 1] == 'a') ||
(fonaux[i + 1] == 'i') || (fonaux[i + 1] == 'o'))

                                                copfon = 1;
                                                else

                                        // L + consoante -> U +
consoante
                                        if (fonaux[i + 1] != 'H') {
                                                fonwrk[j] = 'o';
                                                j++;
                                                break;
                                        } // if

                                        // LH + consoante nao eh
modificado
                                        else if (fonaux[i + 2] != 'a' &&
fonaux[i + 2] != 'i' && fonaux[i + 2] != 'o')

                                                copfon = 1;
                                                else

```

```

// LH + vogal -> LI + vogal
{
    fonwrk[j] = 'L';
    fonwrk[j + 1] = 'i';
    j += 2;
    i++;
    break;
}
break;

case 'M': // se o caracter for M

// M + consoante -> N +
consoante

// M final -> N
if ((fonaux[i + 1] != 'a' &&
fonaux[i + 1] != 'i' && fonaux[i + 1] != 'o') || (fonaux[i + 1] == ' ')) {
    fonwrk[j] = 'N';
    j++;
} // if

// M nao eh alterado
else
    copfon = 1;
break;

```

```

case 'N': // se o caracter for N

// NGT -> NT
if ((fonaux[i + 1] == 'G') &&
(fonaux[i + 2] == 'T')) {

        fonaux[i + 1] = 'N';
        copfon = 1;
    } // if
else

// NH + consoante nao eh
if (fonaux[i + 1] == 'H')
        if ((fonaux[i + 2] != 'a') &&
(fonaux[i + 2] != 'i') && (fonaux[i + 2] != 'o'))

                copfon = 1;

// NH + vogal -> Ni +
else {
        fonwrk[j] = 'N';
        fonwrk[j + 1] = 'i';
        j += 2;
        i++;
    }
else

```

modificado

vogal

```

        copfon = 1;
        break;

    case 'o': // se o caracter for o

        // oS final -> o
        // oZ final -> o
        if ((fonaux[i + 1] == 's') ||
(fonaux[i + 1] == 'Z'))

            if (fonaux[i + 2] == ' ') {
                fonwrk[j] = 'o';
                break;
            } // if
            else
                copfon = 1;
        else
            copfon = 1;
        break;

    case 'P': // se o caracter for P

        // PH -> F
        if (fonaux[i + 1] == 'H') {
            fonwrk[j] = 'F';
            i++;

```

```

        newmud = 1;

    } // if

    else

        copmud = 1;

    break;

case 'Q': // se o caracter for Q

    // Koi -> Ki (QUE, QUI -> KE, KI)
    if (fonaux[i + 1] == 'o')
        if (fonaux[i + 2] == 'i') {
            fonwrk[j] = 'K';
            j++;
            i++;
            break;
        } // if

    // QoA -> KoA (QUA -> KUA)
    fonwrk[j] = 'K';
    j++;
    break;

case 'R': // se o caracter for R

    // R nao eh modificado

```

```

copfon = 1;
break;

case 's': // se o caracter for s

// s final eh ignorado
if (fonaux[i + 1] == ' ')
    break;

// s inicial + vogal nao eh
modificado
(fonaux[i + 1] == 'i') || (fonaux[i + 1] == 'o'))

if ((fonaux[i + 1] == 'a') ||
    if (i == 0) {
        copfon = 1;
        break;
    } // if
else

// s entre duas vogais -> z
if ((fonaux[i - 1] != 'a') &&
(fonaux[i - 1] != 'i') && (fonaux[i - 1] != 'o')) {
        copfon = 1;
        break;
    } // if
else

```

```

// SoL nao eh modificado
if ((fonaux[i + 1] == 'o')
&& (fonaux[i + 2] == 'L') && (fonaux[i + 3] == ' ')) {
    copfon = 1;
    break;
} // if

else {
    fonwrk[j] = 'Z';
    j++;
    break;
} // else

// ss -> s
if (fonaux[i + 1] == 's')
    if (fonaux[i + 2] != ' ') {
        copfon = 1;
        i++;
        break;
    } // if
    else {
        fonaux[i + 1] = ' ';
        break;
    } // else

```

```

// s inicial seguido de consoante
fica precedido de

// i
// se nao for sci, sh ou sch nao

seguido de vogal

if (i == 0)
    if (!((fonaux[i + 1] == 'C')
&& (fonaux[i + 2] == 'i')))
        if (fonaux[i + 1] !=
'H')
            if
(!((fonaux[i + 1] == 'C') && (fonaux[i + 2] == 'H')
&& ((fonaux[i + 3] != 'a') && (fonaux[i + 3] != 'i') && (fonaux[i + 3] != 'o'))))
{
    fonwrk[j] = 'i';
    j++;

    copfon = 1;

    break;
} // if

// sH -> X;
if (fonaux[i + 1] == 'H') {
    fonwrk[j] = 'X';
    i++;

```


X

```
newmud = 1;
    break;
} // if
if (fonaux[i + 1] != 'C') {
    copfon = 1;
    break;
} // if

