

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

**ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO
PARA HEPATITE VIRAL CRÔNICA B:
análise de custo-efetividade**

ALESSANDRA MACIEL ALMEIDA

Belo Horizonte – MG

2011

ALESSANDRA MACIEL ALMEIDA

**ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO PARA
HEPATITE VIRAL CRÔNICA B:
análise de custo-efetividade**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio.

**Belo Horizonte – MG
Faculdade de Medicina - UFMG**

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof^a Heloísa Maria Murgel Starling

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a. Elisabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof^a. Maria da Conceição Juste Werneck Cortes

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora: Prof^a. Mariângela Leal Cherchiglia

Subcoordenador: Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

COLEGIADO

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Prof. Fernando Augusto Proietti

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Prof^a. Maria Fernanda Furtado de Lima e Costa

Prof^a. Soraya Almeida Belisário

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro

Prof^a. Waleska Teixeira Caiaffa

Orozimbo Henriques Campos Neto (Discente Titular/M)

Gustavo Laine Araújo de Oliveira (Discente Suplente/M)

Elaine Leandro Machado (Discente Titular/D)

Janaína Lavalli Goston (Discente Suplente/D)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo privilégio de poder ser capaz de realizar meus sonhos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio, pela dedicação e incentivo. A convivência permitiu-me compreender sua grandeza e proporcionou-me inúmeros ensinamentos.

Aos grandes amores da minha vida, Eduardo e Bernardo, que em todos os momentos estiveram ao meu lado e sempre compreenderam com profundo respeito o meu trabalho, a quem dedico esta tese.

RESUMO

Introdução: a hepatite B é uma das doenças infecciosas mais frequentes em todo o mundo, com crescentes gastos no Sistema Único de Saúde (SUS). **Objetivos:** realizar avaliação farmacoeconômica e epidemiológica do interferon e lamivudina, classificados como de alto custo pelo SUS e utilizados para o tratamento em adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite B. Realizar revisão sistemática sobre a eficácia de interferon (convencional e peguilado) e lamivudina no tratamento da hepatite B crônica (HBC) [artigo 1]; descrever gastos e perfil epidemiológico dos pacientes que utilizaram medicamentos para o tratamento da HBC no SUS (2000-2004) [artigo 2]; realizar análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, comparando interferon (convencional e peguilado) com lamivudina em pacientes com HBC, elevados níveis de aminotransferase e sem evidência de cirrose [artigo 3]. **Métodos:** consulta principalmente às bases de dados MEDLINE (Pubmed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no período de janeiro de 1970 a dezembro de 2007. Medidas de resultado foram resposta virológica, bioquímica, histológica, soroconversão/resposta e efeitos adversos. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela escala de JADAD modificada. Coorte histórica de indivíduos das bases de dados do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS, no período de 2000 a 2004, identificados por relacionamento determinístico-probabilístico, com caracterização do perfil por sexo, idade, macrorregião de residência, ano e diagnóstico no início do tratamento e esquemas terapêuticos. O cálculo dos gastos médios e medianos em Reais (R\$) por ano de seguimento e gasto total foi atualizado para dezembro/2008 com base no Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo. Para diferenças nos gastos por diagnóstico no início do tratamento utilizaram-se, com nível de significância de 5%: teste Friedman entre grupos independentes; teste de Kruskal-Wallis; e para idade, correlação de Spearman. Análise de custo-efetividade, na perspectiva do SUS, comparou interferon (convencional e peguilado) com lamivudina. Modelo de Markov foi desenvolvido para a HBC com 40 anos de seguimento com desconto de 5% nos custos e benefícios. As taxas anuais de progressão da doença, custos devido às complicações e eficácia dos medicamentos foram obtidas da literatura e as medidas de utilidade pelo instrumento EuroQol (EQ-5D). Análises de sensibilidade unidirecionais e probabilísticas avaliaram as incertezas. **Resultados:** dos 35 artigos selecionados, 18 abordaram interferon alfa, três interferon peguilado e 14 a lamivudina. A maioria apresentou qualidade moderada na escala de JADAD modificada. Na coorte histórica de 2000-2004 foram analisados 1.570 pacientes, 38,0% residiam no Sudeste, a maioria homem, com idade entre 41-50 anos. As mais altas medianas de gastos foram no primeiro ano de seguimento, com uso contínuo de interferon ou lamivudina ou que iniciaram o tratamento com interferon. Na análise de custo-efetividade, para os pacientes HBeAg positivo, o interferon peguilado resultou em melhores resultados em saúde, e razão de custo-efetividade incremental acima do limiar de custo-efetividade aceitável para o Brasil. Para os HBeAg negativo o interferon apresentou melhores resultados em saúde e limiar de custo-efetividade favorável. **Conclusões:** o interferon peguilado demonstrou eficácia superior ao interferon e lamivudina, sem demonstrar diferenças estatisticamente significantes e efeitos colaterais semelhantes aos do interferon. A lamivudina foi sensível ao vírus para pacientes HBeAg negativo e apresentou desenvolvimento de resistência. Na coorte de 2000-2004, os gastos com medicamentos no tratamento da HBC foram elevados no SUS. O interferon pode ser considerado a alternativa de escolha em sistemas de saúde com recursos limitados.

Palavras-chave: Hepatite B crônica. Interferon, interferon peguilado, lamivudina. Custo-efetividade. Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis B is one of the most common infectious diseases worldwide and has been showing increasing expenditures in the Brazilian Unified Health System (SUS). **Objectives:** To perform a pharmacoeconomic and epidemiological evaluation of interferon and lamivudine classified as high costs in SUS and utilized for the treatment of adults with chronic hepatitis B (CHB). Conduct a systematic review to evaluate the efficacy of interferon (conventional and pegylated) and lamivudine for the treatment of CHB [Article 1]. Describe the expenditures and epidemiological profile of patients that used medicines for the treatment of CHB in SUS (2000-2004) [Article 2]. Conduct a cost-effectiveness analysis in SUS perspective comparing interferon (conventional and pegylated) with lamivudine in patients with HBC, elevated aminotransferase levels and no evidence of cirrhosis [Article 3]. **Methods:** Search mainly databases MEDLINE (Pubmed) and Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), from January 1970 to December 2007. The outcomes were virological, biochemical and histological response, seroconversion/response and adverse effects. To evaluate the methodological quality of the studies it was utilized the modified JADAD scale. A historical cohort of individuals with diagnosis of CHB in the beginning of the treatment identified from deterministic/probabilistic linkage from SUS outpatient information data system (2000-2004). To describe patients profile it were considered gender, age, residence region at baseline, year of treatment initiation, diagnosis at the beginning of the treatment and treatment regimens. The average and median expenditure (R\$) per year of follow-up and total expenses were updated to December/2008 based on National Consumer Prices Index. To see differences in expenses according to the diagnosis at the beginning of the treatment, Friedman test was used, between independent groups Kruskal-Wallis test and Spearman correlation by age. It was considered a 5% level of significance. A cost-effectiveness analysis was conducted in SUS perspective comparing interferon (conventional and pegylated) with lamivudine for the treatment of CHB. A Markov model was developed for CHB with 40 years of follow up. Costs and benefits were discounted at 5%. Annual rates of disease progression, costs due to complications and efficacy of the drugs were obtained from literature and utility measurements applying EuroQol (EQ 5D). One-way and probabilistic sensitivity analysis evaluated the uncertainties. **Results:** It was selected 35 articles: 18 of interferon alfa, three of pegylated interferon and 14 of lamivudine. Most studies showed moderate quality in the classification of modified JADAD scale. In cohort (2000-2004) it was analyzed 1570 patients with CHB B18.1 and 38.0% lived in Southeast, majority were male aged 41-50 years. Higher median expenditures occurred in the first year of follow-up, for those with continued use of interferon or lamivudine or who started treatment with interferon. In cost-effectiveness analysis for HBeAg positive patients, pegylated interferon exhibited more benefits in health but cost-effectiveness ratio above the threshold acceptable in Brazil. For HBeAg negative patients interferon showed more benefits in health at an favorable cost-effectiveness threshold. **Conclusions:** Peginterferon demonstrated superior efficacy to interferon and lamivudine, not statistically significant and similar side effects to interferon. Lamivudine has the advantage of being sensitive to virus in patients HBeAg negative and showed development of resistance. In the cohort (2000-2004) expenditures on medicines were considered high in SUS. Interferon could be considered the chosen alternative in health care systems with limited resources.

Key words: Chronic hepatitis B. Interferon, peginterferon, lamivudine. Cost-effectiveness. Sistema Único de Saúde.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina-aminotransferases
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo
ATS	Avaliação tecnológica em saúde
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
AVG	Anos de vida ganhos
CAP	Coefficiente de adequação de preços
CC	Cirrose compensada
CD	Cirrose descompensada
CHC	Carcinoma hepatocelular
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNPq	Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EQ-5D	EuroQol
FAPEMIG	Fundação de Apoio à Pesquisa no Estado de Minas Gerais
HAI	Índice de atividade histológica
HBC	Hepatite B crônica
HBeAg	Antigênio e do vírus da hepatite B
HBsAg	Antigênio s do vírus da hepatite B
HCC	Carcinoma hepatocelular
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e prestação de serviços
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IPCA	Índice Nacional Preço ao Consumidor Amplo
LAM	Lamivudina
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LSN	limite superior da normalidade

MS	Ministério da Saúde
N	Número
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEG	Interferon peguilado
PF	Preço de fábrica
PIB	Produto Interno Bruto
PMDE	Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RCE	Razão de custo-efetividade
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
rIFN	Interferon recombinante
SES-MG	Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
Te	Tempo de estudo
Ts	Tempo de seguimento
TTO	<i>Time Trade-off</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHB	Vírus da hepatite B
Vs	<i>Versus</i>

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	11
1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	16
1.1 Hepatite B crônica.....	17
1.1.1 Descrição do problema de saúde pública.....	17
1.1.2 HBC (HBeAg positivo).....	17
1.1.3 HBC (HBeAg negativo).....	19
1.1.4 Soroconversão HBsAg.....	19
1.1.5 Complicações em longo prazo.....	19
1.1.6 Prevalência e incidência.....	20
1.1.7 Medicamentos utilizados para o tratamento da HBC.....	20
1.2 Justificativa.....	21
2 OBJETIVOS.....	23
2.1 Objetivo geral.....	24
2.2 Objetivos específicos.....	24
REFERÊNCIAS.....	25
3 ARTIGO ORIGINAL 1 - REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DO INTERFERON ALFA (CONVENCIONAL, PEGUILADO) E LAMIVUDINA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA B.....	28
4 ARTIGO ORIGINAL 2 - PERFIL DE INDIVÍDUOS COM HEPATITE B CRÔNICA E GASTOS COM SEU TRATAMENTO NO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS DE DISPENSAÇÃO EXCEPCIONAL DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.....	50

5 ARTIGO ORIGINAL 3 - TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA: CUSTO-EFETIVIDADE DO INTERFERON (CONVENCIONAL E PEGUILADO) COMPARADO À LAMIVUDINA.....	66
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
APÊNDICES E ANEXOS.....	97

A saúde, como dever do Estado, financiada por um sistema público não contributivo permitiu explicitar a universalidade, integralidade e a equidade como os princípios norteadores de nossa política de saúde. Na criação do Sistema Único de Saúde (SUS) foi previsto o direito do cidadão à assistência farmacêutica, mas esse direito só foi regulamentado após dez anos, com a publicação da Política Nacional de Medicamentos (PNM). Essa política fortalece os princípios e as diretrizes do SUS, objetivando, ainda, a garantia da eficácia e segurança no uso racional de medicamentos e o acesso da população aos medicamentos essenciais¹.

O planejamento da assistência farmacêutica busca garantir o acesso a medicamentos de forma racional, envolvendo e responsabilizando as três esferas de governo, utilizando as normalizações e protocolos clínicos para atingir a efetividade esperada nos tratamentos².

Em 2003, foi gasto aproximadamente R\$ 1,05 bilhão com o Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional (atualmente denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) no SUS e em 2005 esses recursos já somavam R\$ 1,92 bilhão³. Em relação ao financiamento do SUS, em 2003 as despesas com ações e serviços públicos de saúde foram de R\$ 53,6 bilhões pelas três esferas governamentais, correspondendo a R\$ 303,17 por habitante⁴. No período de 2002 a 2006, enquanto os gastos totais com saúde aumentaram 9,6%, os gastos com medicamentos tiveram incremento de 123,9%. Em 2006, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), enquanto o Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro cresceu 3,7%, ocorreu aumento de 7,5% no gasto do Ministério da Saúde (MS) e de 26% com medicamentos⁵. Essa situação gera cenário de crescimento contínuo de despesas e de financiamento insuficiente para o SUS.

A informação na área da saúde torna-se então importante ferramenta para compreensão dos gastos em saúde e construção de indicadores epidemiológicos visando subsidiar a formulação de políticas e o processo de tomada de decisão pelos gestores do sistema. A Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC) do Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS) é um instrumento de caráter contábil que permite analisar gastos em âmbito ambulatorial e com medicamentos especializados. Contudo, apresenta como limitação a impossibilidade de avaliação dos registros referentes a um mesmo paciente. O método de *linkage*, ou técnica de pareamento determinístico-probabilístico de bases de dados, propicia encontrar os registros referentes a

um mesmo paciente nos arquivos e unificá-los em um único registro, viabilizando a realização de estudos de acompanhamento do paciente nos sistemas de informação do SUS⁶.

O pareamento de registros consistiu em etapa preliminar deste estudo e permitiu a construção de uma Base Nacional de Usuários de Medicamentos de Dispensação Excepcional a partir de registros administrativos: APAC/SIA e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). A coorte histórica foi composta de 611.419 usuários que iniciaram o tratamento no SUS no período de 2000-2004⁷. Essa base de dados viabilizou a identificação de uma coorte de usuários de medicamentos para o tratamento da HBC de âmbito nacional, de forma a habilitar o seguimento desses pacientes no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

A etapa inicial deste estudo foi a revisão sistemática dos medicamentos para o tratamento da HBC inseridos em 2002 nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos de Alto Custo do MS, a saber: interferon e lamivudina que foram comparados ao interferon peguilado⁸. No Brasil, até outubro 2009, o protocolo do Ministério da Saúde preconizava o interferon e a lamivudina para o tratamento da HBC, sendo que atualmente foram incorporados medicamentos como adefovir, entecavir e tenofovir. Teve-se em conta que, nos últimos anos, várias iniciativas do MS, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e de universidades públicas foram adotadas buscando incorporar as evidências científicas no processo de tomada de decisão. Assim, por exemplo, os medicamentos de alto custo do SUS têm sido avaliados atualmente de modo criterioso em relação à comprovação de sua eficácia e efetividade⁹. À medida que a demanda pelos serviços públicos de saúde aumentam e os recursos se tornam cada vez mais insuficientes para atender a essa responsabilidade constitucional, o sistema de saúde tem sido impelido a reexaminar os benefícios e custos de suas ações para assegurar que haja efetiva implementação das intervenções, bem como a alocação eficiente de recursos. As análises econômicas são importantes para atender a esse objetivo¹⁰.

Avaliações econômicas de tratamentos disponíveis podem otimizar a tomada de decisões, levando em consideração os custos e a efetividade das alternativas de intervenção. É possível avaliar se as despesas com determinada intervenção são socialmente justificáveis, ajudando a conciliar as demandas crescentes relacionadas à saúde da população com os

recursos econômicos alocados. Uma nova tecnologia pode ser mais efetiva que um tratamento padrão e não acrescentar custo ou mesmo causar economia para o sistema. Nessas situações não existem dúvidas na tomada de decisão. Entretanto, usualmente novas tecnologias agregam custos significativos quando comparadas com tecnologias convencionais. Estabelecer se o benefício conferido está em proporção razoável com o custo que adiciona é uma questão-chave para a tomada de decisão racional⁹.

Nessa perspectiva, esta investigação buscou avaliar os gastos no Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional do SUS para o tratamento da hepatite B crônica (HBC) e descrever o perfil epidemiológico desses pacientes no período de 2000 a 2004. Além disso, analisou a eficácia do interferon, interferon peguilado e lamivudina e avaliou em que circunstâncias o interferon peguilado torna-se intervenção justificável, do ponto de vista econômico, para indivíduos com diagnóstico de HBC no Brasil.

O desenvolvimento deste projeto de doutorado ocorreu por meio da elaboração de artigos que, em conjunto, integram a tese ao final dos trabalhos. Os objetivos gerais de cada tópico são apresentados a seguir.

Este volume contém:

- 1 Considerações iniciais: apresenta a fundamentação teórica, por breve revisão da literatura e justificativa da tese.
- 2 O primeiro artigo apresenta revisão sistemática da eficácia do interferon (convencional e peguilado) comparado à lamivudina para o tratamento da HBC. Nesse sentido, compara a eficácia do interferon peguilado com os medicamentos para o tratamento da HBC incluídos em 2002 nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos de Alto Custo do Ministério da Saúde (interferon, lamivudina).
- 3 O segundo artigo descreve o perfil epidemiológico e os gastos dos pacientes que utilizaram medicamentos para o tratamento dessa infecção, em âmbito nacional, no Sistema Único de Saúde (2000-2004), identificados a partir de relacionamento determinístico/probabilístico das bases de dados do Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde.
- 4 O terceiro artigo analisa o custo-efetividade, na perspectiva do SUS, que compara o interferon (convencional e peguilado) com lamivudina em pacientes com HBC,

elevados níveis de aminotransferase e sem evidência de cirrose, utilizando como medidas de efetividade: anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ).

- 5 Considerações finais: apresenta as conclusões da tese, relacionando os principais resultados dos artigos. Também são abordadas as principais limitações, bem como as perspectivas para o processo de incorporação e gestão de tecnologias em saúde.

Este estudo é parte integrante do Projeto de Pesquisa “Avaliação farmacoeconômica e epidemiológica do programa de medicamentos excepcionais do SUS”, desenvolvido pelos grupos de pesquisa em Farmacoepidemiologia e em Economia da Saúde da UFMG, que obteve financiamento do Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Processo 402691/2005-9) e da Fundação de Apoio à Pesquisa no Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) (Processo 4611-5.01/07). O projeto de pesquisa “Alternativas de tratamento para hepatite viral crônica B: análise de custo-efetividade” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Parecer nº ETIC 046/08).

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Hepatite B crônica (HBC)

1.1.1 Descrição do problema de saúde pública

A hepatite B é uma doença infecciosa causada pelo vírus da hepatite B (VHB). As principais vias de transmissão incluem contato sexual (através da exposição ao sangue, saliva e outros fluidos corporais), uso de drogas injetáveis e de mãe para filho (mais frequente nas regiões de alta endemicidade como África, Ásia e Amazônia e os dados epidemiológicos demonstram que essa via é responsável por 35,0 a 40,0% de novos casos)¹¹.

O VHB pode causar infecção aguda ou crônica. O diagnóstico da infecção crônica pelo VHB é realizado quando há a persistência do marcador antígeno s do vírus da hepatite B (HBsAg) por mais de seis meses no soro, dosado por meio de testes sorológicos. A evolução para formas crônicas ocorre em aproximadamente 5,0 a 10,0% dos casos em adultos¹². A HBC resulta de resposta imune inadequada à infecção primária, representada pela manutenção da replicação viral e presença contínua do antígeno de superfície (HBsAg). A HBC pode seguir a hepatite aguda ou ser resultado da transmissão vertical de mãe para filho.

O aparecimento de anti-HBs e o desaparecimento do HBsAg indicam cura da infecção pelo VHB¹³. O vírus infecta os hepatócitos e o sistema imunológico elabora uma resposta a fim de remover a infecção (em alguns casos, após vários anos). Se não tratada, resulta em complicações em longo prazo, tais como cirrose e carcinoma hepatocelular. Portadores do vírus podem permanecer assintomáticos por muitos anos antes de apresentar sintomas de doença hepática crônica⁸.

1.1.2 HBC (HBeAg positivo)

O antígeno e do vírus da hepatite B (HBeAg) é uma proteína nuclear que indica replicação e infectividade viral. Está geralmente associado a cargas virais elevadas no soro e doença hepática ativa.

A HBC pode ser dividida em quatro fases. A primeira é a fase de imunotolerância, com elevada replicação viral, contudo, as alanina aminotransferases (ALT) estão normais ou próximas do normal. O sistema imunológico é induzido a tolerar a replicação viral, sendo observada pouca atividade necroinflamatória no fígado. Essa fase pode durar vários anos¹⁴. Aqueles que adquirem a doença, recém-nascidos ou na primeira infância irão vivenciar essa fase, mas os adultos e as pessoas infectadas durante a adolescência geralmente não. Durante a fase de imunotolerância, os níveis de ácido desoxirribonucleico (DNA) do VHB são aumentados e os níveis de ALT permanecem normais. O tratamento medicamentoso não é indicado nessa fase¹⁵.

Os pacientes com HBC, HBeAg positivo podem progredir para a fase de *imunoclearance*, em que se esgota a tolerância imunológica diante das tentativas do sistema imune em eliminar o vírus. Caracteriza-se pela replicação do DNA do VHB e aumento da ALT. Os sintomas podem aparecer durante essa fase e *flares* (aumento dos níveis do ALT de curta duração) podem acontecer antes da soroconversão HBeAg para anti-HBe em alguns pacientes¹⁶. Tratamento medicamentoso é indicado nessa fase, cujo objetivo é induzir a soroconversão HBeAg em primeira instância⁸.

A soroconversão HBeAg é o resultado da progressão da doença para a fase de portador inativo (também referido como “estado não replicativo”) ou para a forma de doença HBeAg negativo. Também nessa fase observam-se níveis muito baixos ou indetectáveis de replicação viral e normalização das transaminases⁹. Entre 50 e 70% dos pacientes com aminotransferases elevadas soroconvertem-se espontaneamente entre cinco e 10 anos de diagnóstico, com taxa média anual de 8-15% em países ocidentais¹³.

Embora, para a maioria dos pacientes, a soroconversão HBeAg resulte em transição para o estado de portador inativo, entre 1 e 5% dos pacientes evoluem para o fase de reativação, com retorno da replicação viral. Esse fenômeno pode dar-se por imunossupressão no hospedeiro, em decorrência de quimioterapia, uso de imunossupressores ou por mutações virais, permitindo o retorno da replicação pelo escape à vigilância imunológica do hospedeiro^{9,12}. No primeiro caso, geralmente o paciente reverte a soroconversão, tornando-se novamente HBeAg reagente, enquanto que na segunda situação o paciente continua anti-HBe reagente, caracterizando a mutação *pré-core* e/ou *core-promoter*, que decorre da substituição de nucleotídeos nessas regiões, incapacitando a expressão do HBeAg ou

levando à sua expressão em níveis muito baixos. Essa fase é caracterizada por HBeAg indetectáveis, níveis detectáveis anti-HBe, elevados níveis de DNA do VHB e de aminotransferase¹³. A soroconversão HBeAg é mais provável de se detectar em pacientes mais velhos, mulheres, genótipo A ou B e com níveis elevados de aminotransferase⁸.

1.1.3 HBC (HBeAg negativo)

É uma cepa variante do VHB portador de uma mutação na região pré-core do genoma do VHB, que permite a replicação viral, mas impede a produção de HBeAg (ou uma mutação na região central do genoma que diminui a expressão de HBeAg)¹⁷. Apesar de alguns pacientes adquirirem a infecção HBeAg negativo seguida da soroconversão HBeAg, muitos desenvolvem a variante em estágios iniciais ou desde o início da doença. A infecção HBeAg negativo, comum em áreas do Mediterrâneo e Sudeste da Ásia, é considerada a forma mais grave. É caracterizada por níveis elevados, mas flutuantes, de ALT e níveis detectáveis de DNA do VHB¹². Existem três principais padrões de atividade do ALT: *flares* recorrentes com normalização dos níveis séricos de ALT entre os mesmos; *flares* recorrentes com níveis séricos de ALT persistentemente anormal entre os mesmos; sem *flares* com ALT persistentemente anormal¹³.

1.1.4 Soroconversão HBsAg

Aproximadamente 0,5-2,0% dos pacientes com HBC a cada ano perdem o antígeno de superfície (HBsAg) e desenvolvem anticorpos (anti-HBs), assim, submetidos à soroconversão HBsAg, porém com ocorrência relativamente rara. Esse fato é mais comum no ano seguinte à soroconversão HBeAg (embora os pacientes também possam soroconverter-se da fase de imunotolerância) e significa a resolução da infecção crônica¹².

1.1.5 Complicações em longo prazo

Níveis de DNA do VHB persistentemente elevados são associados a risco aumentado de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC)^{17,18}. Evidências sugerem que 2,0-5,5% dos

pacientes HBeAg positivo e 8-10% dos HBeAg negativo progridem para cirrose descompensada anualmente¹³.

A taxa de mortalidade em cinco anos para pacientes com HBC sem cirrose é de 0,0-2,0%, mas aumenta para 14,0-20,0% para os pacientes com cirrose compensada e 70,0-80,0% após a ocorrência de cirrose descompensada¹³.

1.1.6 Prevalência e incidência

A hepatite B é uma das doenças infecciosas mais frequentes em todo o mundo. Estimativas universais conservadoras calculam em cerca de 350 milhões o número de pessoas infectadas cronicamente pelo VHB¹⁰. A maioria dos indivíduos infectados concentra-se em determinadas áreas geográficas, tais como o Sudeste Asiático, África Central e a Região Amazônica, onde a prevalência de marcadores sorológicos VHB variam de 10,0 a 95,0%¹⁹.

No Brasil, 15% da população já foram infectados pelo VHB e 1% é portador crônico²⁰. Estes últimos apresentam alto risco de morte por complicações, com taxa de mortalidade de 0,6 por 100.000 habitantes²¹. No Brasil são encontrados, para a HBC, padrões de baixa endemicidade nas macrorregiões Sul e Sudeste, média no Centro-Oeste e Nordeste e alta na região amazônica, Espírito Santo e oeste de Santa Catarina²².

1.1.7 Medicamentos utilizados para o tratamento da HBC

Tratamento antiviral para a hepatite B depende de fatores como a fase da doença, presença ou ausência do antígeno “e”, potencial de resistência aos medicamentos e incapacidade de utilização de alguns medicamentos em estágios mais avançados da doença hepática crônica. Esses e outros fatores determinam quando iniciar o tratamento, o tipo de tratamento indicado e sua duração. O principal objetivo do tratamento é reduzir o risco de progressão da doença hepática e de seus desfechos primários, especificamente cirrose, carcinoma hepatocelular e, conseqüentemente, o óbito⁸.

Até recentemente, as opções farmacológicas para o tratamento da hepatite B crônica, preconizadas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos de Alto Custo do Ministério da Saúde, eram restritas ao interferon e à lamivudina. Atualmente, três medicamentos antivirais (tenofovir, entecavir e adefovir) associados aos já adotados no Sistema Único de Saúde ampliam as alternativas de tratamento para o controle da ação do VHB¹¹.

1.2 Justificativa

Como são raras as avaliações farmacoeconômicas e farmacoepidemiológicas no Brasil, esta investigação contribui para melhor compreensão do impacto econômico e dos consequentes resultados obtidos para a saúde pública relacionados à disponibilização de alternativas terapêuticas para o tratamento da HBC. A utilização de informação na área da saúde, elaborada a partir de pareamento determinístico/probabilístico de dados administrativos, possibilitou conhecer detalhadamente os gastos do SUS destinados ao tratamento ambulatorial da HBC, em âmbito nacional, no período de 2000-2004, e também delinear o perfil epidemiológico desses pacientes, visando subsidiar o processo de tomada de decisão. Embora esse processo decisório seja complexo, com o envolvimento de inúmeros fatores técnicos, políticos, sociais, culturais e éticos, é consensual a necessidade de utilização de evidências clínico-epidemiológicas para auxiliar no processo de decisão, com a adoção crescente de conceitos da Medicina baseada em evidências preconizados pelo novo paradigma assistencial. Estabelecer se uma nova terapia é eficaz e efetiva depende da existência de comprovação adequada conduzida sob determinados padrões metodológicos. Entretanto, estabelecer a sua efetividade é apenas um dos componentes do processo decisório sobre ações no sistema de atenção à saúde⁷.

As necessidades e demandas em saúde crescem exponencialmente e, no Brasil, a alocação de recursos para o setor saúde não apresentou incrementos significativos, em termos relativos, nos últimos anos. Num cenário de recursos financeiros findáveis no setor, o emprego de recursos em nova tecnologia significa, na maioria das vezes, restrição de recursos disponíveis para outras prioridades e atividades. Daí a importância de criteriosa avaliação dos benefícios e custos de intervenções em saúde, visando assegurar a implementação das alternativas mais efetivas e alocação eficiente de recursos. As análises

econômicas em saúde norteiam os tomadores de decisão sobre a adoção de estratégias em saúde pública.

Assim, o objetivo deste estudo foi descrever o perfil epidemiológico e os gastos dos pacientes que utilizaram medicamentos para o tratamento da HBC, em âmbito nacional, no Sistema Único de Saúde (2000-2004), além de realizar avaliação econômica, na perspectiva do SUS, utilizando a melhor evidência disponível. Análise de custo-efetividade foi conduzida comparando-se as alternativas terapêuticas interferon (convencional, peguilado) e lamivudina para pacientes com diagnóstico de HBC, elevados níveis de ALT e sem evidência de cirrose, por ser esta a forma mais prevalente e clinicamente relevante da infecção crônica pelo VHB.

2.1 Objetivo geral

Realizar avaliação farmacoeconômica e epidemiológica enfocando os medicamentos interferon e lamivudina, classificados como excepcionais e de alto custo pelo SUS e utilizados para o tratamento em adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB).

2.2 Objetivos específicos

- Realizar revisão sistemática da eficácia do interferon (convencional, peguilado) e lamivudina no tratamento da hepatite B crônica.
- Avaliar o perfil epidemiológico e os gastos dos pacientes que utilizaram medicamentos para o tratamento dessa infecção, em âmbito nacional, no período de 2000 a 2004, identificados a partir de relacionamento determinístico-probabilístico das bases de dados do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS.
- Realizar análise de custo-efetividade dos medicamentos para o tratamento da infecção crônica pelo VHB, interferon convencional, interferon peguilado e lamivudina, na perspectiva do SUS, tendo como medida de efetividade os anos de vida ganhos (AVG) e os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ).

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 3.916, de 30 de outubro de 1998. Dispõe sobre a aprovação da Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União 1998; 1 out.
2. Yoshimi OT. Judicialização da prescrição medicamentosa no SUS ou o desafio de garantir o direito constitucional de acesso à assistência farmacêutica. Rev Direito Sanit 2008 Jun; 9(1):139-143.
3. Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde - Conselho Nacional de Secretários de Saúde. – Brasília: CONASS, 2007.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Despesa total com ações e serviços públicos nas três esferas do governo. Disponível em: <http://siops.datasus.gov.br/mapa_sitio.php>. Acesso em: 19 ago. 2010.
5. Vieira FS, Mendes ACR. Evolução dos gastos com medicamentos: crescimento que preocupa. 2007. Disponível em: www.abresbrasil.org.br/pdf/18.pdf . Acesso em: 20 ago. 2010.
6. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, Machado CJ, Acurcio FA, Júnior WM, *et al.*. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. R Bras Est Pop 2007; 24:163-167.
7. Acurcio FA, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, *et al.* Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. Rev Bras Estud Pop 2009; 26(2):263-282.
8. Brasil. Portaria SAS nº. 860, de 12 de novembro de 2002. da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hepatite viral crônica B. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, Diário Oficial da União. Brasília 4 Nov. 2002. Seção 1, n. 214, p. 84-6.
9. Picon PD, Beltrame A. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação econômica em saúde: desafios para a gestão no Sistema Único de Saúde. [acessado 2010 ago 18]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/livro_aval_econom_saude.pdf. Acesso em: 19 ago. 2010.
11. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2006;332:328-36.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2561/GM de 28 de outubro de 2009. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - hepatite viral crônica B e coinfeções. Diário Oficial da União 3 nov 2009; Seção1:59.

13. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
14. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJ, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985;5:431-4.
15. Thomas HC. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI) 93. *J Hepatol* 2007; 47:588-97.
16. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, *et al.* EASL international consensus conference on hepatitis B. Switzerland: Geneva; 13-14 Sep. 2002. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39:S3-25.
17. Chen CJ, Yang HI, Su J, You SL, Lu SN, Huang GT *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum HBV DNA level. *JAMA* 2006 Jan 4; 295(1):65-73.
18. Iloeje UH, Yang H, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ *et al.* Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006 Mar; 130(3):678-86.
19. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995; 13(supl.1):547.
20. Brasil. Ministério da Saúde - Programa Nacional de Hepatites Virais. Avaliação da assistência às hepatites virais no Brasil. Brasília; 2002, 1-61.
21. Dutra RL, Haas P. Hepatite B no estado de Santa Catarina. *News Lab* 1999; 7(35):102-104.
22. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica, Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002.

**3 ARTIGO ORIGINAL 1 - REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA
DO INTERFERON ALFA (CONVENCIONAL, PEGUILADO) E
LAMIVUDINA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA B**

**Alessandra Maciel Almeida¹, Dirce Inês da Silva² Augusto Afonso Guerra Jr¹,
Graziele Dias Silva¹, Francisco de Assis Acurcio³**

**Artigo publicado na Revista *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro,
25(8):1667-1677, ago, 2009|**

Instituições:

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Social e Preventiva

²Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Farmácia Social

³Pesquisador do CNPq

RESUMO

A hepatite B crônica constitui grave problema de saúde pública e vem demonstrando crescentes gastos com financiamento de medicamentos de dispensação em caráter excepcional e de alto custo no SUS. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia do interferon - convencional (IFN), peguilado (PEG) e lamivudina (LAM) no tratamento da hepatite B crônica, pelo método de revisão sistemática, selecionando ensaios clínicos randomizados e controlados identificados nas bases Pubmed e LILACS. As medidas de resultado consideradas foram resposta virológica, soroconversão, resposta bioquímica, resposta histológica e efeitos adversos. Foram selecionados 35 artigos. A presença ou ausência do HBeAg e os níveis de alanina aminotransferase (ALT) no pré-tratamento demonstraram papel fundamental na indicação terapêutica inicial. O tratamento com IFNs convencionais permite a inativação da doença por longos períodos de tempo, podendo resultar em soroconversão HBsAg. O PEG demonstrou eficácia superior ao IFN e LAM, contudo as diferenças não foram estatisticamente significantes e efeitos colaterais semelhantes ao IFN. A LAM apresenta a vantagem do vírus ser sensível para os pacientes HBeAg negativo e tem como maior desvantagem o desenvolvimento de resistência.

Palavras-chave: Hepatite B crônica. Interferon, lamivudina. Estudos clínicos randomizados e controlados.

ABSTRACT

Chronic hepatitis B is considered a major public health problem, and its treatment entails increasing health budget expenses with high-cost drugs covered by Unified National Health System. The objective of this study was to compare the efficacy of interferon (conventional; pegylated – PEG2a) and lamivudine (LAM) for the treatment of chronic hepatitis B through a systematic review, selecting randomized controlled clinical trials identified in PubMed and LILACS. Target outcomes were virological, biochemical, and histological response, seroconversion, and adverse effects. The review selected 35 articles. Presence or absence of HBeAg and pre-treatment alanine aminotransferase (ALT) levels were considered important factors in the initial therapeutic indication. Treatment with conventional interferon enables lasting disease inactivation and can result in HBsAg seroconversion. PEG2a showed better efficacy than interferon and LAM but with differences not statistically significant and similar side effects to interferon. LAM presents advantages such as its sensitivity to virus in the HBeAg-negative phenotype, while its main disadvantage is the development of resistance.

Key words: Chronic hepatitis B. Interferons, lamivudine, random and controlled clinical studies.

INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica constitui grave problema de saúde pública, pois afeta mais de 400 milhões de pessoas no mundo, sendo contabilizado mais de um milhão de mortes anualmente¹. Esses pacientes apresentam risco aumentado de desenvolvimento de cirrose, hepatite descompensada e carcinoma hepatocelular (CHC)². O objetivo do tratamento é alcançar a supressão contínua da replicação do vírus da hepatite B (VHB) e remissão da doença do fígado³.

O tratamento para hepatite B depende de vários fatores, como o estágio da doença, a presença ou ausência do antígeno “e”, o potencial de resistência ao medicamento e a subsequente incapacidade de utilização de um medicamento, em particular nos estágios finais da doença crônica do fígado. Esses e outros fatores são importantes para avaliar o momento de início de tratamento, o tipo de tratamento indicado e sua duração⁴.

Entre as alternativas medicamentosas preconizadas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde⁵, o interferon alfa 2a e 2b tem sido utilizado, por muitos anos, como primeira escolha de tratamento, com baixos níveis de VHB do DNA, altos níveis de ALT e com biópsia hepática ativa. A meta do tratamento é ativar resposta imunológica em termos de

soroconversão HBeAg, queda ou negativação dos níveis de DNA do VHB e alanina aminotransferase (ALT) e, quando possível, soroconversão HBsAg. Essa forma de tratamento é a primeira opção para alterar o sistema imunológico, visando obter a eliminação ou remissão da doença. Para o tratamento de longo prazo ou manutenção, nos casos de falha do tratamento com o interferon alfa ou quando a doença avançou, geralmente utiliza-se lamivudina (LAM), que é um análogo nucleosídeo/nucleotídeo. Essa forma de tratamento é a opção de escolha para os pacientes HBeAg negativo, com elevados níveis de DNA do VHB e ALT. Nesses pacientes, a utilização de análogos nucleosídeo/nucleotídeo é necessária para a obtenção da supressão em longo prazo da replicação de VHB⁴.

O mais novo “peguilado” derivado de alfa interferon tornou-se disponível recentemente. O interferon peguilado 2a (PEG-2a) apresenta como vantagens o prolongamento do efeito biológico e a necessidade de menos aplicações, comparado ao convencional. Contudo, o PEG-2a não deve ser utilizado como terapia de manutenção devido aos efeitos adversos (sendo menos tolerado em longo prazo) e é contraindicado em pacientes com doença hepática descompensada.

O objetivo deste estudo, utilizando método de revisão sistemática de estudos experimentais randomizados e controlados, foi comparar a eficácia dos medicamentos preconizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁵ do Ministério da Saúde para o tratamento da hepatite viral crônica B: interferon e lamivudina.

MATERIAL E MÉTODO

Foi conduzida pesquisa sobre artigos publicados nas bases de dados MEDLINE (Pubmed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) para identificar estudos relevantes, no período de janeiro de 1970 a dezembro de 2007. Para a busca no Pubmed, utilizou-se o *software Reference Manager* 11. A busca no LILACS foi realizada no portal BIREME (BVS) e os resultados foram importados para esse mesmo *software*. Também foram incluídas as bases de dados *Cochrane Controlled Trials Databases* e *NHS Centre for Reviews and Dissemination*.

Selecionaram-se estudos que abordaram a história natural da infecção crônica pelo vírus da hepatite B, definição da resposta virológica, relação entre resposta virológica, resistência e estado de saúde subsequente, efeitos adversos, bem como a eficácia dos medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite B crônica.

A revisão sistemática considerou estimativas sobre: a) condições clínicas relevantes da infecção crônica pelo vírus da hepatite B; b) a eficácia das estratégias de tratamento preconizadas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde para a hepatite B crônica.

O processo de busca utilizou as seguintes palavras-chave: {*Liver*} OR {fígado}, {*chronic hepatitis B virus*} OR {*chronic HBV infection*} OR {hepatite B crônica}, {interferon alfa} OR {interferon-alfa} OR {lamivudine} OR {lamivudina} OR {*pegylated interferon alfa-2a e 2b*} OR {PEG} OR {*Cirrhosis*} OR {cirrose} OR {*hepatocellular carcinoma*} OR {carcinoma hepatocelular} OR {*liver transplant*} OR {transplante de fígado} AND {*humans*} AND {*english*} OR {inglês} OR {*spanish*} OR {espanhol} OR {*portuguese*} OR {português} NOT {*children*} OR {crianças}.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão dos estudos: a) intervenções - medicamentos utilizados isoladamente ou em combinação (interferon alfa 2a e 2b, lamivudina, interferon peguilado alfa 2a e 2b); b) pacientes - adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, incluindo pacientes HBeAg positivo e negativo com doença compensada e descompensada do fígado; c) tipos de estudos - clínicos randomizados e controlados.

Os critérios adotados para a exclusão dos estudos foram: aqueles que não estavam no idioma inglês, português ou espanhol; que não eram realizados em humanos; limitados a crianças e adolescentes; que não eram relacionados à hepatite B crônica; relacionados somente a doenças colestáticas do fígado; relacionados a doenças autoimunes do fígado; g) relacionados a doenças metabólicas do fígado.

Inicialmente, para verificar se os artigos atendiam aos critérios de inclusão, os títulos de todos os estudos identificados foram avaliados. Na segunda fase, os resumos foram analisados por dois revisores independentes. Os estudos em que não houve concordância quanto à inclusão foram analisados por um terceiro revisor.

Foram selecionados os ensaios clínicos randomizados e controlados que incluíam comparação de medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite B crônica com placebo, outro medicamento ou o melhor cuidado de suporte.

As medidas de resultado consideradas foram: resistência ao medicamento, resposta histológica (resultados de biópsia como necroinflamação/fibrose), resposta bioquímica (níveis de ALT), resposta virológica (taxa de soroconversão e replicação viral – DNA do VHB), soroconversão (perda de HBeAg/anti-HBe, perda de HBsAg/anti-HBs) e efeitos adversos.

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos, foi utilizada a escala de JADAD modificada⁶. O sistema de JADAD consta de três tópicos centrados na validade interna da pesquisa, contendo sete questões dicotômicas referentes à randomização, mascaramento e perda de participantes, diretamente relacionadas à redução de vieses. Estudos clínicos com pontuação zero a dois são tidos como de baixa qualidade, de três a quatro de moderada qualidade e cinco a seis de alta qualidade.

Para o processo de avaliação da qualidade das publicações, também foi proposta a participação de dois revisores independentes e de um terceiro revisor quando não houvesse consenso.

Os artigos selecionados foram organizados em quadro, de acordo com autor e ano de publicação, estado de HBeAg, número de participantes (N), tempo do estudo (Te) e tempo de seguimento (Ts), protocolo de tratamento e escores da escala de JADAD modificada.

RESULTADOS

A estratégia de pesquisa identificou 525 títulos e resumos. Foram incluídos 317 títulos e, após análise do terceiro revisor, 14 títulos foram excluídos e permaneceram 303 resumos para análise. Desses, 262 foram excluídos pelas seguintes razões: revisão de literatura relacionada à história natural da doença, resumos de conferências, estudos observacionais (caso-controle, coorte, transversais, estudos de caso), estudos de custos, outros medicamentos para o tratamento da hepatite B crônica, outras hepatites e textos duplicados. Foram selecionados 41 artigos sobre ensaios clínicos randomizados e controlados. Ainda nessa fase foram excluídos seis ensaios clínicos que se referiam apenas à comparação de doses distintas dos medicamentos.

Dos resumos incluídos, foram selecionados 35 artigos: 18 abordando eficácia do interferon alfa (Quadro 1), três do interferon peguilado (Quadro 2) e 14 da lamivudina (Quadro 3). A maioria dos estudos apresentou qualidade moderada na classificação da escala de JADAD modificada. Estudos enfocando o interferon foram classificados como de moderada a baixa qualidade. Investigações com o interferon peguilado apresentaram qualidade moderada e aqueles com a lamivudina foram avaliados como de moderada a alta qualidade. A concordância entre os revisores, obtida pelo método Kappa ponderado, foi considerada alta (0,82).