// sCh nao seguido de i torna-se

if (fonaux[i + 2] == 'H') {
    fonwrk[j] = 'X';
    i += 2;
    newmud = 1;
    break;
} // if

if (fonaux[i + 2] != 'i') {
    copfon = 1;
    break;
} // if

// sCi final -> Xi

if (fonaux[i + 3] == ' ') {
    fonwrk[j] = 'X';
    fonwrk[j + 1] = 'i';
```

```

        i = i + 3;
        break;
    } // if

    // sCi vogal -> X
    if ((fonaux[i + 3] == 'a') ||
(fonaux[i + 3] == 'i') || (fonaux[i + 3] == 'o')) {
        fonwrk[j] = 'X';
        j++;
        i += 2;
        break;
    } // if

    // sCi consoante -> si
    fonwrk[j] = 's';
    fonwrk[j + 1] = 'i';
    j += 2;
    i += 2;
    break;

    case 'T': // se o caracter for T

        // TS -> S
        if (fonaux[i + 1] == 's')
            break;

```

```

// TZ -> Z
else if (fonaux[i + 1] == 'Z')
    break;
else
    copmud = 1;
break;

case 'V': // se o caracter for V
case 'W': // ou se o caracter for W

// V,W inicial + vogal -> o +
vogal (U + vogal)
+ 1] == 'i' || fonaux[i + 1] == 'o')

// V,W inicial + vogal -> o +
if (fonaux[i + 1] == 'a' || fonaux[i

    if (i == 0) {
        fonwrk[j] = 'o';
        j++;
    } // if

// V,W NAO inicial + vogal
-> V + vogal

else {
    fonwrk[j] = 'V';
    newmud = 1;
} // else

```

```
        else {
            fonwrk[j] = 'V';
            newmud = 1;
        } // else
        break;

    case 'X': // se o caracter for X

        // caracter nao eh modificado
        copmud = 1;
        break;

    case 'Y': // se o caracter for Y
        // Y jah foi tratado acima
        break;

    case 'Z': // se o caracter for Z

        // Z final eh eliminado
        if (fonaux[i + 1] == ' ')
            break;

        // Z + vogal nao eh modificado
```

```

else if ((fonaux[i + 1] == 'a') ||
(fonaux[i + 1] == 'i') || (fonaux[i + 1] == 'o'))
    copfon = 1;

// Z + consoante -> S +
consoante

else {
    fonwrk[j] = 's';
    j++;
} // else
break;

default: // se o caracter nao for um dos
// relacionados

// o caracter nao eh modificado
fonwrk[j] = fonaux[i];
j++;
break;

} // switch

// copia caracter corrente
if (copfon == 1) {
    fonwrk[j] = fonaux[i];
    j++;

```

```

} // if

// insercao de i apos consoante muda
if (copmud == 1)
    fonwrk[j] = fonaux[i];
if (copmud == 1 || newmud == 1) {
    j++;
    k = 0;
    while (k == 0)
        if (fonaux[i + 1] == ' ')
            // e final mudo
            {
                fonwrk[j] = 'i';
                k = 1;
            } // if
        else if ((fonaux[i + 1] ==
'a') || (fonaux[i + 1] == 'i') || (fonaux[i + 1] == 'o'))
            k = 1;
        else if (fonwrk[j - 1] ==
'X') {
            fonwrk[j] = 'i';
            j++;
            k = 1;
        } // if
        else if (fonaux[i + 1] ==
'R')

```

```

        k = 1;
        else if (fonaux[i + 1] ==
'L')
        k = 1;
'H') {
        else if (fonaux[i + 1] !=
        fonwrk[j] = 'i';
        j++;
        k = 1;
        } // if
        else
        i++;
    }
} // for
} // if
} // else

if (s.length() > 1) {
    for (i = 0; i < s.length() + 3; i++) {
        // percorre toda a palavra, letra a letra

        // i -> l
        if (fonwrk[i] == 'i')
            fonwrk[i] = 'l';
        else

```

```
// a -> A
if (fonwrk[i] == 'a')
    fonwrk[i] = 'A';
else

// o -> U
if (fonwrk[i] == 'o')
    fonwrk[i] = 'U';
else

// s -> S
if (fonwrk[i] == 's')
    fonwrk[i] = 'S';
else

// E -> b
if (fonwrk[i] == 'E')
    fonwrk[i] = ' ';
else

// Y -> _
if (fonwrk[i] == 'Y')
    fonwrk[i] = ' _';

}
```



```

    }

    // retorna a palavra, modificada, ao vetor que contem o
texto
    // System.out.println(new String(fonwrk));
    component.remove(desloc);
    component.add(desloc, new String(fonwrk));
    desloc++;
    j = 0; // zera o contador
} // for

str = u.listToStr(component);
// remonta as palavras armazenadas no vetor em um unico string

str = u.removeMultiple(str);
// remove os caracteres duplicados

return str.toUpperCase().trim();
}
}

```

ALGORITMO DE COMPARAÇÃO DE DATAS (ddc):

```
package com.sun.mdm.matcher.comparators.addon;
```

```
import java.text.DateFormat;
import java.text.MessageFormat;
import java.text.ParseException;
import java.text.SimpleDateFormat;
import java.util.Calendar;
import java.util.Date;
import java.util.GregorianCalendar;
import java.util.HashMap;
import java.util.Locale;
import java.util.Map;
import java.util.logging.Level;
import java.util.logging.Logger;

import com.sun.mdm.matcher.comparators.MatchComparator;
import com.sun.mdm.matcher.comparators.MatchComparatorException;

/**
 *
 * @author pedro lauro
 */
public class DatasusDateComparator implements MatchComparator {

    private Map<String, Map> params;

    private Map<String, String> theParams = null;
```

```

private Map<String, String> argumentsRT = new HashMap<String,
String>();