IFN 2a e 2b

Foram analisados os estudos clínicos randomizados e controlados utilizando interferon (IFN) alfa 2a e 2b para o tratamento da hepatite B crônica em indivíduos HBeAg positivo e doença do fígado compensada e também em pacientes HBeAg negativo com níveis elevados de DNA do VHB, HBsAg positivo e anti-HBe. Os resultados primários considerados foram a perda de HBeAg, DNA do VHB e HBsAg. Os resultados secundários foram o desenvolvimento de anticorpos anti-HBs e anti-HBe, normalização dos níveis ALT e melhoria dos índices histológicos. Além disso, consideraram-se critério de exclusão os pacientes com positividade para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com hepatite C. Os resultados foram estratificados para HBeAg positivo e negativo devido ao curso da doença, prognóstico e diferentes respostas às alternativas medicamentosas, considerando-se os resultados com diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

Com a utilização do IFN alfa 2a e 2b em pacientes HBeAg positivo com tempo de seguimento de pelo menos seis meses, a perda de atividade da replicação viral foi melhor no grupo dos tratados comparado à perda espontânea dos marcadores virais em controles. Foi demonstrado efeito de redução de DNA do VHB durante o tratamento de quatro a seis meses (16-50% vs 5-19%)⁷⁻¹¹ e no seguimento de até quatro anos (19-61% vs 22%)^{8,9}. A perda de HBeAg encontrada foi de 11-50 vs 5-11%⁷⁻¹³ em seis meses de tratamento. Resposta ao tratamento com IFN foram apuradas em 33% após seis meses de tratamento¹⁰⁻¹⁴ e com perda de HBsAg destacaram-se em seis meses de tratamento taxas de 16% nos tratados e soroconversão natural de 0%⁸.

Quando os resultados secundários foram analisados, o tratamento com IFN apresentou desenvolvimento de 35% de anticorpos anti-HBe¹¹ e normalização dos níveis de ALT em 5 a 40% vs 0 a 13%, sendo que os pacientes com níveis elevados de ALT pré-tratamento (>2 vezes o nível normal) exibiram reduções mais significativas dos níveis de ALT^{8,11}. Outros autores não informaram normalização dos níveis de ALT^{15,16}. Os índices histológicos exibiram decréscimo dos escores, representando reduções em torno de 50%^{11,13,17}. Na maioria dos estudos não foi observado desenvolvimento de cirrose durante o tratamento.

A dosagem e o tempo ótimo de duração do tratamento do IFN são controversos. A administração da droga duas vezes por semana obteve resultados inferiores aos encontrados em administração de três vezes⁷. Doses mais elevadas mostraram-se mais efetivas que as mais baixas^{13,17} ou não houve diferenças entre os grupos tratados em

diferentes dosagens¹⁸. Contudo, doses altas estão associadas ao aumento da frequência e à gravidade dos efeitos adversos^{13,17}. Os efeitos adversos mais frequentes do interferon convencional em HBeAg positivo foram febre, síndrome flu, mialgia, artralgia, fadiga^{9,12,13}. Também foram detectados sintomas como leucopenia e trombocitopenia⁸.

Para pacientes HBeAg negativo utilizando o IFN alfa 2a e 2b, houve redução na replicação viral, com reduções de DNA do VHB no tratamento de seis meses (63 vs 20%) e no seguimento de 18 meses (53 vs 27%)¹⁵. Quando o tratamento foi suspenso, constatou-se recidiva em 27 vs 13%, contudo, as diferenças não foram estatisticamente significantes¹⁵. Resposta completa ao tratamento relacionada à negatificação de DNA do VHB e normalização dos níveis de ALT ocorreu em 60% dos pacientes comparado a nenhum paciente do grupo-controle e se sustentou após 12 meses de tratamento. Quando os resultados secundários foram analisados, verificou-se redução nos níveis de ALT durante 12 a 24 meses de tratamento (38-57 vs 10%) e no seguimento de até três anos (28-53 vs 0%)^{15,16}. Melhorias histológicas foram documentadas em cerca de 50% dos pacientes no tratamento e no seguimento^{15,16}. Os efeitos adversos mais frequentes do interferon convencional em HBeAg negativo foram cefaleia, síndrome flu, mialgia, artralgia, fadiga^{15,16}. Também foram encontrados sintomas como leucopenia e trombocitopenia¹⁸, além de anorexia e alopecia¹⁵.

PEG 2a

Os artigos referentes ao interferon peguilado alfa 2a (PEG 2a) em pacientes HBeAg positivo demonstraram, ao final de 48 semanas de tratamento, redução dos níveis DNA do VHB com PEG + LAM (86%), LAM (62%) e PEG (52%). No seguimento de 24 semanas verificou-se redução semelhante nos níveis de DNA do VHB nos grupos: PEG + LAM (34%) e PEG (32%), resultados melhores que no grupo LAM (22%)¹⁹. A soroconversão HBeAg foi melhor nos grupos PEG (27%) e PEG + LAM (24%) comparados à LAM (20%). No seguimento, os valores também foram melhores nos dois primeiros grupos (32 e 27%) comparados com 19% no grupo LAM¹⁹. Comparando PEG em três doses (90, 180 e 270 µg/semana) com IFN por 24 semanas, obtiveram-se mais altas reduções nos níveis de DNA do VHB e soroconversão HBeAg para o grupo PEG do que IFN. Todavia, as diferenças não foram estatisticamente significantes²⁰. Quanto aos resultados secundários, constataram-se, ao final do tratamento, elevadas reduções em níveis de ALT com LAM (62%) comparada com PEG + LAM (46%) e PEG (39%). Porém, no seguimento PEG

(41%) e PEG + LAM (39%) apresentaram melhores resultados comparados à LAM (28%)¹⁹. Redução mais expressiva nos níveis de ALT foi registrada, ao final do seguimento, para três doses de PEG (90, 180 e 270 µg/semana) comparadas ao IFN, sem apresentar, no entanto, diferenças estatisticamente significantes²⁰. Melhorias histológicas foram vistas mais nos grupos PEG + LAM (41%) e PEG (38%) do que no grupo LAM (34%)¹⁹.

Para os pacientes HBeAg negativo, percebeu-se, no tratamento de 48 semanas, que ocorreram reduções mais significativas nos níveis DNA do VHB com PEG + LAM (92%), PEG (81%) do que LAM (44%). No seguimento de 24 semanas, as reduções foram menores, mas melhores resultados também foram obtidos nos grupos de PEG + LAM (44%) e PEG (43%) que no grupo LAM (29%)²¹. Reduções dos níveis de ALT, ao final do tratamento, foram melhores com LAM (73%) e PEG + LAM (49%) comparadas com PEG (38%). No seguimento, mais redução foi obtida no grupo de PEG + LAM (60%) e PEG (59%), comparados à LAM (44%)²¹. Houve melhorias histológicas semelhantes entre os PEG (48%), PEG + LAM (38%) e LAM (40%)²¹.

A soroconversão HBsAg para os pacientes HBeAg positivo foi de 3% nos grupos PEG e PEG + LAM¹⁹. Já nos pacientes HBeAg negativo ela foi de 3% no grupo PEG e 2% no grupo PEG + LAM²¹. Não ocorreu soroconversão HBsAg no grupo LAM para as duas categorias de pacientes.

Os efeitos adversos foram mais significativos em PEG comparados à LAM. Para os pacientes HBeAg negativo, os efeitos adversos mais citados foram mialgia (26-28 vs 3-6%), alopecia (11-29 vs 2%) e anorexia (13-18 vs 2%)^{19,21}. Para os pacientes HBeAg positivo foram mialgia (46 vs 42%) e alopecia (44 vs 24%)²⁰.

LAM

Para a terapia com a LAM, foram também incluídos estudos em pacientes com complicações como exacerbações agudas graves, cirrose descompensada e transplantes de fígado. Considerou-se o tratamento por pelo menos três meses e o seguimento de pelo menos seis meses. A dosagem usual de LAM foi de 100 mg/dia. Os resultados primários e secundários foram os mesmos enfocados na terapia de IFN e PEG, acrescidos do desenvolvimento de variantes resistentes à LAM (mutantes).

Em pacientes HBeAg positivo, em um ano de tratamento, ocorreu soroconversão HBsAg (8%-44 vs 11%-12%), com manutenção, na maioria dos estudos, dessa

soroconversão após dois anos de tratamento em pacientes que não desenvolveram resistência ao medicamento²²⁻²⁸. A soroconversão HBeAg foi mais acentuada nos pacientes com níveis elevados de ALT no pré-tratamento (ALT > 5 vezes o limite normal superior (42 vs 12%)²². Taxas de soroconversão HBeAg foram ainda mais altas (50%) após cinco anos de tratamento contínuo²⁹. Modelos multivariados acusaram que os níveis de ALT no pré-tratamento ($p<0,001$) e o índice de atividade histológica (escore HAI, $p<0,001$) foram considerados importantes marcadores de prognóstico de queda do HBeAg em asiáticos e caucasianos²². Soroconversão de DNA do VHB variaram de 10 a 37 vs 16% e representativas reduções também foram referenciadas com níveis mais elevados de ALT no pré-tratamento^{26,28}. Soroconversão HBsAg ocorreu em 20% dos pacientes após um ano de tratamento²⁵. Quando os resultados secundários foram analisados, melhorias histológicas foram encontradas após um ano de tratamento, pelo HAI (15,5 x 5,5), com cerca de 70% de decréscimo de dois pontos nos escores de Knodell ($p<0,001$) comparado a 20-24% nos controles^{23,24,30}. Melhorias histológicas em torno de 59% também foram referidas após um ano de tratamento, considerando-se acréscimo igual ou superior a dois pontos nos escores de Knodell em necroinflamação²⁶. Resistência com mutação YMDD foi percebida em 12 a 57% dos pacientes tratados por até dois anos^{23,26-31}. Identificou-se, no seguimento, desenvolvimento progressivo da resistência em período acima de quatro anos (71 a 76%)^{23,25}.

Nos pacientes HBeAg negativo, negatificação de DNA do VHB ocorreu entre 72 e 74% em 48 semanas de tratamento^{32,33}. Resposta sustentada após um ano de tratamento foi relatada em 11-20% dos pacientes³¹. Quando os resultados secundários foram analisados, a normalização dos níveis de ALT foram em torno de 70 a 80% em 48 semanas de tratamento^{32,34}. Encontrou-se associação entre mutação e piores escores histológicos ($p=0,001$) em 19% dos pacientes, associados também a níveis mais elevados de ALT e DNA do VHB durante o tratamento³⁴. Resistência de 16 a 25% foi registrada após dois anos de tratamento^{32,34}.

A resistência genotípica foi descrita em 25% dos pacientes após dois anos de tratamento e 44% apresentaram reagudização (*flares*)³².

Estudo em transplantados de fígado comparando imunoglobulina (HBIG) e LAM notificou associação da mutação com o aumento dos níveis de DNA do VHB e ALT, que foram ligeiramente mais elevados no grupo de LAM. Não houve recorrência do vírus da hepatite B em ambos os grupos³⁵. Redução dos níveis DNA do VHB e normalização da ALT foram relatadas em três meses de tratamento e 50% desenvolveram carcinoma

hepatocelular (HCC) - ($p=0,013$)³⁶. Resposta virológica mostrou a mutação YMDD de 54 a 59%^{36,37}.

Os efeitos adversos mais citados foram dor de cabeça (255 vs 17%), fadiga (17%) e náusea (17 vs 8%)³⁵; fadiga (20%) e depressão (13%)²⁵; e artralgia (13%)³⁷. A LAM manifestou boa eficácia e foi bem tolerada nos três primeiros anos de tratamento³⁰.

DISCUSSÃO

O benefício da utilização do IFN convencional foi alcançado em 1/3 dos pacientes tratados há quatro a seis meses, nos pacientes HBeAg positivo, não se reconhecendo vantagens no prolongamento do tempo de tratamento. Como desvantagens, listaram-se limitações de utilização em pacientes com baixos níveis de ALT no pré-tratamento e nos HBeAg negativo, devido à ocorrência de recaídas e efeitos colaterais, além da inconveniência da administração subcutânea do medicamento. Doses mais elevadas do IFN proporcionaram melhores resultados, mas foram associadas ao aumento da frequência e à gravidade dos efeitos colaterais. Como a qualidade metodológica dos artigos revisados foi classificada como “baixa a moderada”, deve-se ter cautela quanto à evidência dos achados, uma vez que essa qualidade é relevante para a revisão sistemática e pode influenciar a magnitude desses resultados.

Resultados semelhantes foram relatados em metanálise de 15 estudos randomizados e controlados com o IFN convencional em pacientes HBeAg positivo. Constatou-se que a perda de HBeAg e DNA do VHB também foi limitada (em 33 e 37% dos tratados e 12 e 17% dos controles, respectivamente). Altos níveis de ALT no pré-tratamento também foram preditivos de boa resposta a essa medicação³⁸.

Na maioria dos estudos em pacientes HBeAg positivo, houve resposta virológica sustentada em quase 1/3 dos pacientes tratados com PEG. Em pacientes HBeAg positivo tratados com PEG, no seguimento a redução dos níveis de DNA do VHB e de ALT foi mais expressiva e a soroconversão HBeAg foi melhor quando comparados com pacientes tratados com LAM. O PEG também proporcionou melhores taxas de resposta que o IFN no seguimento, mas as diferenças não foram estatisticamente significantes. Para os pacientes HBeAg negativo, no tratamento e no seguimento, mais reduções nos níveis DNA do VHB ocorreram nos grupos PEG comparados ao LAM. A redução dos níveis de ALT, no seguimento, também foi mais marcante nos grupos PEG. As taxas de resposta foram mais elevadas para os pacientes HBeAg-negativo.

Soroconversão HBsAg não foi reportada para o grupo de LAM. Os estudos com PEG relataram efeitos colaterais semelhantes ao IFN convencional, com o benefício adicional de administração uma vez por semana. Comparando à LAM, os efeitos colaterais foram mais significativos. Como o PEG é intervenção relativamente nova para o tratamento da hepatite B crônica, ainda não há evidências sobre sua eficácia no tratamento de pacientes com cirrose e diferentes grupos étnicos, nem quanto aos efeitos de tratamento em longo prazo e durabilidade de resposta após término do tratamento. Questões como superioridade de eficácia do PEG comparada ao interferon convencional não apresentaram respostas conclusivas, pois as diferenças encontradas não foram estatisticamente significantes. Preditores de resposta para o IFN convencional e LAM incluem elevados níveis de ALT no pré-tratamento e baixos níveis de DNA do VHB. Contudo, mais pesquisas são necessárias para avaliar se os mesmos se aplicam ao PEG. A qualidade metodológica de todos os artigos revisados enfocando PEG foi classificada como “moderada”. Para assegurar mais evidência, são necessários estudos de melhor qualidade metodológica, que comparem os resultados do PEG com o interferon convencional, que avaliem a duração ideal de tratamento, além da definição dos preditores de resposta e resultados de tratamento em diferentes grupos étnicos.

Em metanálise de estudos randomizados e controlados em pacientes HBeAg positivo utilizando o PEG e com predominância de pacientes asiáticos, os grupos PEG tiveram resultados superiores aos da LAM, induzindo resposta bioquímica sustentada e resposta virológica em 1/3 dos pacientes após 48 semanas de terapia. O PEG foi bem tolerado e efeitos colaterais mais sérios foram reportados em menos de 10% dos pacientes³⁹.

A lamivudina apresentou resposta virológica inicial ou supressão bioquímica. O mais importante preditor de resposta favorável ao tratamento com LAM foi relacionado aos níveis elevados de ALT no pré-tratamento com altas taxas de soroconversão HBeAg, variando de 8% para pacientes com níveis de ALT < 2 vezes o limite superior da normalidade para 42% com níveis de ALT > 5 vezes o limite superior da normalidade. A manutenção de resposta, contudo, foi fraca, principalmente em pacientes HBeAg negativo, os quais requerem tratamento por tempo mais prolongado, aumentando o risco de seleção de mutantes resistentes à lamivudina, diminuindo as taxas de resposta ao longo do tempo e elevando o risco de progressão da doença. O desenvolvimento de resistência demonstrou-se progressivo com o tempo de tratamento, aumentando de 12-57% em dois anos para 71-76% acima de quatro anos. Melhorias histológicas foram notadas no tratamento com

lamivudina, mas a mutação foi associada a piores escores histológicos. De maneira geral, a LAM revelou efeitos colaterais mínimos, evidenciando boa eficácia e tolerância. A qualidade metodológica dos artigos revisados enfocando LAM foi classificada como “moderada a alta”, com melhor nível de evidência científica que os estudos sobre interferons.

Revisão sistemática enfocando a LAM em pacientes HBeAg positivo e negativo também teve boa resposta virológica inicial ou supressão bioquímica. Taxas mais altas de resposta virológica duradoura foram encontradas em pacientes sem resistência viral, sendo que esses resultados foram melhores para os pacientes HBeAg positivo (24%)⁴⁰.

Uma das limitações deste estudo diz respeito à carência de estudos nacionais que abordem o tratamento da hepatite B crônica. Devido a isso, as principais fontes de informação foram estudos internacionais realizados predominantemente na Ásia e Extremo Oriente com genótipos B e C. Análises futuras são necessárias para verificar se esses achados se repetirão em populações de diferentes grupos étnicos e genótipos. Também é importante mencionar a discussão recente na literatura quanto à relevância dos diferentes genótipos do VHB na eficácia do tratamento e no prognóstico da doença⁴¹. Entretanto, as evidências disponíveis até o momento não permitem inserir a genotipagem como um dos critérios de decisão rotineiros para a abordagem dos pacientes infectados pelo VHB.⁴² É necessário mais acúmulo de conhecimento para definir a genotipagem do VHB como um fator relevante na decisão da terapêutica e no seguimento clínico de pacientes com hepatite B.

CONCLUSÃO

O conhecimento sobre a hepatite B crônica e suas opções terapêuticas tem se incrementado ao longo do tempo. Entretanto, muitos aspectos sobre a doença ainda permanecem desconhecidos e as alternativas medicamentosas estão longe de serem consideradas ideais. As vantagens demonstradas pelo IFN foram resposta duradoura em HBeAg positivos, tempo de duração de tratamento curto (quatro a 12 meses) e o não surgimento de resistência. As desvantagens foram os efeitos colaterais e a via de administração, que podem afetar negativamente a adesão ao tratamento, além da limitação de sucesso para pacientes HBeAg negativo. O PEG tem como vantagens a administração semanal e a ausência de resistência à terapêutica; e como desvantagens a via de administração e os efeitos adversos, além da contraindicação em pacientes com doença

hepática descompensada. Questões como a definição do tempo ideal de tratamento e a determinação mais apurada de preditores de resposta ainda não estão resolvidas. Para a LAM foram demonstradas vantagens como a facilidade de administração (via oral), rápida inibição da replicação viral, ótima tolerância e capacidade de utilização em pacientes com cirrose hepática descompensada ou em pré e pós-transplante hepático. As desvantagens identificadas em relação à LAM foram as recaídas e altas taxas de resistência viral do tipo YMDD, além da necessidade de terapia prolongada (mínimo 12 meses).

O desenvolvimento de antivirais mais potentes, a utilização de novas associações de medicamentos e a melhor compreensão dos mecanismos de resistência do vírus da hepatite B são importantes fatores a se considerar na busca de melhor eficácia do tratamento e da diminuição, no futuro, da carga global de portadores do vírus da hepatite B. Expressivo número de análogos de nucleosídeos/nucleotídeos está atualmente disponível para o tratamento da hepatite B. Sua utilização, ainda recente, mostra tendência ao crescimento e requer estudos que avaliem a eficácia e a efetividade desses novos medicamentos no controle da replicação do VHB. O acúmulo e a adequada sistematização desse conhecimento ampliarão a qualidade da evidência existente, configurando fundamental subsídio ao processo de decisão sobre a manutenção e/ou incorporação de medicamentos nos protocolos clínicos para o tratamento da hepatite viral crônica B.

Colaboradores

A. M. Almeida participou do planejamento e elaboração do estudo, seleção dos artigos, revisão bibliográfica, avaliação metodológica e redação do artigo; D.I. Silva participou da seleção dos artigos, avaliação metodológica e redação final do artigo; A.A. Guerra Jr. e G.D. Silva participaram da elaboração do protocolo de revisão sistemática e redação final do artigo; F.A. Acurcio participou do planejamento, elaboração do estudo e redação do artigo.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos integrantes do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia da UFMG, por sua valorosa contribuição desde o desenho metodológico à revisão final.

Este estudo é parte integrante do Projeto de Pesquisa “Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS”, que obteve financiamento do CNPq (Processo 402691/2005-9) e da FAPEMIG (Processo 4611-5.01/07).

REFERÊNCIAS

1. Leemans WF, Janssen HLA, De Man RA. Future prospective for the management of chronic hepatitis. *B World J Gastroenterol* 2007; 13:2554-567.
2. Wright TL. Introduction to chronic hepatitis b infection. *Am Gastroenterol* 2006; 101: S1-S6.
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New Engl J Med* 1997; 337:1733-45.
4. Shepherd J, Jones J, Takeda A, Davidson P, Price A. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Asses* 2006; 10:1-199.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 860 de 12 de novembro de 2002 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hepatite viral crônica B. *Diário Oficial da União*, 5 nov., 2002.
6. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, *et al.* Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005; 9:1-193.
7. Carreño V, Porres JC, Mora I, Gutiez J, Quiroga JA, Ramon Y, *et al.* A controlled study of treatment with recombinant interferon alpha in chronic hepatitis B virus infection: induction and maintenance schedules. *Antiviral Res* 1987; 8:125-37.
8. Di Bisceglie AM, Fong TL, Fried MW, Swain MG, Baker B, Korenman J, *et al.* A randomised controlled trial of recombinant alfa-interferon therapy for chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1887-92.
9. Lok ASF, Lai CL, Wu PC, Leung EKY. Long term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alfa2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988; 2:298-302.
10. Müller R, Baumgarten R, Markus R, Schulz M, Wittenberg H, Hintsche-Kilger B, *et al.* Treatment of chronic hepatitis B with interferon alfa-2b. *J Hepatol* 1990; 11: S137-40.
11. Sarin SK, Guptan RC, Thakur V, Malhotra S, Malhotra V, Banerjee K, *et al.* Efficacy of low-dose alpha interferon therapy in HBV-related chronic liver disease in Asian Indians: a randomised controlled trial. *J Hepatol* 1996; 24:391-6.

12. Pastore G, Santantonio T, Milella M, Monno L, Mariano N, Moschetta R, *et al.* Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992; 14:221-5.
13. Porres JC, Carreño V, Mora I, Gutiez J, Moreno A, Ramon Y, *et al.* Different doses of recombinant alpha interferon in the treatment of chronic hepatitis B patients without antibodies against the human immunodeficiency virus. *Hepatogastroenterology* 1988; 35:300-3.
14. Carreño V, Marcelin P, Hadziyannis S, Salmerón J, Diago M, Kitis GE, *et al.* Retreatment of chronic hepatitis B e antigen-positive patients with recombinant interferon alfa-2a: the European Concerted Action on Viral Hepatitis(EUROHEP). *Hepatology* 1999; 30:277-82.
15. Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Mandas A, Pontisso P. *et al.* A randomised controlled trials of lymphoblastoid interferon-alfa in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992; 15:584-9.
16. Lampertico P, Del NE, Manzin A, Donato MF, Rumi MG, Lunghi G, *et al.* A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997; 6:1621-25.
17. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer JR HC, Lindsay K, Payne J, *et al.* A randomised, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B: the Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990; 323:295-301.
18. Thomas HC, Lok ASF, Carreño V, Farrel G, Tanno H, Perez V, *et al.* Comparative study of three doses of interferon-alpha 2a in chronic active hepatitis B: the International Hepatitis Trial Group. *J Viral Hepat* 1994; 1:139-48.
19. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, ThongasawaT S, Cooksley G, *et al.* Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352:2682-95.
20. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, *et al.* Peginterferon alpha- 2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10:298-305.
21. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, *et al.* Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-17.
22. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag J, Schiff ER, Schalm SW, *et al.* Predictors of HbeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36:186-94.
23. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, *et al.* Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32:828-34.

24. Buti M, Cotrina M, Jardi R, Castro EC, Rodriguez FF, Avila S, *et al.* Two years of lamivudine therapy in anti-Hbe-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 2001; 8:270-275.
25. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, *et al.* Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37:748-55.
26. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM *et al.* A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142:240-250.
27. Yao GB, Cui ZY, Wang BE, Yao JL, Zeng MD. A 3-year clinical trial of lamivudine in treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3:188-193.
28. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, SCotto G, Bacca D, *et al.* Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol* 2001; 35: 406-411.
29. Lok ASF, Ching-Lung L, Leung N, Guang Bi Y, Zhen-Yu C, Eugene R, *et al.* Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125:1714-22.
30. Leung NWY, Ching-Lung LAI, Ting-Tsung C, Richard G, Chuan-Mo L, Keng-Yeen NG, *et al.* Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001; 33:1527-1532.
31. Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, Mathou N, Vlachogiannakos J, Iliadou E, *et al.* Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 57-63.
32. Fung SKF, Wong M, Hussain D, Lok ASF. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic B. *J Viral Hepat* 2004; 11:432-438.
33. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, *et al.* A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 39: 61-8.
34. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Santantonio R, Heathcote J, Lagget M, *et al.* Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005; 42:173-179.

35. Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, Caccamo L, De Man RA, *et al.* Randomized trial of lamivudine *versus* hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatic B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34:888-894.
36. Andreone P, Gramenzi AC, Cursaro M, Biselli C, Trevisan CF, Bernardi M. High risk of hepatocellular carcinoma in anti-Hbe positive liver cirrhosis patients developing lamivudine resistance. *J Viral Hepat* 2004; 1:439-442.
37. Fontana RJ, Hann Hie-Won, Wright T, Everson G, Baker A, Schiff ER, *et al.* A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients With hepatitis B after liver transplantation. *Liv Transplant* 2001; 7:504-510.
38. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J, *et al.* Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119:312-23.
39. Hui AY, Chan HL, Cheung AY, Cooksley G, Sung JJ. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:519-28.
40. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, Dulai GS, Farid M, Brennan SMR. Treatment alternatives for chronic hepatitis b virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2005; 142:821-831.
41. Fonseca JCF. História natural da hepatite crônica B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2007; 40:672-677.
42. Sociedade Brasileira de infectologia. 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Diagnostico e Manuseio da Hepatite B (e Delta). *Braz J Infect Dis* 2006; 10:1-78.
43. Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, Moussoulis G, ZIgne L, Papaioannou C. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serun HBV DNA positive chronic active hepaitis type B. *J Hepatol* 1990; 11(1): S133-6.
44. Krogsgaard K. The long-term follow up investigator group and European study group on viral hepatitis (EUROREP).Executive team on anti viral treatment. *J Viral Hepat* 1998; 5:389-397.
45. Fattovich G, Brollo L, Boscaro S, Pontisso P, Giustina G, Criscuolo D, *et al.* Long term effect of low dose recombinant interferon therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1989; 9:331-7.
46. Realdi G, Fattovich G, Pastore G, Caredda F, Noventa F, Santantonio T, *et al.* Problems in the management of chronic hepatitis B with interferon: experience in a randomized, multicentre study. *J Hepatol* 1990; 11:S129-32.
47. Harry LAJ, Guido G, Carreno V, Marcellin P, Nikolai V, Naoumov AC, *et al.* Interferon alfa for chronic hepatitis B Infection:increased efficacy of prolonged treatment. *Hepatology* 1999; 30:238-243.

48. Lau DTY, Everhart J, Kleiner DK, Park Y, Vergalla J, Schmid P. *et al.* Long-term Follow-up of Patients With Chronic Hepatitis B Treated With Interferon Alfa. *Gastroenterology* 1997; 113:1660-1667.

Quadro 1: Informações sobre os artigos seleccionados e o escore da escala de JADAD modificado para estudos clínicos randomizados e controlados de interferon alfa 2a e 2b

Estudo	Ano	Estado de HBeAg	N	Tempo de estudo	Tempo de seguimen- to	Protocolo de tratamento	Escore escala de JADAD modificada
Hadziyannis <i>et al.</i> ⁴³	1990	Negativo	469	12 meses	Média: 5anos	IFN 2a; 2,5 UM, 5,0 UM;10UM;IFN 2a 1.5 MU e 18 UM;IFN 2a 4.5 UM	2
Fattovich <i>et al.</i> ¹⁵	1992	Negativo	60	12 meses	18 meses	IFN 5MU	3
Lampertico <i>et al.</i> ¹⁶	1997	Negativo	42	24 meses	3 anos	IFN 2b; 6,0 UM	2
Carreno <i>et al.</i> ⁷	1987	Positivo	20	6 meses		rIFN 2b;5,5UM	3
Krogsgaard ⁴⁴	1998	Positivo	469	12 meses	Média: 5 anos	IFN 2a ;2,5 UM;5,0 UM;10,0 UM; IFN 2a 1.5 MU e 18 UM; IFN 2a 4.5 UM	3
Porres <i>et al.</i> ¹³	1988	Positivo	24	6 meses	15 meses	rIFN 2a 2,5 UM/m2; rIFN 2a 5.0 UM/m2;r IFN 2a 10UM/m2	2
Lok <i>et al.</i> ⁹	1988	Positivo	72	12 meses	24 meses	rIFN 2,5 UM; rIFN 5.0 UM;r IFN10.0 UM	3
Muller <i>et al.</i> ¹⁰	1990	Positivo	58	12 meses	6 meses	rIFN 2b 3.0UM	2
Pastore <i>et al.</i> ¹²	1992	Positivo	18	6 meses	24 meses	IFN 2b 5.0 UM	2
Di Buscegli <i>et al.</i> ⁸	1993	Positivo	47	6 meses	2 a 4 anos	IFN 2b 10.0 UM	3
Carreno <i>et al.</i> ¹⁴	1999	Positivo	57	4 anos	-	IFN 2a 4.5-18 UM	2
Fattovich <i>et al.</i> ⁴⁵	1989	Positivo	33	16 meses	-	IFN 2a 4.5 UM	3
Perillo <i>et al.</i> ¹⁷	1990	Positivo	43	16 meses	5 anos	IFN 2a: dose de 5 milhões e prednisona 20,40 e 60 mg	3
Realdi <i>et al.</i> ⁴⁶	1990	Positivo	82	16 meses	-	IFN2a 4,5 UM	-
Thomas <i>et al.</i> ¹⁸	1994	Positivo	238	12 meses	-	IFN 2a 2,5 mil,5,0 mil e 10 mil	3
Harry <i>et al.</i> ⁴⁷	1999	Positivo	469	12 a 24 sem(grupo I), 16 sem (grupo II,III)	12 meses	INF 2a 2,5 UM,5.0UM e 10 UM	4
Sarin <i>et al.</i> ¹¹	1996	Positivo	30	-	-	IFN 2b 2.5 UM	1
Lau <i>et al.</i> ⁴⁸	1997	Positivo	45	16 sem	2 anos	INF 2b 5.0UM e 10 UM	1

UM: unidades por milhão; rIFN: interferon recombinante.

Quadro 2: Informações sobre os artigos seleccionados e o escore da escala de JADAD modificado para estudos clínicos randomizados e controlados de interferon peguilado 2a

Estudo	Ano	Estado de HBeAg	N	Tempo do estudo	Tempo de seguimento	Protocolo de tratamento	Escore escala de JADAD modificada
Cooksley <i>et al.</i> ²⁰	2003	Positivo	194	24 semanas	24 semanas	IFN 2a 4.5 UM; PEG 90,180 e 270 µg/w	3
Marcellin <i>et al.</i> ²¹	2004	Negativo	552	48 semanas	24 semanas	PEG 180 µg/w; PEG 180 µg/w + LAM; LAM (100 mg/dia)	4
Lau <i>et al.</i> ¹⁹	2005	Positivo	814	48 semanas	24 semanas	PEG 180 µg/w; PEG 180 µg/w + LAM; LAM (100 mg/dia)	4

IFN 2a: interferon alfa 2a; LAM: lamivudina.

Quadro 3: Informações sobre os artigos seleccionados e o escore da escala de JADAD modificado para estudos clínicos randomizados e controlados de lamivudina

Estudo	Ano	Estado de HBeAg	N	Tempo de estudo	Tempo de seguimento	Protocolo de tratamento	Escore da escala de JADAD modificada
Perrillo <i>et al.</i> ²²	2002	Positivo	805	16 semanas	52 semanas	LAM (100 mg); IFN 2b 10 UM; LAM (100 mg)+ IFN 2b 10 UM	3
Manolokopoulos <i>et al.</i> ³¹	2003	Negativo	60	2 anos	3 anos	LAM (100mg)	2
Naoumov <i>et al.</i> ³⁵	2001	Negativo	24	52 semanas	52 semanas	LAM (100mg)	2
Dienstag <i>et al.</i> ²⁵	2003	Positivo	40	3 anos	5 anos	LAM (100mg)	4
Lau <i>et al.</i> ²³	2000	Positivo/ Negativo	27	24 a 47 meses	5 anos	LAM (100mg)	3
Leung <i>et al.</i> ³⁰	2001	Positivo	58	2 anos	3 anos	LAM (100mg)	5
Fontana <i>et al.</i> ³⁷	2001	Negativo	33	61 semanas	85 semanas	LAM (100mg)	2
Lok <i>et al.</i> ²⁹	2003	Positivo	998	4 anos	6 anos	LAM (100mg)	4
Andreone <i>et al.</i> ³⁶	2004	Negativo	22	42 meses	3 anos	LAM (100mg)	2
Buti <i>et al.</i> ²⁵	2001	Positivo	60	2 anos	-	LAM (100mg)	3
Fung <i>et al.</i> ³²	2004	Positivo	50	2 anos	3 anos	LAM (100mg)	2
Barbaro <i>et al.</i> ²⁸	2001	Positivo	151	52 semanas	48 semanas	IFN 2b 9 UM + (LAM 100 mg); (LAM 100 mg)	3
Chan <i>et al.</i> (2005) ²⁶	2005	Positivo	100	52 semanas	8 semanas	PEG 2b + LAM (100mg); (LAM 100 mg)	4
Yao <i>et al.</i> (2004) ²⁷	2004	Positivo	429	1 ano	2 anos	LAM (100mg) (n=322); placebo (n=107)	4

PEG2b: interferon peguilado 2b; IFN2b: interferon alfa 2.

**4 ARTIGO ORIGINAL 2 - PERFIL DE INDIVÍDUOS COM
HEPATITE B CRÔNICA E GASTOS COM SEU TRATAMENTO NO
PROGRAMA DE MEDICAMENTOS DE DISPENSAÇÃO
EXCEPCIONAL DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

**Alessandra Maciel ALMEIDA¹, Mariângela Leal CHERCHIGLIA¹,
Eli Iôla Gurgel ANDRADE¹, Odilon Vanni DE QUEIROZ¹,
Augusto Afonso GUERRA JR.¹, Cristina Mariano Ruas BRANDÃO¹,
Francisco de Assis ACURCIO^{1,2}**

Instituições:

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Preventiva e Social, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Farmácia Social.

RESUMO

A hepatite B crônica constitui grave problema de saúde pública e vem apresentando crescentes gastos com medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde. O objetivo deste estudo foi descrever os gastos e o perfil epidemiológico dos pacientes que utilizaram medicamentos para o tratamento dessa infecção, em âmbito nacional, no Sistema Único de Saúde (2000-2004). Utilizou-se coorte histórica de indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos e diagnóstico no início do tratamento de hepatite B crônica B18.1, identificados a partir de relacionamento determinístico/probabilístico das bases de dados do Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde. Calculou-se o gasto médio e mediano mensal individual para cada ano de seguimento. Foram analisados 1.570 pacientes. Sendo que 38,0% residiam na macrorregião Sudeste. A maioria era homem, com idades entre 41 e 50 anos. As mais altas medianas de gastos foram no primeiro ano de seguimento, naqueles em uso contínuo de interferon ou lamivudina ou que iniciaram o tratamento com interferon. Gastos com medicamentos representam importante componente no tratamento da hepatite B crônica e são considerados elevados. Prevenir a infecção e retardar a progressão da doença poderá reduzir esse gasto no longo prazo.

Palavras-chave: Hepatite B crônica. Interferon. Lamivudina. Medicamentos de alto custo, gastos.

ABSTRACT

Chronic hepatitis B virus infection is a serious public health problem and it has show expenditure increasing with high medicines cost sponsored by Brazilian National Health System. The aim of this study was to describe the expenses and epidemiological profile of patients who used medicines to treat this infection, with national scope in Brazilian National Health System (2000 to 2004). It was used a historical cohort of individuals aged ≥ 18 years and diagnosis in the beginning of the treatment of chronic hepatitis B B18.1 identified from deterministic/probabilistic linkage applied to the outpatient information data system. It was calculated the individual average expenses monthly for each year of follow-up. It was analyzed 1570 patients, 38.0% lived in the Southeast. The majority were male aged 41-50 years. Higher median expenditures occurred in the first year of follow-up, for those with continued use of interferon or lamivudine or who started treatment with interferon. Expenditures on medicines represent an important component in the treatment of chronic hepatitis B and are considered high. Prevent infection and slow the disease progression can reduce this expense in the long term.

Key words: Chronic hepatitis B. Interferon. Lamivudine. High costs medicines, expenditures.

INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma das doenças infecciosas mais frequentes em todo o mundo. Estimativas universais conservadoras calculam em cerca de 350 milhões o número de pessoas infectadas cronicamente pelo vírus da hepatite B (VHB)¹. A importância da hepatite B crônica (HBC) não se limita ao elevado número de pessoas infectadas; estende-se também às complicações das formas crônicas, como cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Indivíduos com HBC estão sob risco de morte prematura resultante dessas complicações². No Brasil, 15% da população já foram infectados pelo VHB e 1% é portador crônico³. Estes últimos apresentam alto risco de morte por complicações, com taxa de mortalidade de 0,6 por 100.000 habitantes⁴.

Como muitos indivíduos infectados são assintomáticos e as infecções sintomáticas são insuficientemente notificadas, a frequência da HBC é, certamente, ainda subestimada^{3,5}. O impacto econômico associado à HBC é relevante, pois, em áreas endêmicas, o desenvolvimento da cirrose e do CHC acomete a população jovem, acarretando décadas de vida produtiva comprometida⁶.

Apesar da importância da HBC como causa de morbidade e mortalidade no Brasil, pouco se conhece sobre a carga econômica da infecção. Essa situação gera a necessidade

de compreender melhor as características desses indivíduos, assim como o impacto econômico para o sistema de saúde decorrente do tratamento da HBC. Até recentemente as opções farmacológicas para o VHB, preconizadas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde⁷ e disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), eram restritas ao interferon convencional (INF) e à lamivudina (LAM). O objetivo deste estudo foi descrever o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de HBC e os gastos do SUS com medicamentos de alto custo para o seu tratamento, no período de 2000 a 2004.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho, área e população de estudo

Trata-se de estudo descritivo de âmbito nacional abrangendo usuários do Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional (PMDE) do Ministério da Saúde, com pacientes que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: usuários do PMDE com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de HBC e que iniciaram tratamento específico no período de 2000 a 2004.

Conceitos e definições

O subsistema Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC) do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) foi criado em 1996, tendo como principal finalidade registrar a produção, a cobrança e o pagamento desses procedimentos no âmbito do SUS, tais como os medicamentos excepcionais. A utilização universal ocorreu a partir de 1999. Neste estudo utilizaram-se as informações desse subsistema no período de 2000 a 2004, pela maior consistência e homogeneidade dos dados, após mudanças operacionais havidas no subsistema APAC/SIA em 1999⁸.

Variáveis de interesse

Na caracterização do perfil dos pacientes consideraram-se variáveis como sexo, idade, região de residência no início do tratamento, ano de início de tratamento (definido pela data em que o paciente recebeu a primeira medicação do PMDE), diagnóstico no

início do tratamento e os esquemas terapêuticos. Esses esquemas terapêuticos foram classificados, segundo o princípio ativo do medicamento, como: IFN (tratamento contínuo com interferon convencional), LAM (tratamento contínuo com lamivudina - 3TC), IFN> (início do tratamento com IFN convencional, mas com utilização de outros medicamentos ao longo do seguimento, como imunossuppressores, outros agentes antivirais de ação direta ou outros medicamentos), LAM> (pacientes que iniciaram o tratamento com LAM e utilizaram outros medicamentos ao longo do seguimento) e outros (não iniciaram o tratamento com IFN nem com LAM ou utilizaram somente outros medicamentos).

Criação e manejo do banco de dados

Foi desenvolvida uma base de dados, de âmbito nacional, a partir dos registros administrativos do subsistema APAC/SIA do SUS, por meio da técnica de relacionamento determinístico/probabilístico⁷ com o objetivo de habilitar o seguimento desses pacientes na coorte histórica.

Análise dos dados

A análise dos gastos incluiu todos os pacientes que iniciaram o tratamento a partir de janeiro/2000 e com pelo menos dois registros de gastos no primeiro semestre de tratamento. A unidade de análise considerada foi o registro de gasto com medicamentos na APAC para cada indivíduo. O gasto médio individual foi calculado para cada ano de seguimento.

A partir desses dados geraram-se tabelas com as informações de gastos médios e medianos em Reais (R\$) por ano de seguimento e gasto total, atualizados para dezembro/2008, com base no Índice Nacional Preço ao Consumidor Amplo (IPCA-IBGE). Foram realizadas comparações desses gastos segundo o diagnóstico no início do tratamento. As análises foram realizadas por macrorregião de residência (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) no início do tratamento, sexo, idade e esquemas terapêuticos.

Uma vez que o gasto médio por ano de seguimento não apresentou distribuição normal, foi realizada, após verificação das estatísticas descritivas dos gastos por ano de seguimento, uma avaliação a fim de detectar os valores extremos (*outliers*). As análises foram descritas sob a forma de tabelas e *boxplot* e foram considerados extremos os valores médios anuais acima de R\$ 35.200.00 com base no estudo de Castello *et al.* (2007)⁶. Esses

autores demonstraram essa estimativa de valor para o gasto com a administração da imunoglobulina da HBC no pós-transplante. Com isso, foram excluídos, em toda a coorte, 56 registros referentes aos gastos médios anuais. Os valores extremos inferiores não foram excluídos, por serem considerados admissíveis.

Foi feita análise descritiva de todas as variáveis utilizadas no estudo. Para as variáveis categóricas, foram elaboradas tabelas de distribuição de frequências. Para as variáveis contínuas, foram realizadas medidas de tendência central e de variabilidade.

As variáveis que representam os gastos médios por ano de seguimento não apresentavam distribuição normal segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov, por isso optou-se por utilizar testes não paramétricos.

Para verificar diferenças nos gastos médios entre os anos 2000 e 2004 pelo diagnóstico no início do tratamento (classificado no CID-10 como B18.1), usou-se o teste de Friedman. Para rastrear diferenças nos gastos médios entre grupos independentes (macrorregião de residência no início do tratamento, esquemas terapêuticos e sexo), empregou-se o teste de Kruskal-Wallis (comparação de três ou mais grupos não pareados).

Para correlacionar o gasto médio anual com a idade do paciente, adotou-se o coeficiente de correlação de Spearman. O *software* utilizado para as análises estatísticas foi o SPSS® 16.0. Em todas as análises foi considerado nível de 5% de significância.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), parecer ETIC 046/2008.

RESULTADOS

Foram avaliados, entre os anos de 2000 e 2004, 1.570 pacientes com diagnóstico de HBC (B18.1).