    @Override

    public void initialize(Map<String, Map> params, Map<String, Map>
dataSources, Map<String, Map> dependClassList) {

        this.params = params;
    }

    @Override

    public void setRTParameters(String key, String value) {

        this.argumentsRT.put(key, value);
    }

    @Override

    public void stop() {

        this.argumentsRT.clear();
    }

    @Override

    public double compareFields(String dateA, String dateB, Map context)
throws MatchComparatorException {

        this.theParams = ((Map)
this.params.get(context.get("fieldName")));
    }

```

```

    try {

        Double.parseDouble(this.theParams.get("oneDiffWeight"));

        Double.parseDouble(this.theParams.get("twoDiffsWeight"));

        } catch (Exception e) {

            throw new MatchComparatorException("oneDiffWeight or
twoDiffsWeight param invalid.");

        }

        String dateFormat;

        if ((dateFormat = (String) this.argumentsRT.get("DateFormat"))
== null) {

            if ((dateFormat = (String)
this.theParams.get("dateFormat")) == null) {

                dateFormat = "yyyyMMdd";

            }

        }

        Locale locale;

        if (this.argumentsRT.get("Locale") != null) {

            locale = new Locale((String)
this.argumentsRT.get("Locale"));

        } else {

            locale = Locale.US;

        }

```

```
DateFormat df = new SimpleDateFormat(dateFormat, locale);

Date date1 = null;
Date date2 = null;

synchronized (df) {

    try {

        date1 = df.parse(dateA);
        date2 = df.parse(dateB);

    } catch (ParseException e) {

        try {

            dateFormat = "yyyyMMdd";
            df = new SimpleDateFormat(dateFormat,
locale);

            date1 = df.parse(dateA);
            date2 = df.parse(dateB);

        } catch (ParseException ex) {
```

```

        System.out.println(MessageFormat.format("format={0}, date1={1},
date2={2}", dateFormat, dateA, dateB));

        ex.printStackTrace();

        throw new MatchComparatorException(ex);

    }

}

// date 1 parsing
Calendar cal1 = new GregorianCalendar();
cal1.setTime(date1);

String[] timeSA = new String[3];

timeSA[0] = String.valueOf(cal1.get(Calendar.YEAR));
timeSA[1] = String.valueOf(cal1.get(Calendar.MONTH) + 1);

timeSA[2] =
String.valueOf(cal1.get(Calendar.DAY_OF_MONTH));

while (timeSA[0].length() < 4) {
    timeSA[0] = "0" + timeSA[0];
}

while (timeSA[1].length() < 2) {
    timeSA[1] = "0" + timeSA[1];
}

```

```
while (timeSA[2].length() < 2) {
    timeSA[2] = "0" + timeSA[2];
}

// date 2 parsing
Calendar cal2 = new GregorianCalendar();
cal2.setTime(date2);
String[] timeSB = new String[3];
timeSB[0] = String.valueOf(cal2.get(Calendar.YEAR));
timeSB[1] = String.valueOf(cal2.get(Calendar.MONTH) + 1);
timeSB[2] =
String.valueOf(cal2.get(Calendar.DAY_OF_MONTH));

while (timeSB[0].length() < 4) {
    timeSB[0] = "0" + timeSB[0];
}

while (timeSB[1].length() < 2) {
    timeSB[1] = "0" + timeSB[1];
}

while (timeSB[2].length() < 2) {
    timeSB[2] = "0" + timeSB[2];
}
```

```
double weight = 0.0D;

// will compare pairs: day, month, year divided into 2 pairs.
String[] pairs1 = new String[4];
pairs1[0] = timeSA[0].substring(0, 2);
pairs1[1] = timeSA[0].substring(2);
pairs1[2] = timeSA[1];
pairs1[3] = timeSA[2];

String[] pairs2 = new String[4];
pairs2[0] = timeSB[0].substring(0, 2);
pairs2[1] = timeSB[0].substring(2);
pairs2[2] = timeSB[1];
pairs2[3] = timeSB[2];

// how many errors?
int errors = 0;
for (int x = 0; x < 4; x++) {
    if (!pairs1[x].equals(pairs2[x])) {
        errors++;
    }
}

if (errors == 0) {
    weight = 1.0;
}
```



```

        } else if (errors == 1) {
            weight =
Double.parseDouble(this.theParams.get("oneDiffWeight"));

        } else if (errors == 2) {
            weight =
Double.parseDouble(this.theParams.get("twoDiffsWeight"));

        } else {
            weight = 0.0;
        }

        return weight;
    }
}

```

ALGORITMO DE COMPARAÇÃO DE MUNICÍPIO (dmc):

```

package com.sun.mdm.matcher.comparators.addon;

import com.sun.mdm.matcher.comparators.MatchComparator;
import com.sun.mdm.matcher.comparators.MatchComparatorException;
import java.util.HashMap;
import java.util.Map;

/**

```

```

*
* @author pedro lauro
*/
public class DatususMunicipioComparator implements MatchComparator {

    private Map<String, Map> params;

    private Map<String, String> theParams = null;

    private Map<String, String> argumentsRT = new HashMap<String,
String>();

    @Override

    public void initialize(Map<String, Map> params, Map<String, Map>
dataSources, Map<String, Map> dependClassList) {

        this.params = params;