Para os pacientes com diagnóstico de HBC B18.1, 35,5% entraram no programa no ano de 2003, 38,0% residiam na macrorregião Sudeste, 72,6% eram do sexo masculino e 25,0% apresentavam entre 41 e 50 anos (Tabela 1). Para o esquema terapêutico, 53,0% faziam uso contínuo de LAM e 28,8% faziam uso de INF contínuo. A Tabela 2 traz a descrição dos gastos médios por ano de seguimento. A mediana dos gastos foram mais elevadas para o 1º (R\$990,06) e 4º anos de seguimento (R\$451,81) ($p=0,115$). Não houve gastos no quarto e quinto anos de seguimento para o tratamento com LAM. Também não foram relatados gastos no quinto ano de seguimento para tratamentos com INF contínuo ou na categoria de outros medicamentos. Detectaram-se diferenças entre os gastos médios

anuais e os esquemas terapêuticos do primeiro ao terceiro ano de seguimento ($p<0,001$) (Tabela 3).

Medianas de gastos mais elevadas aconteceram no primeiro ano de seguimento para os pacientes que fizeram uso contínuo de INF (R\$ 3.556,12), que iniciaram o tratamento com INF (R\$ 4.275,09) e que usaram LAM contínuo (R\$ 496,30). Os que iniciaram o tratamento com LAM exibiram altas medianas no segundo ano (R\$ 1.652,80). O mesmo se deu para aqueles que utilizaram outros medicamentos (R\$ 1.698,79) (Tabela 3).

Para aqueles que utilizaram LAM contínuo, constatou-se tendência a decréscimo dos gastos ao longo do período de seguimento. O mesmo ocorreu para os pacientes que utilizaram INF contínuo e iniciaram o tratamento com INF, sendo que para esse esquema terapêutico o decréscimo foi acentuado (Tabela 3).

Observou-se diferença entre os valores gastos por macrorregião de residência em todos os anos ($p<0,05$). Altas medianas de gastos foram observadas na macrorregião Sudeste no quarto e quinto anos de seguimento (R\$ 4.227,91, R\$ 6.219,25) ($p=0,01$, $p=0,04$).

Quando foram analisados os gastos em relação ao sexo não foi observada relação entre sexo e gastos medianos mais elevados ($p>0,05$).

Constatou-se correlação inversa entre o gasto médio anual e idade no primeiro ano e segundo ano de seguimento ($p<0,05$).

DISCUSSÃO

Na coorte analisada, pacientes com HBC eram na maioria do sexo masculino e o grupo etário de mais frequência no início do tratamento foi de 41 a 50 anos, resultado consistente com o da literatura nacional e internacional, ainda que estudos brasileiros sejam escassos e em geral ocupem-se de grupos populacionais específicos⁹⁻¹¹.

No Brasil são encontrados, para a HBC, padrões de baixa endemicidade nas macrorregiões Sul e Sudeste, média no Centro-Oeste e Nordeste e alta na Região Amazônica, Espírito Santo e oeste de Santa Catarina¹². Nesse estudo, a maioria dos pacientes com diagnóstico de HVBC com código B18.1 iniciou o tratamento no SUS na macrorregião Sudeste. Esse fato pode estar relacionado ao melhor acesso aos serviços de saúde, levando em consideração que essas macrorregiões possuem padrões de baixa e média endemicidade. Essa discrepância merece investigação mais aprofundada, pois

sugere a possibilidade de iniquidade no acesso ao tratamento. Estudo que comparou os dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 1998 e 2003 evidenciou que o acesso aos serviços de saúde melhorou com o grau de desenvolvimento socioeconômico da macrorregião. Também ressaltou que, nesse período, ocorreu melhora no acesso em todas as macrorregiões, com exceção do Norte, que foi excluído das análises¹³.

A LAM foi o medicamento mais utilizado. Estudo brasileiro que empregou o painel Delphi de especialistas para obter informações sobre o padrão de tratamento de HBC em 2005 informou que a LAM foi o medicamento predominantemente adotado pelos médicos participantes⁶.

No tocante aos gastos com medicamentos, existiu ausência de registros relativos à LAM no quarto e quinto anos de seguimento, relacionada à incorporação desse medicamento no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica B somente no ano de 2002⁷.

Embora a LAM tenha sido o medicamento mais empregado na coorte, não houve impacto na mediana dos gastos com o uso desse medicamento, o que pode estar relacionado ao baixo valor atribuído ao valor unitário do medicamento (R\$0,69)¹⁴ e por sua incorporação ter sido somente a partir de 2002.

Apesar de sexo feminino^{15,16} e idades avançadas^{17,18} serem as características mais consistentemente associadas à utilização de serviços de saúde, neste estudo, para a HBC, não foram observadas diferenças entre os gastos por sexo ($p < 0,05$). Em relação à idade, também não foi observada associação de altos gastos em pacientes mais velhos. Estudos nacionais e internacionais sobre gastos com medicamentos para o tratamento da HBC são escassos. Geralmente, avaliam as estimativas de custos da doença usando diferentes metodologias. Devido a essa carência, buscou-se comparar os resultados deste estudo com as pesquisas de estimativa de custos da HBC. Embora existam diferenças metodológicas importantes entre países e os resultados apresentem os custos médios por estágio da doença, alguns temas comuns se destacaram. Primeiro, está claro que os gastos aumentam com a gravidade da doença e medicamentos como o INF e a LAM representam importante porção nos gastos dos pacientes nos estágios iniciais da doença⁻¹⁹⁻²². Os estudos também relataram que, dependendo do país e do tipo de medicamento utilizado, a proporção dos custos dos medicamentos nos estágios iniciais da doença (HBC e cirrose compensada - CC) pode variar de 35-79% no estágio de HBC e de 26-90% em CC¹⁹⁻²².

Estudo canadense avaliou que os gastos com a medicação representaram 61,0% dos custos para o estágio de HBC e 37,0% para CC, principalmente atribuível a terapias antivirais (INF ou LAM)¹⁹. Estudo norte-americano também afirmou que os medicamentos compuseram a mais alta proporção de custos nesses estágios da doença²¹. Na Espanha, o INF foi o medicamento mais utilizado e os medicamentos significaram 79% dos custos em pacientes no estágio de HBC e 90% em CC. No Reino Unido e na França, a LAM foi o medicamento mais usado. No Reino Unido, os medicamentos representaram 53,0% nos estágios de HBC e 42,0% em CC e na França 67,0 e 45,0%, respectivamente²¹. Estudo australiano mostrou que o custo atribuído aos medicamentos foi 35% do custo no estágio de HBC e 26% em CC²².

Apesar do impacto desses medicamentos nos gastos, fica evidente a importância da disponibilidade do tratamento, por ser relevante fator na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e na redução do impacto econômico global dessa doença para o SUS, principalmente em suas fases mais avançadas.

Uma das limitações deste estudo consiste na utilização de base de dados administrativos, considerando os aspectos estruturais – como as lacunas de informação clínica, as dificuldades na codificação dos procedimentos e o caráter de faturamento, que restringe a possibilidade de se realizarem avaliações a partir dessas informações. Mesmo com essas limitações, destaca-se a grande potencialidade dos dados administrativos em traçar a trajetória do usuário nos serviços de saúde⁸. Outra limitação consiste na impossibilidade da base de dados de discriminar os gastos médios anuais por paciente para os estágios da doença, o que dificulta a comparação com estudos nacionais e internacionais que abordam os custos do padrão de tratamento da HBC.

Contudo, os sistemas de informação em saúde são considerados ferramentas fundamentais para subsidiar a tomada de decisões e auxiliar a organização dos serviços, por meio do planejamento das ações e do acompanhamento e avaliação dos objetivos propostos.

Os medicamentos representam boa parcela dos gastos públicos em saúde e a compreensão do impacto econômico de gastos com medicamentos do PMDE para o tratamento da HBC pode subsidiar ações que objetivem mais eficiência das políticas públicas, sem prejuízo de sua efetividade.

Outras medidas, como programas de imunização para o VHB, têm sido associadas a declínios na incidência e prevalência da doença e devem ser consideradas estratégias para diminuir a carga global de portadores do VHB. A vacina contra o VHB, denominada a

primeira vacina mundial contra o câncer²³, constitui uma medida de médio e longo prazos para prevenção da infecção pelo VHB, capaz de reduzir os gastos decorrentes da evolução da doença para estágios mais avançados, como o CHC.

Assim, a implementação de ações que resultem na prevenção da infecção pelo VHB e/ou dificultem a progressão da doença trará como consequência melhores resultados na saúde, mais eficiência nos gastos e redução do impacto econômico que o tratamento da HBC representa para o SUS.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos integrantes dos Grupos de Pesquisa em Farmacoepidemiologia e em Economia da Saúde da UFMG, por sua valorosa contribuição desde o desenho metodológico à revisão final. Este estudo é parte integrante do Projeto de Pesquisa “Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS”, que obteve financiamento do CNPq (Processo 402691/2005-9) e da FAPEMIG (Processo 4611-5.01/07).

REFERÊNCIAS

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337:1773-1745.
2. Lok AS. The maze of treatments for hepatitis B. N Engl J Med 2005 Jun; 352(26):2743-6. Informativo da Sociedade Brasileira de Imunizações, ano II, n. 11, Out., 2007.
3. Brasil. Ministério da Saúde – Programa Nacional de Hepatites Virais. Avaliação da assistência às hepatites virais no Brasil. Brasília; 2002, 1-61.
4. Dutra RL, Haas P. Hepatite B no estado de Santa Catarina. News Lab 1999; 7(35):102-104.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional Para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Disponível no endereço: <http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/hepatite.htm>.
6. Castelo A, Pessoa MG, Barreto TCBB, Alves MRD, Araújo DV, Vianna D. Estimativas de custo da hepatite crônica B no Sistema Único de Saúde Brasileiro em 2005. ver Assoc Med Bras 2007; 53(6):486-49

7. Brasil. Portaria nº 860 de 12 de novembro de 2002 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hepatite viral crônica B. Diário Oficial da União, Brasília, 200
8. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, Machado, CJ, Acurcio, FA, Meira Júnior, W et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. R Bras Est Pop 2007; 24:163-167.
9. Raptopoulou M, Papatheodoridis G, Antoniou A, Ketikoglou J, Tzourmakliotis D, Vasiliadis T, et al. Epidemiology, course and disease burden of chronic hepatitis B virus infection. HEPNET study for chronic hepatitis B: a multicentre Greek study. J Viral Hepat 2009 Mar.;16(3):195-20
10. Chávez JH, Campana SG, Haas P. An overview of hepatitis B in Brazil and in the state of Santa Catarina. Rev Panam Salud Publica 2003 Aug; 14(2):91-
11. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. Gut 2003 May; 52(Suppl 3):1-8
12. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica, Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002
13. Travassos C, Oliveira EXG, Viacava F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. Ciênc Saúde Coletiva 2006; 11(4):975-986
14. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.318, de 23 de julho de 2002. Relação de Medicamentos Excepcionais. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 24 jul. 2002b.
15. Muller CL. Health Care and Gender. New York: Russell Sage Foundation; 1990.
16. Teitelbaum F, Martinez R, Parker A, Kolling B, Svirnovskiy Y. Express Scripts Drug Trend Report. St Louis, MO: Express Scripts Inc., 2000
17. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S-L, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. J Clin Epidemiol 2002; 55:809-1

18. Loyola Filho AI, Uchoa E, Firmo JOA, Lima-Costa MFF. Estudo de base populacional sobre o consumo de medicamentos entre idosos: Projeto Bambuí. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:545-5
19. Gagnon YM, Levy AR, Iloeje UH, Briggs AH. Treatment costs in Canada of health conditions resulting from chronic hepatitis B infection. *J Clin Gastroenterol* 2004 Nov-Dec; 38(10 Suppl 3):S179-86.
20. Lee TA, Veenstra DL, Iloeje UH, Sullivan SD. Cost of chronic hepatitis B infection in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2004 Nov-Dec; 38(10 Suppl 3):S144-7.
21. Brown RE, De Cock E, Colin X, Antónanzas F, Iloeje UH. Hepatitis B management costs in France, Italy, Spain and the United Kingdom. *J Clin Gastroenterol* 2004 Nov-Dec; 38(10 Suppl 3):S169-74.
22. Butler JR, Pianko S, Korda RJ, Nguyen S, Gow PJ, Roberts SK, *et al.* The direct cost of managing patients with chronic hepatitis B infection in Australia. *J Clin Gastroenterol* 2004 Nov.-Dec.; 38 (10 Suppl 3):S187-92.
23. Robotin MC, George J, Supramaniam R, Sitas F, Penman AG. Preventing primary liver cancer: how well are we faring towards a national hepatitis B strategy? *Med J Aust* 2008 Mar; 188(6):363-5.

Tabela 1: Características dos pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica atendidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério Saúde, 2000-2004

B18.1		N	%
Sexo	Feminino	430	27,40
	Masculino	1140	72,60
Região de residência	Centro-Oeste	168	10,70
	Nordeste	336	21,40
	Norte	239	15,20
	Sudeste	596	38,00
	Sul	231	14,70
Idade	18-30	259	16,50
	31-40	341	21,70
	41-50	393	25,00
	51-60	299	19,00
	60 ou +	185	11,80
	<i>Missing</i>	93	5,90
Ano de entrada	2000	203	12,90
	2001	94	6,00
	2002	294	18,70
	2003	557	35,50
	2004	422	26,90
Esquemas terapêuticos	INF	452	28,80
	INF>	209	13,30
	LAM	832	53,00
	LAM>	72	4,30
	Outros	5	0,30
Total		1.570	100

Esquemas terapêuticos: IFN (tratamento contínuo com interferon convencional), LAM (tratamento contínuo com lamivudina (3TC), IFN> (início do tratamento com IFN convencional, mas com utilização de outros medicamentos ao longo do seguimento, como imunossupressores, outros agentes antivirais de ação direta ou outros medicamentos), LAM> (pacientes que iniciaram o tratamento com LAM e utilizaram outros medicamentos ao longo do seguimento) e outros (não iniciaram o tratamento com IFN nem com LAM ou utilizaram somente outros medicamentos).

Tabela 2: Distribuição dos gastos do Ministério da Saúde dos pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica atendidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais, 2000-2004

CID-10	N	Gastos (R\$)			Valor Min.	Valor Max.
		Média	Mediana	D.P.		
B18.1						
1º ano	1566	2.565,00	990,06	3.473,97	5,28	30.158,09
2º ano	525	1.248,31	322,13	2.781,75	5,25	28.769,16
3º ano	130	1.151,08	170,61	2.881,06	26,78	21.275,54
4º ano	54	2.148,84	451,81	5.672,56	73,56	38.562,73
5º ano	30	1.921,68	324,35	3.860,55	78,82	17.803,00
Total	1558	2.981,43	1.277,83	4.242,86	5,28	34.117,33

Valor-p Teste de Friedman 0,115

DP: desvio-padrão.

Tabela 3: Distribuição dos gastos do Ministério da Saúde por esquemas terapêuticos dos pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica atendidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais, 2000-2004

CID	Trajetória		1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
HBC	IFN	N	452	47	9	3	0
Sem agente Delta		Média (R\$)	4.622,64	3.072,95	1.809,36	1.170,91	-
		Mediana (R\$)	3.556,12	1.838,66	1.280,96	771,52	-
		DP(R\$)	3.808,04	4.084,82	1.398,16	915,19	-
	>IFN	N	205	94	59	49	30
		Média (R\$)	5.318,67	2.573,60	1.910,90	2.249,50	1.921,68
		Mediana (R\$)	4.275,09	435,98	411,14	417,75	324,35
		DP(R\$)	4.369,41	4.475,00	4.072,75	5.946,77	3.860,55
	LAM	N	832	342	49	0	0
		Média (R\$)	715,1	397,18	154,67	-	-
		Mediana (R\$)	496,30	240,48	158,17	-	-
		DP(R\$)	1.183,28	874,48	69,10	-	-
	> LAM	N	72	40	11	-	-
		Média (R\$)	3.265,06	3.244,54	963,72	-	-
		Mediana (R\$)	1.293,94	1.652,80	962,68	-	-
		DP(R\$)	3.593,62	3.320,14	747,78	-	-
	Outros	N	5	2	2	2	0
		Média (R\$)	1.394,82	1.698,79	1.216,45	1.149,48	-
		Mediana (R\$)	703,77	1.698,79	1.216,45	1.149,48	-
		DP(R\$)	1.903,88	2.245,59	488,07	956,12	-
		Valor p*	<0,001	<0,001	<0,001	0,361	

Esquemas terapêuticos: IFN (tratamento contínuo com interferon convencional), LAM (tratamento contínuo com lamivudina (3TC), IFN> (início do tratamento com IFN convencional e utilização de outros medicamentos ao longo da coorte, como imunossuppressores, outros agentes antivirais de ação direta ou outros medicamentos) e LAM> (pacientes que iniciaram o tratamento com LAM e utilização de outros medicamentos ao longo da coorte), outros (tratamento que não iniciou com INF ou LAM ou que utilizaram somente outros medicamentos). *Teste de Kruskal Wallis.

**5 ARTIGO ORIGINAL 3 - TRATAMENTO DA HEPATITE B
CRÔNICA: CUSTO-EFETIVIDADE DO INTERFERON
(CONVENCIONAL E PEGUILADO) COMPARADO À LAMIVUDINA**

Alessandra Maciel Almeida^I, Anderson Lourenço da Silva^{II},
Mariângela Leal Cherchiglia^{III}, Eli Iola Gurgel Andrade^{IV},
Gustavo Laine Araújo de Oliveira^V, Francisco de Assis Acurcio^{VI}

Artigo aceito para publicação na Revista *Value in Health*

(separata em inglês no Apêndice A)

Instituições:

^I Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Departamento de Medicina Preventiva e Social, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

^{II} Mestre em Ciências Farmacêuticas. Departamento de Farmácia Social, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

^{III} Doutora em Saúde Pública. Departamento de Medicina Preventiva e Social, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

^{IV} Doutora em Demografia. Departamento de Medicina Preventiva e Social, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

^V Mestrando, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Departamento de Medicina Preventiva e Social, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

^{VI} Pós-Doutor em Economia da Saúde e Farmacoeconomia. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. UFMG

RESUMO

Introdução: as opções de tratamento para a hepatite B crônica (HBC) apresentam riscos e benefícios. Avaliações econômicas em saúde representam valioso instrumento de apoio para a tomada de decisão com finalidade de otimizar os benefícios, conciliando os resultados em saúde com as possibilidades de recursos financeiros. **Objetivo:** realizar análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) do tratamento com interferon (convencional e peguilado) comparado à lamivudina em pacientes com hepatite B crônica, níveis elevados de aminotransferase (ALT) e sem evidência de cirrose. **Métodos:** modelo de Markov foi desenvolvido para a hepatite B crônica (HBeAg positivo e negativo) com 40 anos de seguimento. Custos e benefícios foram descontados em 5%. Taxas anuais de eficácia dos medicamentos, custos devido à complicações e progressão da doença foram obtidas da literatura. As medidas de utilidade foram obtidas a partir de estudo realizado na Farmácia da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES-MG), com pacientes que utilizavam medicamentos para o tratamento da HBC, no período de abril a julho/2009. Empregou-se o instrumento EQ-5D para a avaliação da qualidade de vida. A comparação entre as alternativas de tratamento foi medida pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Análises de sensibilidade

unidirecional e probabilística avaliaram as incertezas. **Resultados:** para os pacientes HBeAg positivo, interferon peguilado (12 meses) resultou em diferença de 0,21 anos de vida ganhos (AVG) e 0,31 anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) em comparação com o interferon (seis meses). A RCEI foi de R\$ 156.171,19 por AVG e R\$103.905,54 por AVAQ. Para pacientes HBeAg negativo o interferon (12 meses) em comparação com lamivudina (longo-prazo) apresentou diferença de 0,45 AVG e 0,66 AVAQ e RCEI de R\$ 23.627,07 por AVG e R\$ 16.385,49 por AVAQ. Na análise de sensibilidade, a RCEI foi mais sensível à variação na probabilidade de transição de HCB para cirrose compensada, taxa e desconto e preço dos medicamentos. Na análise de sensibilidade probabilística, a curva de aceitabilidade para HBeAg positivo (interferon peguilado *vs* convencional) e negativo (interferon convencional *vs* lamivudina) demonstrou que o INF foi a alternativa de escolha até três PIBs *per capita*. **Conclusão:** para pacientes com HBC, HBeAg positivo, com elevados níveis de ALT no pré-tratamento, sem cirrose ou carcinoma hepatocelular ao início do tratamento, interferon peguilado (12 meses) apresentou mais AVG e AVAQ que o interferon convencional (seis meses) porém a RCEI supera o limiar de custo-efetividade aceitável para o país, tornando o interferon a alternativa de escolha. Para os pacientes HBeAg negativo, interferon convencional (12 meses) apresentou mais AVG e AVAQ comparado à lamivudina com RCEI favorável.

Palavras-chave: Hepatite B crônica. Interferon, interferon peguilado, lamivudina. Custo-efetividade.