    }

    @Override

    public void setRTParameters(String key, String value) {

        this.argumentsRT.put(key, value);

    }

    @Override

    public void stop() {

        this.argumentsRT.clear();

    }
}

```

```
@Override
```

```
public double compareFields(String municA, String municB, Map context)  
throws MatchComparatorException {
```

```
    this.theParams = ((Map) this.params.get(context.get("fieldName")));
```

```
    try {
```

```
        Integer.parseInt(this.theParams.get("beginIndexParcialAgreement"));
```

```
        Integer.parseInt(this.theParams.get("endIndexParcialAgreement"));
```

```
        Double.parseDouble(this.theParams.get("parcialAgreementWeight"));
```

```
    } catch (Exception e) {
```

```
        throw new MatchComparatorException(
```

```
            "beginIndexParcialAgreement, endIndexParcialAgreement or  
parcialAgreementWeight params invalid.");
```

```
    }
```

```
    if (municA == null || municB == null) {
```

```
        throw new MatchComparatorException("Forbidden comparison within  
null values");
```

```
    }
```

```
    double weight = 0.0D;
```

```
    if (municA.equals(municB)) {
```

```

        weight = 1.0;

    } else {

        int beginIndex =
Integer.parseInt(this.theParams.get("beginIndexParcialAgreement"));

        int endIndex =
Integer.parseInt(this.theParams.get("endIndexParcialAgreement"));

        if (municA.substring(beginIndex,
endIndex).equals(municB.substring(beginIndex, endIndex))) {

            weight =
Double.parseDouble(this.theParams.get("parcialAgreementWeight"));

        }

    }

    return weight;
}
}

```

ALGORITMO DE COMPARAÇÃO DE NOMES (bnac):

```

package com.sun.mdm.matcher.comparators.addon;

import java.util.ArrayList;

```

```
import java.util.HashMap;

import java.util.HashSet;

import java.util.LinkedHashMap;

import java.util.LinkedList;

import java.util.List;

import java.util.Map;

import java.util.Map.Entry;

import java.util.Set;

import java.util.TreeSet;

import java.util.logging.Level;

import java.util.logging.Logger;

import com.sun.mdm.index.phonetic.impl.PortuguesePhonetic;

import com.sun.mdm.matcher.comparators.MatchComparator;

import com.sun.mdm.matcher.comparators.MatchComparatorException;

/**

 *

 * @author pedro lauro

 */

public class BrazilianNameAdvancedComparator implements

MatchComparator {

    private Map<String, Map> params;

    private Map<String, String> theParams = null;
```

```

private Map<String, String> argumentsRT = new HashMap<String,
String>();

private static final PortuguesePhonetic phonetic = new
PortuguesePhonetic();

@Override

public void initialize(Map<String, Map> params, Map<String, Map>
dataSources, Map<String, Map> dependClassList) {

    this.params = params;
}

@Override

public void setRTParameters(String key, String value) {

    this.argumentsRT.put(key, value);
}

@Override

public void stop() {

    this.argumentsRT.clear();
}

@Override

public double compareFields(String complexStr1, String complexStr2,
Map context) throws MatchComparatorException {

    this.theParams = ((Map)
this.params.get(context.get("fieldName")));
}

```

```

double commonWordsNotSameOrderPenaltyMultiplier = 0.0;

double wordDistanceAcceptance = 0.0;

double firstWordNotComparedPenalty = 0.0;

double abbreviationWeight = 0.0;

double disagreementWeightEmptyField = 0.0;

try {

        commonWordsNotSameOrderPenaltyMultiplier =
Double.parseDouble(this.theParams.get("commonWordsNotSameOrderPenaltyMultiplier"));

        wordDistanceAcceptance =
Double.parseDouble(this.theParams.get("wordDistanceAcceptance"));

        firstWordNotComparedPenalty =
Double.parseDouble(this.theParams.get("firstWordNotComparedPenalty"));

        abbreviationWeight =
Double.parseDouble(this.theParams.get("abbreviationWeight"));

        disagreementWeightEmptyField =
Double.parseDouble(this.theParams.get("disagreementWeightEmptyField"));

    } catch (Exception e) {

        throw new MatchComparatorException(

            "One of these params is invalid:
commonWordsNotSameOrderPenaltyMultiplier, wordDistanceAcceptance,
firstWordNotComparedPenalty, abbreviationWeight,
disagreementWeightEmptyField");

    }

```

```

        if (complexStr1 == null || complexStr2 == null ||
complexStr1.trim().length() == 0 || complexStr2.trim().length() == 0) {

            return disagreementWeightEmptyField;

        }

        float[] maximos = new float[3];

        HashMap<String, Float> mapaFreq = new HashMap<String,
Float>();

        String[] outPartesComplex = getMapaFrequencia(complexStr1,
complexStr2, mapaFreq, maximos);

        String str1NaoFon = outPartesComplex[0];

        String str2NaoFon = outPartesComplex[1];

        if (str1NaoFon == null || str2NaoFon == null ||
str1NaoFon.trim().length() == 0 || str2NaoFon.trim().length() == 0) {

            return disagreementWeightEmptyField;

        }

        String str1 = phonetic.fonetize(str1NaoFon);

        String str2 = phonetic.fonetize(str2NaoFon);

        if (str1 == null || str2 == null || str1.trim().length() == 0 ||
str2.trim().length() == 0) {

            return disagreementWeightEmptyField;

        }

```



```

/**
 * calculate
 */

/*
 * allTokens | intersection
 */
Set<String> intersection = new HashSet<String>();
List<String> aux = new ArrayList<String>();

List<Token> allTokens1 = new ArrayList<Token>();
String[] palavras = str1.split("\\s+");
String[] palavrasNF = str1NaoFon.split("\\s+");
for (int x = 0; x < palavras.length; x++) {

    String palavra = palavras[x];
    String palavraNF = palavrasNF[x];
    int position = x;
    int type = x == 0 ? 0 : x == palavras.length - 1 ? 2 : 1;

    allTokens1.add(new Token(palavra, palavraNF, position,
type));

    aux.add(palavras[x]);
}

```

```

List<Token> allTokens2 = new ArrayList<Token>();
palavras = str2.split("\\s+");
palavrasNF = str2NaoFon.split("\\s+");
for (int x = 0; x < palavras.length; x++) {

    String palavra = palavras[x];
    String palavraNF = palavrasNF[x];
    int position = x;
    int type = x == 0 ? 0 : x == palavras.length - 1 ? 2 : 1;

    allTokens2.add(new Token(palavra, palavraNF, position,
type));

    if (aux.contains(palavra)) {
        intersection.add(palavra);
    }
}

/*
 * if the common words are in same order in two Strings match
weight is
 * 1.0 else match weight is penalized
 */

boolean sameOrder = verifyCommonTokensOrdered(allTokens1,
allTokens2, intersection);

```

```

    /*
    * compare word by word
    */

    HashSet<Pair> mapFinal = new HashSet<Pair>();

    ArrayList<Token> tempSetTokens1 = new ArrayList<Token>();
    tempSetTokens1.addAll(allTokens1);

    ArrayList<Token> tempSetTokens2 = new ArrayList<Token>();
    tempSetTokens2.addAll(allTokens2);

    while (tempSetTokens1.size() > 0) {

        HashMap<Token, TreeSet<Pair>> mapTemp = new
HashMap<Token, TreeSet<Pair>>();
        ArrayList<Pair> mapNulos = new ArrayList<Pair>();

        for (Token token1 : tempSetTokens1) {

            Pair maxMatchPair = new Pair(token1, null, 0.0);

            for (Token token2 : tempSetTokens2) {

                double d = 0;

```

```

// regra para abreviações
        if (abbreviationWeight > 0 &&
(token1.token.length() == 1 || token2.token.length() == 1)) {

                if (token1.tokenNaoFon.substring(0,
1).equals(token2.tokenNaoFon.substring(0, 1))) {

                        d = abbreviationWeight;

                }

        }

// demais comparações
        else {

                d = calculateDistance(token1.token,
token2.token);

        }

        Pair pairTmp = new Pair(token1, token2, d);

        if (maxMatchPair == null ||
pairTmp.compareTo(maxMatchPair) < 0) {

                maxMatchPair = pairTmp;

        }

}

if (maxMatchPair.token2 == null) {

// theres no token2 left

```

```

        mapNulos.add(maxMatchPair);

        } else if
(mapTemp.containsKey(maxMatchPair.token2)) {

            // token2 already used

            TreeSet<Pair> pairs =
mapTemp.get(maxMatchPair.token2);

            pairs.add(maxMatchPair);

            // repetedTokens.add(maxMatchIndex);

        } else {

            // token2 not used yet

            TreeSet<Pair> pairs = new TreeSet<Pair>();

            pairs.add(maxMatchPair);

            mapTemp.put(maxMatchPair.token2, pairs);

        }

    }

    for (Entry<Token, TreeSet<Pair>> entry :
mapTemp.entrySet()) {

        /*

        * get always the first from the treeset, that one will
be the

```

biggest

set is sorted

```
        * single on using that token2, or the one with the
        * match value using the same token2 (because the
        * by the match value)
        */
        Pair pair = entry.getValue().first();
        mapFinal.add(pair);

        tempSetTokens1.remove(pair.token1);
        tempSetTokens2.remove(pair.token2);
    }

    /*
    * remove all token1 without pairs
    */
    for (Pair pair : mapNulos) {
        tempSetTokens1.remove(pair.token1);
    }
}

/*
* apply wordDistanceAcceptance and sum
*/
boolean applyFirstWordPenalty = false;
```

```

double sum = 0.0;

for (Pair pair : mapFinal) {

    // first word from name 1 was not compared to
    // first word from name 2 or vice-versa

    if (pair.token1.position == 0 && pair.token2.position != 0 ||
pair.token2.position == 0 && pair.token1.position != 0) {

        applyFirstWordPenalty = true;

    }

    /*
    * tabela frequencia
    */

    Float pont1 = mapaFreq.get(pair.token1.type + ":" +
pair.token1.token);

    if (pont1 == null) {

        pont1 = (float) pair.weight;

    } else {

        pont1 = (float) ((pair.weight + (pont1 / 100)) / (1 +
(maximos[pair.token1.type] / 100)));

    }

    Float pont2 = mapaFreq.get(pair.token2.type + ":" +
pair.token2.token);

    if (pont2 == null) {

        pont2 = (float) pair.weight;

```

```

        } else {
            pont2 = (float) ((pair.weight + (pont2 / 100)) / (1 +
(maximos[pair.token2.type] / 100)));
        }

        if (pont1 < pont2) {
            pair.weight = pont1;
        } else {
            pair.weight = pont2;
        }