ABSTRACT

Introduction: The treatment options for chronic hepatitis B (CHB) have risks and benefits. Health economic evaluations represent an important instrument to support decision making in order to optimize the benefits, balancing the health outcomes with the possibilities of financial resources. Objective: To perform a cost-effectiveness evaluation from the perspective of the Brazilian National Health System (SUS) of treatment with interferon (conventional and pegylated) as compared to LAM in patients with chronic hepatitis B who present elevated aminotransferase levels and no evidence of cirrhosis at the beginning of treatment. **Methods:** Markov model developed for chronic hepatitis B: HBeAg-positive and negative, with 40 years of follow up. Costs and benefits were discounted at 5%. Annual rates of efficacy, costs due to complications and disease progression were obtained from literature. The utility measures were obtained from a study, conducted in the Pharmacy of Municipal Secretary/Minas Gerais state (SES/MG), with patients that utilized medicines for the treatment of the CHB, from April to July/2009. The instrument EQ-5D was utilized for the evaluation of the quality of life. The comparison between the alternatives of treatment was measured by incremental cost-effectiveness (ICER). One-way and probabilistic sensitivity analysis assessed the uncertainty. **Results:** For HBeAg positive patients, peginterferon (12 months) resulted in an increase of 0.21 life-years gained and 0,31 quality-adjusted life year (QALY) compared to interferon (six months). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was R\$156.171,19 per life-years (LYG) and R\$103.905,54 per quality-adjusted life year (QALY) . For HBeAg negative patients, interferon (12 months) compared with long-term lamivudine presented an increase of 0.45 LYG and 0,66 QALY with an ICER of R\$23.627,07 per LYG and R\$16.385,49 per QALY. In the sensitivity analysis, the ICER was more sensitive to variation in the probability of transition from chronic hepatitis B to compensated cirrhosis, discount rate and medicine prices. Cost-effectiveness acceptability

curve for HBeAg positive (pegylated interferon vs conventional) and HBeAg negative (conventional interferon vs lamivudine) showed that INF was cost-effective alternative until three GPD per capita. **Conclusion:** For patients with chronic hepatitis B with elevated aminotransferase levels in the pre-treatment and no cirrhosis who were HBeAg positive, PEG-IFN (12 months) provided more LYG and QALY when compared to IFN (six months), the ICER surpasses the country's buying power, which makes IFN the chosen alternative. For HBeAg negative patients, INF (12 months) compared to LAM provided more LYG and QALY at a favorable ICER.

Key words: Chronic hepatitis B. Interferon, peginterferon, lamivudine. Cost-effectiveness.

INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma das doenças infecciosas mais frequentes em todo o mundo. Estima-se o número de pessoas infectadas cronicamente pelo vírus da hepatite B (VHB) em cerca de 350 milhões¹. No Brasil, pelo menos 15% da população já tiveram contato com o VHB e 1% apresenta a doença crônica². Níveis de DNA do VHB persistentemente elevados são associados a risco aumentado de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC)^{3,4}, o que contribui para o aumento dos custos do tratamento, devido à morbidade⁵.

Até recentemente, as opções farmacológicas para o tratamento da hepatite B crônica (HBC), preconizadas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos de Alto Custo do Ministério da Saúde⁶, eram restritas ao interferon e à lamivudina. Atualmente, três medicamentos antivirais (tenofovir, entecavir e adefovir) ampliam as alternativas de tratamento para o controle da ação do VHB⁷.

Em revisão sistemática⁸ observou-se que o interferon (IFN) apresenta como vantagens a resposta duradoura em pacientes HBeAg positivo, tempo de duração de tratamento curto e ausência de resistência. As principais vantagens do interferon peguilado (PEG-INF) são o prolongamento do efeito biológico e a necessidade de menos aplicações. Ambos apresentam como desvantagens a limitação de utilização em pacientes com baixos níveis de ALT no pré-tratamento, com doença do fígado descompensada e estão associados a diversos eventos adversos, além da inconveniência da administração subcutânea.

O primeiro análogo de nucleosídeo a ser aprovado e utilizado em HBC foi a lamivudina (LAM)⁹, que apresenta poucos eventos adversos, baixas taxas de manutenção de resposta e necessidade de terapia de longo prazo¹⁰. Sua maior limitação é a seleção de mutantes resistentes, sendo que alta proporção de pacientes torna-se resistente após um ano

de tratamento¹¹. A eficácia tanto do interferon quanto da LAM tem se demonstrado mais limitada em pacientes HBeAg negativo⁹.

O objetivo deste estudo foi realizar análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), do tratamento com interferon (convencional e peguilado) comparado à LAM em pacientes HBeAg positivo e negativo, com elevados níveis de ALT e sem evidência de cirrose no início do tratamento, por ser esta a forma mais prevalente da infecção crônica pelo VHB.

MÉTODOS

Modelo analítico

Para a análise de custo-efetividade utilizou-se o *software* de análise de decisão *Tree Age* (DATA, versão 1.3.1 *Tree Age software*, INC, Williamstown, Massachusetts) a fim de se avaliar coorte hipotética de pacientes com infecção crônica pelo VHB com diagnóstico histológico da doença, HBsAg positivo no soro por mais de seis meses, níveis detectáveis de DNA do VHB e elevados níveis de ALT (mais de duas vezes o limite superior da normalidade (LSN) e sem evidência clínica ou histológica de cirrose. Nas pesquisas clínicas são observadas diferenças no perfil de idade entre pacientes HBeAg positivo e negativo^{12,13}. Com isso, dois modelos foram construídos e a idade média considerada ao início do tratamento foi de 32 anos para pacientes HBeAg positivo^{12,14} e de 40 anos para HBeAg negativo¹⁵. Modelo de Markov foi utilizado (ciclo anual) e ambos os modelos avaliaram tratamentos de curto e longo prazo com horizonte temporal de 40 anos, uma vez que, transcorrido esse tempo, a maioria dos participantes da coorte teria ido a óbito após esse período.

Idealmente, análises econômicas devem ser realizadas prospectivamente e em conjunto com os resultados dos estudos clínicos. Contudo, a progressão da HCB envolve décadas sendo difícil a realização de estudos prospectivos. Com isso, as medidas de eficácia/efetividade foram obtidas da literatura.

As medidas de eficácia abordadas foram: a) pacientes HBeAg positivo: HBeAg soroconversão; b) pacientes HBeAg negativo - resposta ao tratamento (níveis baixos de DNA do VHB - <300-400 cópias/mL) e normalização dos níveis de ALT¹³. Os resultados em longo prazo foram modelados utilizando-se os estágios no modelo de Markov, tendo-se

em conta a falha anual na durabilidade de soroconversão HBeAg e de resposta ao tratamento.

Em análises econômicas prévias de tratamento antiviral para a HBC, o principal objetivo terapêutico modelado para pacientes HBeAg positivo foi a soroconversão HBeAg¹⁶. Nesse estudo, a soroconversão HBeAg foi utilizada como critério de paralização do tratamento. Porém, não sendo esta uma condição permanente, o paciente pode ter recaída e retornar ao estágio de HBC¹⁷. Para os pacientes HBeAg negativo, a resposta ao tratamento ocorre quando os pacientes atingem o estágio de remissão (níveis baixos de HBV DNA: <300-400 cópias/mL) e normalização dos níveis de ALT), mas também não se considera comum que essa remissão seja sustentada¹⁸.

O modelo não assumiu qualquer premissa explícita em relação à resistência à LAM. Contudo, alguns dos efeitos dessa resistência ao medicamento foram capturados com a redução das taxas de soroconversão consideradas em longo prazo¹⁶.

Premissas e parâmetros do modelo

HBeAg positivo

O modelo consiste de seis estágios de saúde: HBC (estágio inicial de saúde), soroconversão HBeAg, cirrose compensada (CC), cirrose descompensada (CD), CHC e morte (Figura 1a). A estrutura do modelo foi adaptada de Crowley *et al.* (2000)¹⁹.

Todos os pacientes iniciaram no estágio de saúde com HBC sem cirrose e receberam as alternativas de tratamento. O modelo avalia o tratamento em curto prazo para pacientes HBeAg positivo: INF na dosagem de 9-10 MU três vezes por semana (seis meses), peginterferon alfa 2a (180 µg) uma vez por semana (12 meses) ou lamivudina 100 mg diariamente (a utilização da LAM após quatro anos de tratamento em pacientes que não soroconverteram HBeAg não traz benefício adicional algum, porém no modelo de Markov esses pacientes continuaram recebendo a LAM e seus custos foram computados nos anos subsequentes). Essa premissa foi adotada, pois o modelo não assume a utilização de terapia de resgate, em caso de falha ao tratamento associada com a emergência de resistência. Medidas de eficácia foram obtidas em um ano de tratamento, considerando resultados de pesquisas clínicas em pacientes com níveis de ALT $\geq 2 \times$ LSN, taxas de soroconversão HBeAg para INF (24%)¹⁹, LAM (19%)¹² e PEG-INF (32%)¹². As estimativas de soroconversão sustentada para a LAM para o segundo, terceiro e quarto anos de tratamento

foram de 10, 6 e 5%, respectivamente, baseadas em estudos observacionais^{12,20,21}. A taxa de soroconversão do quarto ano (5%)²¹ foi utilizada a partir do quinto ano (Quadro 1).

Em qualquer das alternativas terapêuticas, todos os pacientes podem experimentar recaída (retornar ao estado de HBC) após cessar o tratamento. Van Nunen *et al.* (2003)²² e Wang *et al.* (2004)²³ demonstraram para pacientes com níveis de ALT $\geq 2-5 \times$ LSN recaída de 35% para a LAM seis meses após o tratamento e essa taxa foi considerada até o quarto ano de tratamento. Para o quinto ano, foi estimada recaída de 25%, tendo em conta o impacto potencial da terapia em longo prazo na durabilidade da soroconversão^{22,23}. Foram assumidas de forma conservadora na análise taxas de 8% do INF também para o PEG-INF²², apesar do PEG-INF apresentar menos recaídas que o INF convencional (Quadro 1). Para PEG-INF e INF no início do tratamento consideraram-se taxas de soroconversão espontânea de 9%¹⁹. As taxas anuais de progressão da doença, ou medidas de efetividade, foram descritas no Quadro 2.

HBeAg negativo

Todos os pacientes HBeAg negativo no modelo iniciaram no estado de saúde HBC sem cirrose. Os estágios de saúde definidos foram: HBC (estágio inicial de saúde), resposta ao tratamento, CC, CD, CHC e morte (Figura 1b). As alternativas de tratamento consideradas foram: IFN na dosagem de 9-10 UM três vezes por semana (12 meses), PEG-INF (12 meses) uma vez por semana ou LAM diariamente (até o paciente obter resposta ao tratamento).

Para obtenção das medidas de eficácia, as estimativas para resposta combinada sustentada (supressão do DNA do VHB e normalização de ALT) seis meses após o tratamento foram derivadas do estudo clínico randomizado de Marcellin *et al.* (2004)¹³, comparando tratamento com PEG-INF e LAM (12 meses). As taxas de resposta para PEG-INF foram de 36% ao final do tratamento e seguimento e para a LAM de 69% ao final do tratamento. Há poucos dados na literatura sobre taxas de recaída após seis meses de tratamento com a LAM, mas dois estudos relevantes indicam que entre um e dois anos após o tratamento as taxas de resposta combinada ficam em torno de 11 a 20%^{24,25}. Esses autores relatam taxas de recaída de 83% após seis meses de seguimento e após um ano de seguimento^{24,25}. Baseado nesses dados, adotou-se, de forma conservadora, taxa anual de recaída de 80% para a LAM. Para o INF, consideraram-se taxas de resposta completa ao tratamento de 60%²⁶.

Não há dados de resposta combinada em longo tempo para o PEG-INF e há poucos para o INF. Estudo sugere que 50% dos pacientes tratados com INF exibem recaída após seis a 32 meses de tratamento²⁷. Tendo-se em conta que não ocorreu recaída nos primeiros seis meses pós-tratamento com PEG-INF¹³, preconizou-se recaída de 25% após seis meses de tratamento¹⁵. Taxas de recaída espontânea de 6% foram consideradas^{28,29}. As taxas anuais de progressão da doença, ou medidas de efetividade, foram descritas no Quadro 2.

Custos

Custos anuais devido às complicações da HBC

Custos anuais por paciente com CC, CD e CHC foram obtidos do estudo de Castelo *et al.* (2007)³⁰, que avaliaram os custos da HBC em 2005, no Brasil. Custos diretos incluíram: honorários médicos, exames laboratoriais, procedimentos diagnósticos e terapêuticos, internação hospitalares e gastos com medicamentos (relacionados a: ascite, hemorragia de varizes esofagianas, encefalopatia hepática, antibióticos para peritonite bacteriana e suplementos nutricionais). Não foram considerados custos indiretos. Painel Delphi de especialistas foi desenvolvido para obter informações sobre o tratamento padrão da doença. Dados de custos foram conseguidos predominantemente de tabelas de pagamento do SUS e de preços dos medicamentos. Gastos anuais dos cinco estágios evolutivos da HBC foram estimados: HBC (US\$ 987), CC (US\$ 1411), CD (US\$ 8809) e CHC (US\$ 1905). Os custos foram transformados em Real (câmbio US\$1 = R\$ 1,72, 13/11/2009).

Preço das terapias medicamentosas

O preço adotado na análise foi baseado na tabela de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 13/11/2009. Utilizou-se a média do preço de fábrica (PF) com imposto sobre circulação de mercadorias e prestação de serviços (ICMS) de 0% e foi aplicado o coeficiente de adequação de preços (CAP) de 24,92%, que é um desconto mínimo obrigatório incidente sobre o PF de alguns medicamentos nas compras realizadas pelos entes públicos. Os preços médios foram R\$ 137,07 (R\$ 80,22–R\$ 172,92) para o INF, R\$ 902,75 (R\$ 528,35–R\$ 1.138,83) para o PEG-INF e R\$ 2,17 (R\$ 0,67–R\$ 4,07) para a LAM. Para o cálculo dos preços mínimos e

máximos utilizaram-se o mais baixo e o mais alto valores encontrados na tabela do CMED e aplicou-se o CAP. Uma vez que não se observou variação de preços para o PEG-INF, adotou-se a mesma variação do INF.

Qualidade de vida

Local do estudo, amostra e critérios de inclusão dos participantes

Foi realizado estudo na Farmácia do Núcleo de Assistência Farmacêutica de Belo Horizonte, da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) entre pacientes adultos com HBC que utilizavam medicamentos para o tratamento da doença no Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de avaliar a sua qualidade de vida. A amostra foi constituída por pacientes que buscaram medicamentos para o tratamento da doença, no período de abril a julho de 2009 e que aceitaram participar do estudo. Foram excluídos pacientes HIV positivo e com hepatite C. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), parecer ETIC 046/2008.

Questionário sobre qualidade de vida

Para avaliação da qualidade de vida, foi utilizado o instrumento denominado EuroQol (EQ-5D), versão em português³¹, questionário geral de qualidade de vida que permite gerar um escore único, necessário para a obtenção da medida de utilidade. O instrumento é dividido em duas partes: a) sistema descritivo, contendo cinco dimensões de saúde (mobilidade, cuidado pessoal, atividades cotidianas, dor/mal-estar e ansiedade/depressão). Cada dimensão apresenta três níveis de gravidade (sem problema, algum problema ou problema moderado e problemas mais graves). Esse componente do instrumento permite que o indivíduo descreva no momento da entrevista a gravidade do estado de saúde em cada dimensão; b) escala analógica visual, que vai de zero (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável). O paciente marca, no momento da entrevista, o ponto na linha vertical que melhor reflita a valoração do seu estado geral de saúde.

Coefficientes de estimação dos estados de saúde

Para obtenção da medida de utilidade utilizou-se a parte descritiva do EQ-5D. Neste estudo, foram empregados os coeficientes de estimação dos estados de saúde obtidos pela técnica de escolha pelo tempo denominado *Time Trade-off* (TTO) derivados na população geral da Argentina³². Essa técnica permite transformar os valores dos estados de saúde expressos pelos pacientes em cada dimensão na parte descritiva do instrumento EQ-5D em um escore único, possibilitando representar a qualidade de vida relacionada à saúde, denominada utilidade.

Obtenção das medidas de utilidade

Foram registrados os mesmos valores de utilidade dos estágios da doença para pacientes HBeAg-positivo e HBeAg negativo¹⁵. Para o estágio de soroconversão HBeAg e resposta ao tratamento, apurou-se que os pacientes apresentam o mesmo nível de qualidade de vida que indivíduos saudáveis³³.

Para o estágio de HBC, considerou-se a média de utilidade dos pacientes que não tiveram diagnóstico de cirrose informado pelo médico. Para o estágio de CC, considerou-se a média de utilidade dos pacientes que tiveram diagnóstico de cirrose informado pelo médico. Para CD, assumiram-se valores obtidos da literatura, devido à ausência de exames laboratoriais que confirmassem a condição nos pacientes estudados²⁸. Para o estágio de CHC, também foram adotados valores derivados da literatura³³, por ter sido muito reduzido o número de pacientes que declararam ter câncer/tumor/neoplasia com especificação de CHC. Esses pacientes foram excluídos do cálculo das médias de utilidade.

Análise dos dados

O modelo de Markov foi utilizado para realizar a análise de custo-efetividade e estimar os benefícios clínicos em anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), além dos custos para as alternativas medicamentosas no período de seguimento. O modelo assumiu a perspectiva do SUS.

Para essa análise, foram apresentados os custos, o custo incremental (diferença dos custos entre a terapia em análise e a de mais baixo custo), efetividade (AVG ou AVAQ), efetividade incremental e a razão custo-efetividade (RCE).

A comparação entre as alternativas de tratamento foi medida pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como o custo adicional de cada estratégia medicamentosa dividido pelo benefício clínico adicional comparado à alternativa de menos custo. Quando essa razão foi negativa, a estratégia foi dominada, ou seja, foi considerada mais custosa e menos efetiva que a estratégia de referência. O limiar de custo-efetividade aceitável - definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS)³⁴ e adotado no Brasil é de uma a três vezes o PIB *per capita* (R\$16.414,00- R\$ 49.242,00) por anos de vida ajustados por incapacidade-*disability adjusted life years* (DALY). Adotou-se para custos e resultados a taxa de desconto de 5% ao ano.

Análise de sensibilidade

A análise foi conduzida alterando os valores individuais: resposta ao tratamento (intervalo de confiança), preços dos medicamentos (mínimos e máximos), taxas de desconto (0%, 5% e 10%), utilidade (mínimo, máximo) ou magnitude das medidas de efetividade pela análise de Tornado. Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida e gerada curva de aceitabilidade utilizando o método de simulação de Monte Carlo. A análise de sensibilidade foi realizada para determinar em que extensão a seleção arbitrária da taxa afetou a conclusão do estudo.

RESULTADOS

Medidas de utilidade

Foram entrevistados 105 pacientes e excluídos três questionários: um paciente declarou ter diagnóstico de hepatite C, outro de HIV/AIDS e um terceiro não assinou o consentimento livre esclarecido. Assim, as informações obtidas são referentes a 102 pacientes, com idade média de 48,2 anos (DP=11,7), sendo 78,4% do sexo masculino.

A média de utilidade para pacientes com HBC foi de 0,80 (0,69-0,90) e para pacientes com CC, de 0,78 (0,64-0,85). Para os demais estágios da doença, foram obtidos dados da literatura (Quadro 3).

Análise de custo-efetividade

HBeAg positivo

Para pacientes HBeAg positivo, observa-se que o PEG-INF (12 meses) comparado ao INF (seis meses) resultou em mais AVG e AVAQ, com acréscimo de 0,21 e 0,31, respectivamente. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 156.171,19 por AVG e de R\$ 103.905,54 por AVAQ. A estratégia LAM foi dominada, ou seja, demonstrou-se mais custosa e menos efetiva que a estratégia de referência (INF). O tratamento com LAM resultou na média de 13,58 AVG e 11,71 AVAQ, com custo total de R\$ 26.313,41 comparados com 14,25 AVG e 12,76 AVAQ para INF, com custo total de R\$ 25.703,75 e 14,46 AVG e 13,07 AVAQ para PEG-INF, com custo total de R\$ 58.130,07. Comparando o PEG-INF com INF, o custo incremental foi de R\$ 32.426,32. O custo incremental representa o valor adicional para alcançar uma unidade adicional de AVG ou AVAQ (Tabela 1). A incidência acumulada de CC em 10 anos foi de 18, 15 e 14%, respectivamente.

- **Análise de sensibilidade**

Quando não se aplicaram descontos (0%) para custos e resultados ou quando o desconto de 5% ou 10% foi aplicado somente aos custos, as estimativas de RCEI decresceram, ou seja, tornaram-se ainda mais custo-efetivas.

Comparando PEG-INF (12 meses) com INF(6 meses), observou-se que quando foi modelado o pior cenário (valores mínimos) da taxa de soroconversão para o primeiro ano de tratamento, a RCEI foi de R\$ 156.538,26 por AVG e R\$ 104.163,04 por AVAQ. Para o melhor cenário (valores máximos), a RCEI foi de R\$ 155.805,77 por AVG e R\$ 103.649,29 por AVAQ. Aplicando-se preços mínimos dos medicamentos, houve diminuição da RCEI (R\$ 89.332,16 por AVG e R\$ 58.930,58 por AVAQ); e para preços máximos a RCEI aumentou (R\$ 198.315,90 por AVG e R\$ 131.945,73 por AVAQ).

Para valores mínimos de utilidade, a RCEI decresceu e foi de R\$ 91.433,79 por AVAQ, com acréscimo de 0,35 AVAQ para PEG-INF. A LAM resultou na média de 10,61 AVAQ comparados com 11,81 AVAQ para INF e 12,16 AVAQ para PEG-INF. Para valores máximos de utilidade, verificou-se que o PEG-INF (12 meses) comparado ao INF

(seis meses) resultou em acréscimo de 0,27 AVAQ. A RCEI foi de R\$ 121.653,04 por AVAQ. A LAM resulta na média de 12,49 AVAQ comparados com 13,37 AVAQ para INF e 13,64 AVAQ para PEG-INF.

No diagrama de Tornado, as estimativas de RCEI por AVG e AVAQ foram mais sensíveis à variação nas probabilidades de transição de HBC para CC e soroconversão para CC. Para as demais probabilidades, a variação foi reduzida (Figura 2 e 3).

A curva de aceitabilidade gerada pela análise de sensibilidade probabilística para a RCEI indica que o INF é custo-efetivo comparado ao PEG-INF até 3 PIB's *per capita*. Para disponibilidade a pagar superior à R\$157.500,00 o PEG-INF passa a ser considerado custo-efetivo comparado com INF (Figura 6).