        // apply wordDistanceAcceptance
        if (pair.weight < wordDistanceAcceptance) {
            pair.weight = 0.0f;
        }

        sum += pair.weight;
    }

    // se fizer a união dos tokens dos dois nomes,
    // o tamanho do conjuntos será length1 + length2 -
commonWordLength

    double res = sum / (double) (allTokens1.size() +
allTokens2.size() - intersection.size());

    // apply First Word Penalty

```



```

        if (applyFirstWordPenalty) {
            res += firstWordNotComparedPenalty;
        }

        if (!sameOrder) {
            res = res * commonWordsNotSameOrderPenaltyMultiplier;
        }

        return res;
    }

    private void obterValoresFrequenciaIndividual(String[] partes,
    HashMap<String, Float> tabela) {

        // 0!NOME!8.89111

        for (int i = 1; i < partes.length; i++) {

            String[] args = partes[i].split("!");

            String chave = args[0] + ":" + args[1];
            Float atual = Float.parseFloat(args[2]);

            Float anterior = tabela.put(chave, atual);

            // usar sempre o menor

```

```

        if (anterior == null || anterior < atual) {
            tabela.put(chave, atual);
        }
    }
}

private String[] getMapaFrequencia(String texto1, String texto2,
HashMap<String, Float> tabela, float[] maximos) {

    try {

        // são esperadas as tabelas de frequencia, no formato
abaixo

        // NOME NOMEMEIO

        //
SOBRENOME@0!NOME!1.0[@1!NOMEMEIO!5.9]@2!SOBRENOME!9.7%MA
XP%MAXM%MAXS

        String[] argsMax = texto1.split("%");
        String[] partes1 = argsMax[0].split("@");
        String[] partes2 = texto2.split("%")[0].split("@");

        // %MAXP%MAXM%MAXS

        if (argsMax.length > 1) {
            for (int i = 1; i <= 3; i++) {
                maximos[i - 1] = Float.parseFloat(argsMax[i]);
            }
        }
    }
}

```

```

    }
}

// obter valores frequencia individual
obterValoresFrequenciaIndividual(partes1, tabela);
obterValoresFrequenciaIndividual(partes2, tabela);

String[] retorno = { partes1[0], partes2[0] };
return retorno;

} catch (Exception e) {

    System.err.println("### REGISTRO TABELA
FREQUENCIA INCORRETO ### => " + texto1);

    Logger.getLogger(BrazilianNameAdvancedComparator.class.getName())
).log(Level.SEVERE,

        "### REGISTRO TABELA FREQUENCIA
INCORRETO ### => " + texto1);

    return null;

}

}

// LevenshteinDistance
private double calculateDistance(String str1, String str2) {

```

```

int[] costs = new int[str2.length() + 1];

for (int i = 0; i <= str1.length(); i++) {

    int lastValue = i;

    for (int j = 0; j <= str2.length(); j++) {

        if (i == 0) {
            costs[j] = j;
        } else {

            if (j > 0) {

                int newValue = costs[j - 1];

                if (str1.charAt(i - 1) != str2.charAt(j - 1))
            {
                newValue =
Math.min(Math.min(newValue, lastValue), costs[j]) + 1;
            }

            costs[j - 1] = lastValue;
            lastValue = newValue;
        }
    }
}

```

```

        if (i > 0) {
            costs[str2.length()] = lastValue;
        }
    }

    double distance = 1.0 - costs[str2.length()] / (double)
Math.max(str1.length(), str2.length());

    return distance;
}

private boolean verifyCommonTokensOrdered(List<Token> allTokens1,
List<Token> allTokens2, Set<String> intersection) {

    List<String> commonTokensOrdered1 = new
LinkedList<String>();

    List<String> commonTokensOrdered2 = new
LinkedList<String>();

    for (Token token : allTokens1) {
        if (intersection.contains(token.token) &&
!commonTokensOrdered1.contains(token.token)) {
            commonTokensOrdered1.add(token.token);
        }
    }

    for (Token token : allTokens2) {
        if (intersection.contains(token.token) &&
!commonTokensOrdered2.contains(token.token)) {

```

```

        commonTokensOrdered2.add(token.token);
    }
}

    boolean sameOrder = true;
    for (int i = 0; i < intersection.size(); i++) {
        if
(!commonTokensOrdered1.get(i).equals(commonTokensOrdered2.get(i))) {
            sameOrder = false;
            break;
        }
    }

    return sameOrder;
}
}

```

```

class Pair implements Comparable<Pair> {

    protected Token token1;
    protected Token token2;
    protected double weight = 0.0f;

    Pair(Token token1, Token token2, double weight) {

```

```

this.token1 = token1;

this.token2 = token2;

this.weight = weight < 0.0 ? 0.0 : weight;
}

@Override

public int compareTo(Pair other) {

    // maior weight
    int weightCompare = Double.compare(other.weight, this.weight);

    if (weightCompare != 0) {
        return weightCompare;
    }

    // token2 nulo
    boolean otherNull = other.token2 == null;
    boolean thisNull = this.token2 == null;

    if (otherNull && thisNull) {
        return 0;
    } else if (otherNull && !thisNull) {
        return -1;
    } else if (!otherNull && thisNull) {
        return 1;
    }
}

```

```

    }

    // observa os types, retornar positivo para preferenciar other
    boolean otherPosIguais = other.token1.type == other.token2.type;
    boolean thisPosIguais = this.token1.type == this.token2.type;

    if (otherPosIguais && !thisPosIguais) {
        return 1;
    } else if (!otherPosIguais && thisPosIguais) {
        return -1;
    }

    // observa posicoes: retornar aquele com menor distancia entre
    // positions

    int diffPosOther = Math.abs(other.token1.position -
other.token2.position);

    int diffPosThis = Math.abs(this.token1.position -
this.token2.position);

    if (diffPosOther < diffPosThis) {
        return 1;
    } else if (diffPosOther > diffPosThis) {
        return -1;
    }

    // mesmo peso, mesmo type, distancias iguais

```



```

        return 0;
    }

    @Override
    public int hashCode() {
        final int prime = 31;
        int result = 1;
        result = prime * result + ((token1 == null) ? 0 :
token1.hashCode());
        result = prime * result + ((token2 == null) ? 0 :
token2.hashCode());
        long temp;
        temp = Double.doubleToLongBits(weight);
        result = prime * result + (int) (temp ^ (temp >>> 32));
        return result;
    }

    @Override
    public boolean equals(Object obj) {
        if (this == obj)
            return true;
        if (obj == null)
            return false;
        if (getClass() != obj.getClass())
            return false;
        Pair other = (Pair) obj;

```

```

        if (token1 == null) {
            if (other.token1 != null)
                return false;
        } else if (!token1.equals(other.token1))
            return false;

        if (token2 == null) {
            if (other.token2 != null)
                return false;
        } else if (!token2.equals(other.token2))
            return false;

        if (Double.doubleToLongBits(weight) !=
Double.doubleToLongBits(other.weight))
            return false;

        return true;
    }

    @Override
    public String toString() {
        return "Pair [token1=" + token1 + ", token2=" + token2 + ",
weight=" + weight + "]";
    }
}

class Token {

```

```

String token;

String tokenNaoFon;

int position;

int type;

public Token(String token, String tokenNaoFon, int position, int type) {

    this.token = token;

    this.tokenNaoFon = tokenNaoFon;

    this.position = position;

    this.type = type;

}

@Override

public String toString() {

    return "Token [token=" + token + ", tokenNaoFon=" +
tokenNaoFon + ", position=" + position + ", type=" + type + "];"

}

@Override

public int hashCode() {

    final int prime = 31;

    int result = 1;

    result = prime * result + position;

    result = prime * result + ((token == null) ? 0 : token.hashCode());

    result = prime * result + type;

```

```
        return result;
    }

    @Override
    public boolean equals(Object obj) {
        if (this == obj)
            return true;
        if (obj == null)
            return false;
        if (getClass() != obj.getClass())
            return false;
        Token other = (Token) obj;
        if (position != other.position)
            return false;
        if (token == null) {
            if (other.token != null)
                return false;
        } else if (!token.equals(other.token))
            return false;
        if (type != other.type)
            return false;
        return true;
    }
}
```

ALGORITMO DE COMPARAÇÃO DE NOMES SIMPLIFICADO (bns):

```
package com.sun.mdm.matcher.comparators.addon;

import java.util.ArrayList;
import java.util.Arrays;
import java.util.HashMap;
import java.util.HashSet;
import java.util.LinkedList;
import java.util.Map;
import java.util.Set;
import java.util.logging.Level;
import java.util.logging.Logger;

import org.apache.commons.lang.StringUtils;

import com.sun.mdm.index.phonetic.impl.UtilitiesMod;
import com.sun.mdm.matcher.comparators.MatchComparator;
import com.sun.mdm.matcher.comparators.MatchComparatorException;

/**
 * @author pkar
 */
@SuppressWarnings("rawtypes")
```

```

public class BrazilianNameSimpleComparator implements MatchComparator
{

    private HashSet<String> IGNORED_WORDS = new HashSet<String>();
    private Map<String, Map> params;
    private Map<String, String> theParams = null;

    private static final UtilitiesMod utilitiesMod = new UtilitiesMod();

    /**
     * Initialize the parameters and data sources info.
     *
     * @param params
     *     provides all the parameters associated with a given match
     *     field using this match comparator
     * @param dataSources
     *     provides all the data sources info. associated with a given
     *     match field using this match comparator
     * @param dependClassList
     *     provides the list of all the dependency classes
     */
    public void initialize(Map<String, Map> params, Map<String, Map>
dataSources, Map<String, Map> dependClassList) {
        this.params = params;

        IGNORED_WORDS.addAll(Arrays.asList("DA", "DE", "DI", "DO",
"DU", "DAS", "DES", "DIS", "DOS", "DUS", "I", "E", "NAU", "NU", "KU"));
    }
}

```

```

    }

    /**
     * A setter for real-time passed-in parameters
     *
     * @param key
     *     the key for use in a Map
     * @param value
     *     the corresponding value for use in a Map
     */
    public void setRTParameters(String key, String value) {
    }

    private String cleanseCommonNames(String text) {

        if (StringUtils.isBlank(text))
            return null;

        String[] tokens = text.split(" ");

        ArrayList<String> list = new ArrayList<String>();

        for (String token : tokens) {

            if (StringUtils.isNotBlank(token) &&
                !IGNORED_WORDS.contains(token)) {

```