HBeAg negativo

Para pacientes HBeAg negativo, o INF (12 meses) comparado à LAM resultou em mais AVG e AVAQ, com acréscimo de 0,45 e 0,66, respectivamente. A RCEI foi de R\$ 23.627,07 por AVG e de R\$ 16.385,49 por AVAQ. A estratégia PEG-INF foi dominada. O tratamento com LAM resultou na média de 12,67 AVG e 10,71 AVAQ, com custo total de R\$ 28.504,38 comparados com 13,12 AVG e 11,36 AVAQ para INF, com custo total de R\$ 39.239,72 e 12,93 AVG e 11,09 AVAQ para PEG-INF, com custo total de R\$ 63.628,96. Comparando o INF com LAM, o custo incremental foi de R\$ 10.735,34. O custo incremental representa o valor adicional para alcançar uma unidade adicional de AVG ou AVAQ (Tabela 2). A incidência acumulada de CC em 10 anos foi de 22,7, 23,3 e 26,0%, respectivamente.

- **Análise de sensibilidade**

Quando não se aplicaram descontos (0%) para custos e resultados ou quando desconto de 5% ou 10% foi aplicado somente aos custos, as estimativas de RCEI decresceram, ou seja, tornaram-se ainda mais custo-efetivas.

Comparando INF (12 meses) com LAM, observou-se que quando foi modelado o pior cenário (valores mínimos de resposta para o primeiro ano de tratamento), a RCEI por AVG foi de R\$ 23.627,07. Contudo, quando foi avaliada a RCEI por AVAQ, a estratégia INF foi dominada e o PEG-INF demonstrou-se mais efetiva, porém a RCEI foi muito

elevada (R\$ 540.965,70). Nesse caso específico, houve mudança na direção dos resultados. Para o melhor cenário (valores máximos de resposta ao tratamento) ocorreu redução na RCEI (R\$ 6.733,84 por AVG e R\$ 4.702,74 por AVAQ).

Aplicando preços mínimos dos medicamentos, encontrou-se diminuição da RCEI (R\$ 5.609,88 por AVG e R\$ 3.890,48 por AVAQ) e para preços máximos a RCEI aumentou (R\$ 34.988,88 por AVG e R\$ 24.264,93 por AVAQ).

Para valores mínimos de utilidade, o uso de INF resultou em ganho de 0,74 AVAQ quando comparado à LAM. A LAM apresentou média de 9,56 AVAQ comparados com 10,31 AVAQ para INF e 10,01 AVAQ para PEG-INF. A estratégia PEG-INF foi dominada. A RCEI foi de R\$ 14.593,74 por AVAQ. Para valores máximos de utilidade, o INF (12 meses) comparado à LAM resultou em aumento de 0,57 AVAQ. A RCEI foi de R\$ 19.437,55 por AVAQ. A estratégia LAM obteve média de 11,47 AVAQ comparados com 12,04 AVAQ para INF e 11,80 AVAQ para PEG-INF.

No diagrama de Tornado, as estimativas de RCEI foram mais sensíveis à variação nas probabilidades de transição de HBC para CC e resposta para CC para a RCEI por AVG e AVAQ. Para as demais probabilidades, a variação foi reduzida (Figura 4 e 5). Na análise de sensibilidade probabilística, a curva de aceitabilidade demonstra que o INF foi a alternativa mais custo-efetiva, mesmo com valores acima do limiar de custo-efetividade aceitável no Brasil (Figura 7).

DISCUSSÃO

Para pacientes HBeAg positivo, a RCEI do PEG-INF comparado ao INF foi muito elevada e as diferenças de AVG e AVAQ sempre inferiores a uma unidade. Os valores encontrados para a RCEI de uma maneira geral superam o limiar de custo-efetividade aceitável para o Brasil. Em todos os cenários de análise, a estratégia LAM foi dominada. A RCEI foi mais sensível à variação na probabilidade de progressão de HCB para CC e soroconversão para CC, taxas de desconto e preço dos medicamentos. Na análise de sensibilidade probabilística, o INF comparado ao PEG-INF foi considerado custo-efetivo até o limiar aceitável para o Brasil.

Veenstra *et al.* (2007)¹⁴, comparando PEG-INF (12 meses) com LAM por quatro anos para pacientes HBeAg positivo concluíram que, apesar do PEG-INF ser alternativa mais cara e apresentar reduzida efetividade incremental, proporciona melhores resultados

em saúde e razão de custo-efetividade incremental dentro do limiar de custo-efetividade aceitável no Reino Unido.

O mesmo foi declarado no estudo de Sullivan *et al.* (2007)³⁵ comparando PEG-INF com LAM na perspectiva do serviço de saúde da República da China (Taiwan). A RCEI foi tida como favorável por não exceder o limiar de custo-efetividade aceitável do país. O tratamento com PEG-INF foi reconhecido como mais custo-efetivo, considerando-se fatores como a progressão da doença, AVG ou AVAQ, eficácia e custo da terapia. Para ambos os estudos^{14,35}, as estimativas de RCEI também foram mais sensíveis às variações nas probabilidades de transição de HBC para CC e soroconversão para CC.

Neste estudo, em todos os cenários de análise, para pacientes HBeAg negativo, a estratégia PEG-INF foi dominada, com exceção daquele em que se modelou a condição “valores mínimos de resposta no primeiro ano de tratamento”. Nessa situação, a estratégia INF foi dominada e o PEG-INF apresentou mais AVAQs, porém a RCEI obtida foi muito elevada, superando o limiar adotado no Brasil. Nas demais situações, o INF teve melhor AVG e AVAQ. Para a maioria dos cenários propostos, a estratégia INF comparada à LAM revelou RCEI aceitável para o Brasil.

Veenstra *et al.* (2008)¹⁵, comparando o PEG-INF com LAM em pacientes HBeAg negativo por 12 meses, atribuíram ao PEG-INF benefícios incrementais na expectativa de vida e na qualidade de vida com RCEI dentro do valor médio das intervenções médicas usualmente reembolsadas em Taiwan.

O INF foi mais custo-efetivo comparado à LAM, em pacientes HBeAg negativo acompanhados por Kanwal *et al.* (2005)²⁹. O mesmo foi observado nesse estudo. Os autores ressaltam que o INF pode reduzir custos, pois evita terapia prolongada; e pode ser efetivo, por não apresentar resistência viral. Em contraste, indicam que a LAM tem como maior problema o aparecimento de resistência e requer um mínimo de 12 meses de tratamento em pacientes com HBC HBeAg positivo, além de terapia prolongada em pacientes HBeAg negativo.

Nesse estudo, verificou-se que a progressão para CC em pacientes HBeAg negativo é mais acentuada que nos HBeAg positivo. Lacey *et al.* (2007)¹⁷ detectaram resultados semelhantes, e concluíram que tratamento de curto prazo com INF, PEG-INF ou com LAM apresentam limitado impacto na progressão da doença.

Algumas limitações podem ser identificadas neste estudo e referem-se à adesão ao tratamento, ao perfil dos pacientes incluídos, custos anuais das complicações derivados da

literatura, história natural da doença, horizonte temporal, não incorporação de taxas de mortalidade natural e às estimativas de eficácia/efetividade obtidas da literatura. Vale ressaltar, que modelos com horizonte temporal como o desse estudo, 40 anos, apresentam incertezas em projetar resultados em longo prazo, condição essa inerente ao modelo.

A modelagem não considerou problemas na adesão ao tratamento antiviral de longo prazo com LAM, que podem gerar piores resultados que os de ensaios clínicos. O mesmo pode ser suposto para o tratamento com o INF devido aos eventos adversos. Baixas taxas de adesão podem reduzir as taxas de soroconversão HBeAg em pacientes HBeAg positivo ou a resposta ao tratamento em pacientes HBeAg negativo, com isso comprometendo a efetividade do tratamento na progressão da doença.

O perfil de pacientes incluídos no estudo, com elevados níveis de ALT no pré-tratamento, sem cirrose ou CHC ao início do tratamento, não permite que os resultados possam ser extrapolados para pacientes com perfil diferente. Entretanto, a escolha contemplou a forma mais prevalente e clinicamente relevante da infecção crônica pelo VHB. Para pacientes com baixos níveis de ALT no pré-tratamento ou estágios de doença mais avançada, seriam esperados mais benefícios da terapia com a LAM comparada ao INF, uma vez que elevados níveis de ALT nesse estágio constituem fator preditivo para resposta ao final do tratamento e, além disso, o INF é contra indicado em pacientes com doença em estágios avançados¹⁹.

A pesquisa assumiu que pacientes não respondentes em diferentes estágios da HBC passam pelo mesmo curso clínico e taxas de progressão que pacientes não tratados, seguindo a história natural da doença. Essa condição é consistente com diversas análises de custo-efetividade publicadas em que os pacientes não respondentes e não tratados progridem de forma semelhante^{15,27}.

Levy *et al.* 2008³⁶ conduziram estudo em amostra de pacientes dos Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Espanha, Hong Kong e China a fim de obter medidas de utilidade para pacientes infectados e não infectados pelo VHB. Os estados de saúde HBC e CC tiveram moderado impacto na qualidade de vida relacionada à saúde, com utilidades variando de 0,68 a 0,80. Nesse estudo, as médias de utilidade para esses estágios encontram-se nesse intervalo. A CD e CHC tiveram impacto mais importante, com utilidades variando de 0,35 a 0,41³⁶. Nesse estudo, essas medidas foram obtidas da literatura. Pwu *et al.* (2002)³³ acusaram valores mais elevados para HBC (0,95) e CC (0,90) em Taiwan. No estudo de Wong *et al.* (1995)²⁸, os valores médios de utilidade foram 0,87 para HBC e 0,84 para CC e foram derivados de painel de especialistas. Na literatura, referencia-

se que os valores de utilidade para HBC são semelhantes aos encontrados para o estágio de CC^{28,33,36}. O mesmo pode ser observado nesse estudo. As publicações revelam haver diferenças nas médias de utilidade entre países, sugerindo que avaliações econômicas são beneficiadas com estimativas próprias de utilidade. Neste estudo, optou-se por utilizar os coeficientes de estimação derivados da Argentina, para os estágios de HCB e CC, uma vez que não existem estudos que utilizem essa técnica para a população brasileira e são esses os únicos coeficientes disponíveis para a América Latina.

Ademais, as estimativas obtidas da literatura são restritas, sendo que os estudos internacionais são as principais fontes de referência para os medicamentos utilizados no tratamento da HBC e enfocam predominantemente populações asiáticas.

CONCLUSÃO

Essa análise sugere que, para pacientes com HBC, HBeAg positivo, com elevados níveis de ALT no pré-tratamento sem cirrose ou CHC ao início do tratamento, o PEG-INF (12 meses) propiciou mais benefícios em saúde comparado ao INF(6 meses). No entanto, a efetividade incremental obtida ficou abaixo de uma unidade e a RCEI ultrapassa o limiar de custo-efetividade aceitável no país, o que torna o INF a alternativa de escolha para esses pacientes. Para os pacientes HBeAg negativo, com o mesmo perfil, a fim de se obter mais AVG e AVAQ, o INF foi a opção de escolha com RCEI aceitável no Brasil. Análises de sensibilidade comprovam que a RCEI foi mais sensível a probabilidade de transição de HBC para CC, preço dos medicamentos e taxas de desconto. Os achados sugerem que o INF pode ser considerado a alternativa de escolha em sistemas de saúde com recursos limitados.

REFERÊNCIAS

1. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jul; 28(2):167-77. Epub 2008 May 9.
2. Costa AM, L'italien G, Nita ME, Araujo ES. Cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine for the suppression of viral replication in chronic hepatitis B in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2008 Oct; 12(5):368-73.

3. Chen CJ, Yang HI, Su J, You SL, Lu SN, Huang GT *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum HBV DNA level. *JAMA* 2006 Jan 4; 295(1):65-73.
4. Iloeje UH, Yang H, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ *et al.* Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006 Mar; 130(3):678-86.
5. Lok AS, McMahon BJ, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001 Dec; 34(6):1225-41.
6. Brasil. Portaria SAS nº. 860, de 12 de novembro de 2002. da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hepatite viral crônica B. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, *Diário Oficial da União*. Brasília 4 Nov. 2002; Seção 1, n. 214, p. 84-6.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2561/GM de 28 de outubro de 2009. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. *Diário Oficial da União*. 3 nov. 2009; Seção1:59.
8. Almeida AM, Silva DI, Guerra AA Jr, Silva GD, Acurcio FA. Revisão sistemática da eficácia do interferon alfa (convencional, peguilado) e lamivudina para o tratamento da hepatite B crônica. *Cad Saúde Pública*. 2009 Aug; 25(8):1667-77.
9. Lok AS. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: is longer duration of treatment better? *Gastroenterology* 2000 Jul; 119(1):263-6.
10. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY *et al.* Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000 Jul; 119(1):172-80.
11. Lai CL, Ratzliff V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003 Dec. 20;362(9401):2089-94.
12. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G *et al.* Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005 Jun 30; 352(26):2682-95.
13. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R *et al.* Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004 Sep 16; 351(12):1206-17.
14. Veenstra DL, Sullivan SD, Dusheiko GM, Jacobs M, Aledort JE, Lewis G *et al.* Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared with lamivudine treatment in patients with HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in the United Kingdom. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 Aug; 19(8):631-8.
15. Veenstra DL, Sullivan SD, Lai MY, Lee CM, Tsai CM, Patel KK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a compared to lamivudine in Taiwan. *Value Health* 2008 Mar-Apr; 11(2):131-8.

16. Shepherd J, Jones J, Takeda A, Davidson P, Price A *et al.* Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006 Aug; 10(28):iii-iv, xi-xiv, 1-183.
17. Lacey LF, Gane E. The cost-effectiveness of long-term antiviral therapy in the management of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B in Singapore. *J Viral Hepat* 2007 Nov; 14(11):751-66.
18. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1:S50-8.
19. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, Lees M. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2000 May; 17(5):409-27.
20. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY *et al.* Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001 Jun; 33(6):1527-32.
21. Lok AS, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004 Mar; 39(3):857-61.
22. van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Löhr HF, Chemello L, Fontaine H *et al.* Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003 Mar; 52(3):420-4.
23. Wang CC, Kowdley KV. Built to last? Durability of lamivudine-induced seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004 Jun; 126(7):1917-9.
24. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G *et al.* Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000 Feb; 32(2):300-6.
25. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD *et al.* Post lamivudine treatment follow-up of patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1999; 30(Suppl 1):117.
26. Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Mandas A, Pontisso P *et al.* A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alfa in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992 Apr; 15(4):584-9.
27. Lin CC, Wu JC, Chang TT, *et al.* Long-term evaluation of recombinant interferon alpha2b in the treatment of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Taiwan. *J Viral Hepat* 2001 Nov; 8(6):438-46.

28. Wong JB, Koff RS, Tinè F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995 May 1; 122(9):664-75.
29. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, Dulai GS, Farid M, Spiegel BM. Treatment alternative for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2005 May 17; 142(10):821-31.
30. Castelo A, Pessoa MG, Barreto TCBB, Alves MRD, Araújo DV. Estimativas de custo da hepatite B crônica no sistema único de saúde brasileiro em 2005. *Rev Assoc Med Bras* 2007 Nov-Dec; 53(6):486-91.
31. EuroQol Group - EQ-5D a measure of health-related quality of life developed by the EuroQol group: user guide. 7th ed. Rotterdam, The Netherlands: EuroQol Group, 2000.
32. Augustovski FA, Irazola VE, Velazquez AP, Gibbons L, Craig BM. Argentine valuation of the EQ-5D health states. *Value Health*. 2009; 12(4):587-96.
33. Pwu RF, Chan K. Cost effectiveness analysis of interferon a therapy in the treatment of chronic hepatitis B in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2002; 101:632-41.
34. Organização Mundial da Saúde. Cost-effectiveness thresholds [online]. 2009. [citado em 08 de junho de 2010]. Disponível em: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html.
35. Sullivan SD, Veenstra DL, Chen PJ, Chang TT, Chuang WL, Tsai C *et al*. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared to lamivudine treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep; 22(9):1494-9.
36. Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, *et al*. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: A multinacional Study of utilities from infected and uninfected persons. *Value in Health* 2008; 11(3):527-538.
37. Sun X, Faunce T. Decision-analytical modelling in health-care economic evaluations. *Eur J Health Econ*. 2008 Nov;9(4):313-23. Epub 2007 Oct 18.
38. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A *et al*. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991 Mar; 32(3):294-8.
39. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988 May-Jun; 8(3):493-6.
40. EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003 Apr; 38(4):533-40.
41. Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT. NIH conference. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1988 Mar; 108(3):390-401.

42. Crowley S, Tognarini D, Desmond P, *et al.* Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcomes based on 4-year clinical trial data. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Feb; 17(2):153-64.
43. Takeda A, Jones J, Shepherd J, Davidson P, Price A. A systematic review and economic evaluation of adefovir dipivoxil and pegylated interferon-alpha-2a for the treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2007 Feb; 14(2):75-88.
44. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P *et al.* Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997 Nov; 113(5):1660-7.

Quadro 1: Probabilidades de transição

Imputação no modelo	Tratamento	Taxa anual % (min-máx)	Referências
Taxas de soroconversão HBeAg em pacientes com níveis de ALT (> 2 vezes o LSN)	Espontânea	9 (6-12)	¹⁹
	LAM	Ano 1: 19 (17-21)	^{10, 12, 20, 21}
		Ano 2: 10 (9,5-11)	
		Ano 3: 6 (3-9)	
		Ano 4: 5 (2,5-7,5)	
	INF	24 (22-26)	¹⁹
	PEG-INF	32 (30-34)	¹²
Falha de durabilidade da soroconversão HBeAg	LAM	Ano 2-4:35 (30-40) Ano 5:25 (20-30)	^{22, 23}
	IFN e PEG-INF	8 (3-13)	²²
Taxa de resposta VHB para pacientes com níveis de ALT ≥ 2 vezes o LSN (seis a 12 meses pós-tratamento)	LAM	69 (61,8-75,7)	¹³
	PEG-INF	36 (28,6-43,1)	¹³
	INF	60(38-80)	²⁶
	Resposta espontânea	1,6 (1-3)	²⁷
Falha anual de durabilidade de resposta	LAM	80(70-90)	^{24, 25}
	PEG-INF	25(15-35)	¹³
	INF	50 (40-60)	²⁷
	Recaída espontânea	6 (3-10)	^{28,29}

Quadro 2: Taxas de progressão da doença

Taxa de progressão anual	Taxa anual % (max e min)	Referências
HBC para CC (HBeAg positivo)	6,0 (4,0-8,0)	38,39
HBC para CC (HBeAg negativo)	9,0 (6,0-12,0)	40
Soroconversão HBeAg para CC	1,0 (0,5-1,6)	19
Resposta combinada para CC	1,3(1,0-2,0)	38
CC para CD	5,0 (3,8-9,5)	19
HBC para CHC	0,5 (0,1-0,7)	28, 41
CC para CHC	2,5(2,0-7,8)	19,28, 41,42
CD para CHC	2,5(2,0-7,8)	19
HBC para morte	0,35	43
CC para morte	5,0 (3,0-6,5)	44
CD para morte	39,0 (30,0-50,0)	19
CHC para morte (HBeAg positivo)	56,0 (45,0-65,0)	28
CHC para morte (HBeAg negativo)	37,2(37,0-56,0)	44

Quadro 3: Valores de utilidade para os estágios da hepatite B crônica em 102 pacientes em tratamento com medicamentos de alto custo na Secretaria Estadual de Saúde-MG

Estágio da doença	Utilidade	Intervalo	Referência
Soroconversão/resposta	1,00	0,98-1,00	44
HBC	0,80	0,69-0,90	-
CC	0,78	0,64-0,85	-
CD	0,54	0,50-0,65	28
CHC	0,50	0,30-0,50	44

Tabela 1: Resultados da análise de custo-efetividade para pacientes HBeAg positivo

Estratégia	Custo		Efetividade		RCEI	Efetividade		RCEI
	Custos (R\$)	incremental (R\$)	AVG incremental			AVAQ incremental		
INF	25.703,75		14,25			12,76		
LAM	26.313,41	609,66	13,58	-0,67	(Dominada)	11,71	- 1,04	(Dominada)
PEG-INF	58.130,07	32.426,32	14,46	0,21	156.171,19	13,07	0,31	103.905,54

*Desconto de 5% nos custos e efeitos, anos de vida ganhos (AVG), anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

Tabela 2: Resultados da análise de custo-efetividade para pacientes HBeAg negativo

Estratégia	Custo		Efetividade		RCEI	Efetividade		RCEI
	Custos (R\$)	incremental (R\$)	AVG incremental			AVAQ incremental		
LAM	28.504,38		12,67			10,71		
INF	39.239,72	10.735,34	13,12	0,45	23.627,07	11,36	0,66	16.385,49
PEG-INF	63.628,96	24.389,24	12,93	- 0,19	(Dominada)	11,09	-0,27	(Dominada)

*Desconto de 5% nos custos e efeitos, anos de vida ganhos (AVG), anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). Razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

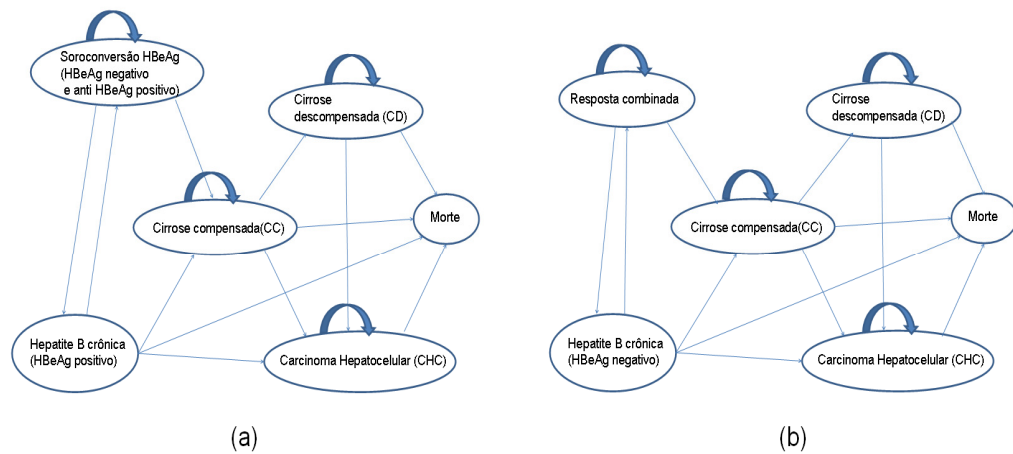


Figura 1: Árvore de decisão ou estrutura do modelo de Markov baseado na transição dos estados de saúde da história natural na hepatite B crônica para avaliar a utilização dos medicamentos como interferon e lamivudina no tratamento da hepatite B crônica para paciente HBeAg (a) positivo e (b) negativo.