```
list.add(token);
    }
}

return StringUtils.join(list.toArray(), " ");
}

/**
 * Reads two strings and measure how close they are relying on an
algorithm
 * that compare the proximity of the two strings (zero being very different
 * and one being identical)
 *
 * @param recordA
 *     Candidate's string record.
 * @param recordB
 *     Reference's string record.
 * @return a real number between zero and one that measures the
degree of
 *     similarity.
 */
@SuppressWarnings("unchecked")
public double compareFields(String str1, String str2, Map context)
throws MatchComparatorException {
```



```
this.theParams = ((Map)
this.params.get(context.get("fieldName")));

boolean ignoreCommonNames = false;

boolean ignoreAccentuation = false;

try {

    ignoreCommonNames =
    Boolean.parseBoolean(this.theParams.get("ignoreCommonNames"));

    ignoreAccentuation =
    Boolean.parseBoolean(this.theParams.get("ignoreAccentuation"));

    } catch (Exception e) {

        throw new MatchComparatorException("One of these
        params is invalid: ignoreCommonNames, ignoreAccentuation");

    }

    if (ignoreCommonNames) {

        str1 = cleanseCommonNames(str1);

        str2 = cleanseCommonNames(str2);

    }

    if (ignoreAccentuation) {

        str1 = utilitiesMod.removeAccentuation(str1);

        str2 = utilitiesMod.removeAccentuation(str2);

    }

}
```

```

    }

    if (str1 == null || str2 == null || (str1.trim().length() == 0) ||
(str2.trim().length() == 0)) {

        return 0;

    }

    String[] tokens1 = str1.split("\\s+");
    String[] tokens2 = str2.split("\\s+");

    int length1 = tokens1.length;
    int length2 = tokens2.length;

    HashSet<String> HS1 = new HashSet<String>();
    HashSet<String> HS2 = new HashSet<String>();

    for (int i = 0; i < length1; i++) {
        HS1.add(tokens1[i]);
    }

    for (int i = 0; i < length2; i++) {
        HS2.add(tokens2[i]);
    }

    Set<String> intersection = intersection(HS1, HS2);

    double commonWordLength = intersection.size();

```

```

/*
 * if the common words are in same order in two Strings match
weight is
 * 1.0 else match weight is 0.6
 */
LinkedList<String> AL1 = new LinkedList<String>();
LinkedList<String> AL2 = new LinkedList<String>();

for (int i = 0; i < length1; i++) {
    if (intersection.contains(tokens1[i])) {
        AL1.add(tokens1[i]);
    }
}

for (int i = 0; i < length2; i++) {
    if (intersection.contains(tokens2[i])) {
        AL2.add(tokens2[i]);
    }
}

boolean sameOrder = true;
for (int i = 0; i < commonWordLength; i++) {
    if (!AL1.get(i).equals(AL2.get(i))) {
        sameOrder = false;
        break;
    }
}
}

```

```

double sum = 0.0;

for (String s1 : HS1) {
    double maxMatch = 0.0;
    String maxMatchString = "";
    for (String s2 : HS2) {
        double d = editDistance(s1, s2);
        if (d > maxMatch) {
            maxMatch = d;
            maxMatchString = s2;
        }
    }
    HS2.remove(maxMatchString);
    sum = sum + maxMatch;
}

// verify if first words are equal. if not, penalty of 0.3
boolean firstsEquals = true;
if (length1 > 0 && length2 > 0) {
    double firstDistance = editDistance(tokens1[0], tokens2[0]);
    if (firstDistance == 1.0) {
        firstsEquals = true;
    } else {
        firstsEquals = false;
    }
}

```

```

    }

    // System.out.println("match weight from not common words " +
(sum -
    // commonWordLength));

    double res = sum / (double) (length1 + length2 -
commonWordLength);

    if (!sameOrder) {
        res = res * 0.6;
    }

    if (!firstsEquals) {
        res = res * 0.7;
    }

    return res;
}

private double editDistance(String str1, String str2) {

    int[] costs = new int[str2.length() + 1];

    for (int i = 0; i <= str1.length(); i++) {
        int lastValue = i;
        for (int j = 0; j <= str2.length(); j++) {
            if (i == 0) {

```

```

        costs[j] = j;
    } else {
        if (j > 0) {
            int newValue = costs[j - 1];
            if (str1.charAt(i - 1) != str2.charAt(j - 1))
{
                newValue =
Math.min(Math.min(newValue, lastValue), costs[j]) + 1;
            }
            costs[j - 1] = lastValue;
            lastValue = newValue;
        }
    }
}
if (i > 0) {
    costs[str2.length()] = lastValue;
}
}
return 1.0 - costs[str2.length()] / (double) max(str1.length(),
str2.length());
}

public <T> Set<T> union(Set<T> setA, Set<T> setB) {
    Set<T> tmp = new HashSet<T>(setA);
    tmp.addAll(setB);
    return tmp;
}

```

```

}

public <T> Set<T> intersection(Set<T> setA, Set<T> setB) {
    Set<T> tmp = new HashSet<T>();
    for (T x : setA) {
        if (setB.contains(x)) {
            tmp.add(x);
        }
    }
    return tmp;
}

```

```

public <T> Set<T> difference(Set<T> setA, Set<T> setB) {
    Set<T> tmp = new HashSet<T>(setA);
    tmp.removeAll(setB);
    return tmp;
}

```

```

private int max(int a, int b) {

    return a > b ? a : b;

}

```

```

/**

```

```

* Close any related data sources streams

```

```
*/  
  
public void stop() {  
    }  
}
```