Fonte: Crowley et al. (2000).

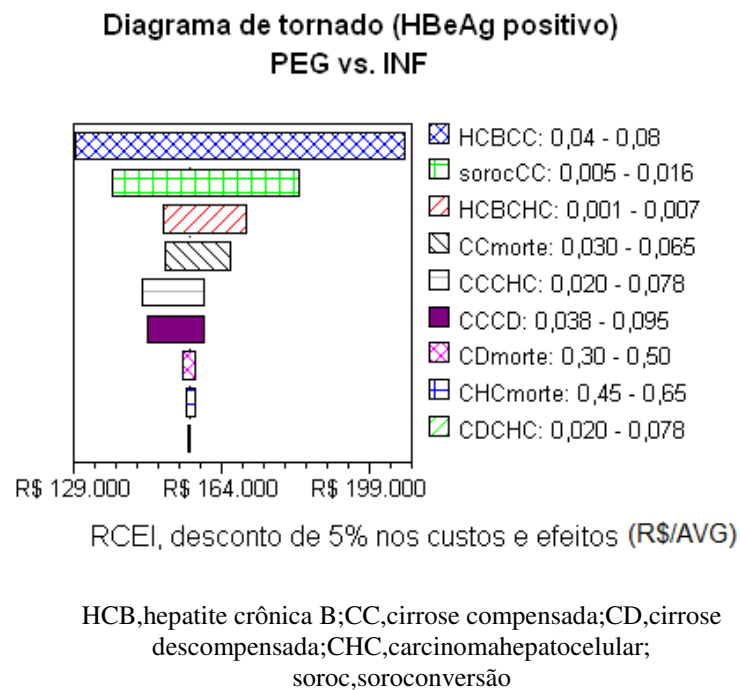
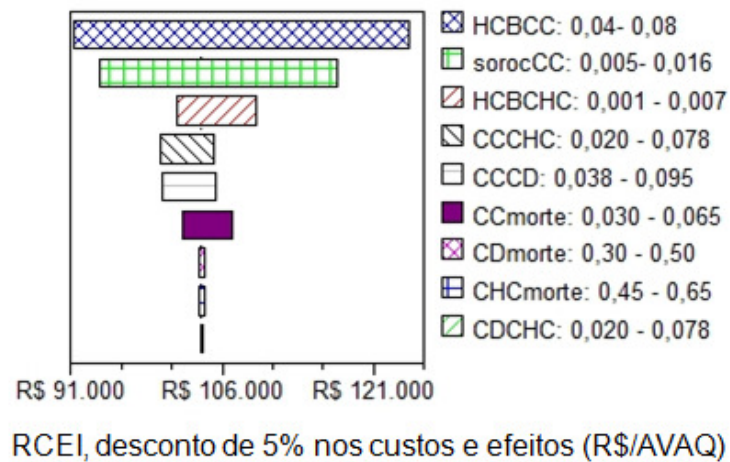


Figura 2: Diagrama de Tornado para pacientes HBeAg positivo (RCEI por AVG).

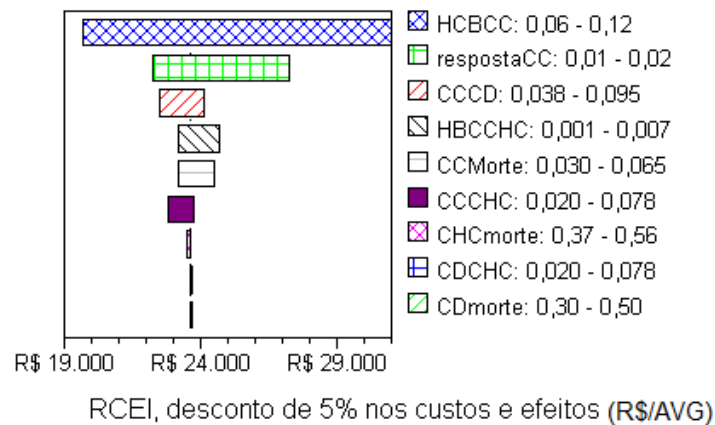
**Diagrama de tornado(HBeAg positivo)
PEG vs. INF**



HCB,hepatite crônica B;CC,cirrose compensada;CD,cirrose descompensada;CHC,carcinomahepatocelular;
soroc,soroconversão

Figura 3: Diagrama de Tornado para pacientes HBeAg positivo (RCEI por AVAQ).

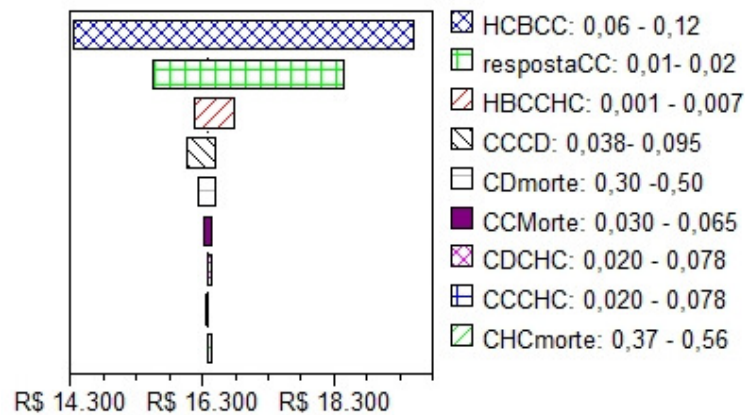
**Diagrama de tornado (HBeAg negativo)
INF vs. LAM**



HCB,hepatite crônica B;CC,cirrose compensada;CD,cirrose descompensada;CHC,carcinomahepatocelular;
resposta,resposta combinada

Figura 4: Diagrama de Tornado para pacientes HBeAg negativo (RCEI por AVG).

**Diagrama de tornado(HBeAg negativo)
INF vs. LAM**



RCEI, desconto de 5% nos custos e efeitos (R\$/AVAQ)

HCB,hepatite crônica B;CC,cirrose compensada;CD,cirrose
descompensada;CHC,carcinomahepatocelular;
resposta,resposta combinada

Figura 5: Diagrama de Tornado para pacientes HBeAg negativo
(RCEI por AVAQ).

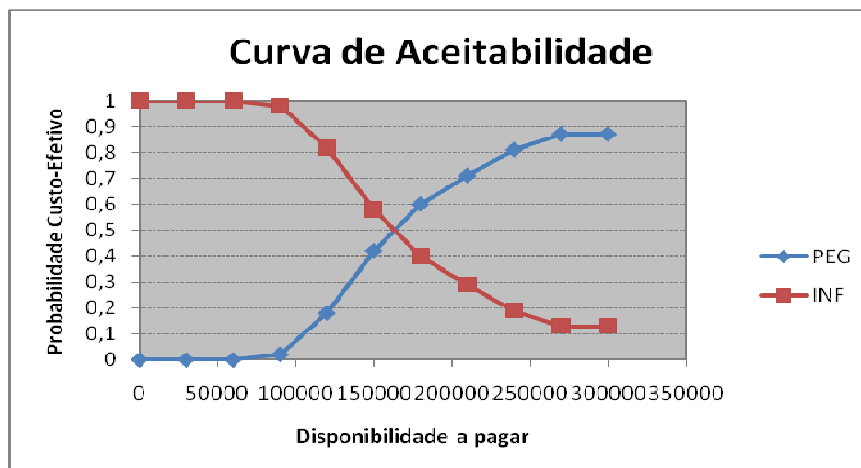


Figura 6: Análise de sensibilidade probabilística, representada pela curva de aceitabilidade. Valores para subsidiar o processo de tomada de decisão por anos de vida ganhos (AVG) plotada no eixo x e probabilidade da intervenção ser custo-efetiva plotada no eixo y para pacientes HBeAg positivo.

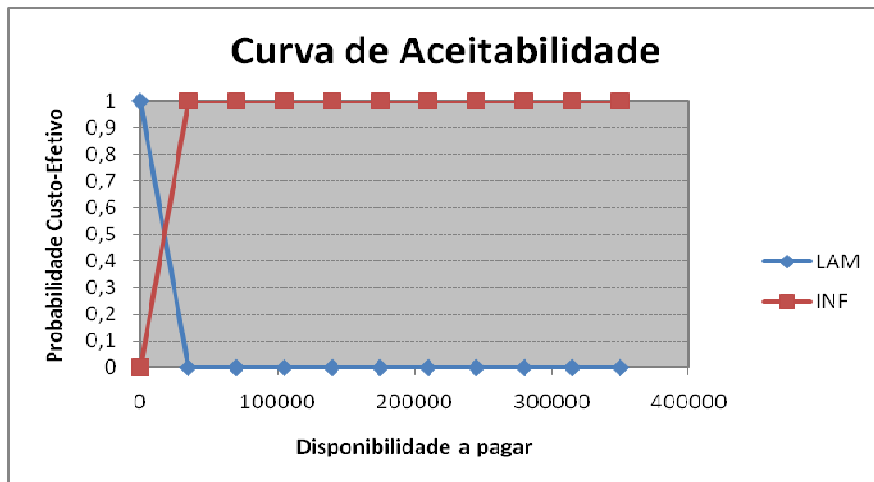


Figura 7: Análise de sensibilidade probabilística, representada pela curva de aceitabilidade. Valores para subsidiar o processo de tomada de decisão por anos de vida ganhos (AVG) plotada no eixo x e probabilidade da intervenção ser custo-efetiva plotada no eixo y para pacientes HBeAg negativo.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A escolha da terapia medicamentosa deve contemplar as vantagens e desvantagens dos medicamentos disponíveis, no que se refere à eficácia, segurança, resistência e via de administração. Além disso, fica cada vez mais explícita a necessidade de se atentar para os custos envolvidos no processo de decisão sobre a incorporação de novos medicamentos. Atualmente, observa-se tendência mundial a empregar avaliações econômicas para subsidiar decisões práticas que têm por objetivo buscar mais eficiência e efetividade no âmbito dos sistemas de saúde.

No que se refere à eficácia dos medicamentos, os resultados de ensaios clínicos randomizados demonstram que os interferons (convencional e peguilado) apresentam como vantagem um período finito de tratamento, resposta duradoura (em pacientes respondentes) e ausência de resistência. Contudo, seus custos são elevados, sua administração é subcutânea, apresentam muitos efeitos adversos e sua utilização é limitada em pacientes com doenças hepática avançada ou descompensada. A lamivudina é bem tolerada, de administração oral, com excelente perfil de segurança, sem efeitos colaterais importantes e tem baixo custo. Mas seu uso em longo prazo é restrito, pelo desenvolvimento de resistência.

Esse estudo limitou-se à avaliação econômica das opções farmacológicas para o tratamento da HBC, interferon e lamivudina, preconizadas até recentemente nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos de Alto Custo do Ministério da Saúde, e teve como objetivo compará-las ao interferon peguilado por meio de análise de custo-efetividade. A inclusão do interferon peguilado na análise de custo-efetividade baseou-se em estudos sobre os medicamentos para o tratamento da HBC. A literatura atual descreve sete medicamentos efetivos para alcançar os objetivos de tratamento: interferon, lamivudina, interferon peguilado, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina e tenofovir. A análise dos medicamentos adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir está sendo atualmente realizada pelos Grupos de Pesquisas em Farmacoepidemiologia e Economia da Saúde da UFMG.

Análise de custo-efetividade é um tipo de avaliação econômica que permite apreciar os possíveis impactos econômicos que as intervenções produzem na sociedade, contribuindo para melhorar a eficiência do sistema de saúde, bem como constituindo um indicador de prioridades a serem consideradas na distribuição dos recursos em saúde.

Tendo em vista a necessidade de racionalização e otimização dos crescentes aportes de recursos financeiros destinados à saúde, para o que contribuem substancialmente a incorporação de novos medicamentos e a ampliação de acesso ao Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional do SUS, e, ainda, considerando que são raras as avaliações farmacoeconômicas e farmacoepidemiológicas no país, este estudo pretende contribuir para melhor compreensão do perfil epidemiológico, impacto econômico e dos consequentes resultados obtidos para a saúde pública, relacionados ao tratamento da HBC.

A construção da coorte histórica com os pacientes cobertos pelo programa Medicamentos Excepcionais para o tratamento da HBC identificados probabilisticamente na base de dados APAC/SIA permitiu a descrição de características sociodemográficas e epidemiológicas dos usuários, viabilizando a utilização de dados oriundos de fontes administrativas para a elaboração de indicadores epidemiológicos e avaliações econômicas. A coorte histórica foi útil para descrever o perfil dos pacientes que utilizaram medicamentos de alto custo para o tratamento da HBC de 2000-2004, permitiu determinar a data de entrada no programa, descrever os esquemas terapêuticos utilizados e os custos decorrentes financiados pelo SUS por macrorregião. Contudo, a base de dados não permitiu discriminar os gastos médios anuais por paciente segundo estágios da doença e os custos do padrão de tratamento da HBC foram obtidos da literatura para construção da análise de custo-efetividade.

No Brasil, até outubro 2009, o protocolo do Ministério da Saúde preconizava o interferon e a lamivudina para o tratamento da HBC, sendo que atualmente foram incorporados adefovir, entecavir e tenofovir. Embora o interferon peguilado não tenha sido incluído no protocolo do Ministério da Saúde, a análise de custo-efetividade se faz necessária, pois consiste em metodologia de síntese, utilizada na condução de avaliação tecnológica em saúde (ATS) para comparar alternativas distintas de intervenção em termos de custos e consequências, oferecendo suporte para o processo de tomada da decisão de incluir ou não as tecnologias analisadas nos sistemas de saúde. Em geral, esse processo na área da saúde está sujeito a interesses e pressões diversas, que podem levar à escolha de alternativas que não promovam real benefício à saúde da população. As análises sistematizadas e com rigor metodológico buscam estruturar o problema, forçando tratamento explícito das questões-chave e permitindo melhor consideração dos vários aspectos relevantes para uma decisão.

Os resultados do artigo 3 demonstraram que o interferon peguilado para pacientes com HBC, HBeAg positivo, com elevados níveis de ALT no pré-tratamento, sem cirrose ou CHC ao início do tratamento ofereceu mais benefícios em saúde comparado ao INF. Contudo, para esses pacientes, observou-se efetividade incremental abaixo de uma unidade, o que resultou em RCEI que ultrapassa o limiar de custo-efetividade aceitável no Brasil. Para os pacientes HBeAg negativo, na maioria dos cenários o interferon foi a escolha, com RCEI dentro dos parâmetros adotados.

Apesar de sua relevância, os resultados das avaliações econômicas não devem servir como único determinante nas decisões em saúde e no complexo processo de planejar serviços e sistemas de saúde, mas podem ser muito úteis nos processos de incorporação e gestão das tecnologias de saúde. Essas análises podem auxiliar na seleção das intervenções mais custo-efetivas e agregar elementos para alterações e aprimoramento das políticas de saúde, aumentando a eficiência e efetividade dos serviços e a qualidade do cuidado em saúde.

APÊNDICE A: Artigo 1 publicado no periódico Cadernos de Saúde Pública

**APÊNDICE B: Artigo 3 na versão em inglês aceito para publicação no periódico
*Value in Health***

APÊNDICE C - Projeto de pesquisa apresentado ao programa de pós-graduação em saúde pública

**ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO PARA HEPATITE VIRAL
CRÔNICA B: ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE**

1 INTRODUÇÃO

A hepatite viral crônica B constitui grave problema de saúde pública. Quando a infecção persiste, pode resultar em cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (LEE, 1997). Vários agentes antivirais têm sido usados no tratamento dos indivíduos com hepatite crônica, como o interéferon α , a lamivudina, o famciclovir e o adefovir dipivoxil, entre outros (FERREIRA, 2000).

As opções farmacológicas atuais para o HBV encontradas no protocolo do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil são o interferon alfa e a lamivudina. A lamivudina é o primeiro análogo dos nucleosídeos a ser aprovado para o uso em hepatite viral crônica B (LOK, 2000). O tratamento com interferon tem a vantagem de ser mais curto, embora seja realizado por via subcutânea e possua alto número de efeitos adversos potenciais. O tratamento com lamivudina é realizado por via oral e tem menos efeitos adversos, mas pode selecionar cepas mutantes resistentes, ainda sendo incertas tanto a durabilidade da resposta quanto a significância clínica do aparecimento dessas variantes com resistência (LEE, 1997).

A análise da relação custo-efetividade tem assumido crescente importância em saúde pública. Em países com recursos limitados, como o Brasil, a análise criteriosa do custo-efetividade permite mais racionalidade e maximização dos recursos disponíveis (BRASIL, 2003).

Análises econômicas sob forma de estudos de custo-utilidade são usualmente utilizadas para avaliar os resultados de saúde e os custos dos recursos de diferentes terapias. Os custos medidos são custos de vida associados à expectativa de vida e anos de vida ganhos (CROWLEY *et al.*, 2002).

2 OBJETIVO GERAL

Realizar avaliação farmacoeconômica e epidemiológica dos medicamentos excepcionais e de alto custo do SUS no Brasil, interferon α e lamivudina, utilizados no tratamento em adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver e aplicar metodologia para avaliação farmacoeconômica e epidemiológica a partir de bases de dados existentes no SUS e pareadas probabilisticamente para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite B.
- Realizar avaliações custos (perspectiva do SUS) entre as estratégias de terapia medicamentosas comparadas para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite B e sua respectiva efetividade, em termos de sobrevida dos pacientes registrados no sistema APAC e SIM no Brasil
- Realizar avaliação de custo utilidade em termos de custos incrementais por qualidade de vida ajustada aos anos de vida ganhos (QALY) entre as estratégias de terapia medicamentosas comparadas para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

3 MATERIAL E MÉTODO

Será conduzida análise de custo-efetividade das estratégias medicamentosas utilizadas no tratamento para hepatite viral crônica B de pacientes cobertos pelo programa de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo do SUS e identificados probabilisticamente na base de dados APAC/SIA, no Brasil. A principal fonte de dados a ser utilizada serão as informações disponibilizadas no subsistema APAC do SIA/SUS, selecionando-se especificamente os procedimentos de relevância para o estudo que, neste caso, incluam o código B18 (B180 e B181). O período do estudo será de pacientes que iniciaram o tratamento no SUS de janeiro a dezembro de 2000 e foram acompanhados até dezembro de 2004, devido à expressiva consistência dos dados existentes no sistema.

O estudo incorporará ampla média de estimativas da literatura sobre probabilidades clínicas relevantes da história natural da infecção crônica pelo vírus da hepatite B, análise de sobrevida, definição de resposta virológica, relação entre resposta virológica ou

resistência e subsequente saúde e efeito do tratamento relacionado a efeitos adversos. Para derivar essas estimativas, será realizada revisão sistemática em bases de dado como PUBMED, MEDLINE, LILACS e COCHRANE de janeiro de 1970 a julho de 2006. As alternativas medicamentosas comparadas serão: a) monoterapia com interferon α 2a/2b, 3 a 5 milhões de unidades por pelo menos 16 dias consecutivos, subcutâneas ou 10 milhões de unidades, subcutânea, três vezes por semana por no mínimo quatro meses para HBeAg positivo e no mínimo 12 meses para HBeAg negativo; b) monoterapia com lamivudina, 100 mg via oral uma vez ao dia por no mínimo 12 meses; c) associação das terapias comparadas; d) interferon alfa-peguilado 2 -12 KDa a 40 KDa.

Utilizando *software* de análise de decisão será avaliada a coorte de pacientes adultos com elevados níveis de aminotransferase (acima de 500 U.I/L) com ou sem evidência histológica de cirrose. A coorte será seguida em tempo horizontal, com ciclos de duração de um ano cada, pela série de ciclos de Markov avaliando a transição dos pacientes entre relevantes estados de saúde, sendo que a cada ano do ciclo os pacientes podem permanecer em seu estado de saúde ou progredir para novo estado de saúde.

Será adotada a análise de custo incremental por QALY ganho entre as estratégias analisadas das publicações selecionadas para o estudo. Será incorporada vasta média de utilidades do estado de saúde além da obtenção da medida da utilidade em uma subamostra de 50 pacientes selecionados aleatoriamente no banco de dados e que residam em Belo Horizonte/MG. A medida de utilidade será combinada com informações sobre duração do estado de saúde para calcular a qualidade de vida ajustada aos anos de vida ganhos (QALY). O instrumento aplicado será o questionário EuroQol (EQ5D), que é um instrumento de medida genérica de qualidade de vida e que calcula os valores dos estados de saúde e permite cálculo direto de escores de utilidade.

Para os custos diretos serão calculados os custos de complicações (custos de desenvolvimento de cirrose), custos por consultas médicas e testes laboratoriais e custo mensal dos medicamentos excepcionais para hepatite viral crônica B analisados no estudo. Esses custos serão estimados a partir de informações presentes na base de dados e na literatura. Para o cálculo do custo médio direto será construída uma tabela de frequência com a quantidade e valor de cada item envolvido. A partir dessa tabela será estimada a probabilidade de utilização do item para cálculo do custo médio direto. Para valorar os medicamentos, algumas fontes de informações possíveis são: informações sobre preços de aquisição pagos pelas Secretarias de Estado da Saúde para os medicamentos excepcionais junto ao Banco de Preços em Saúde (BPS/MS). Quando essas informações não constarem

REFERÊNCIAS

ACURCIO, F.A. *et al.* **Avaliação farmacoeconômica e epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS, Brasil:** coorte histórica de pacientes atendidos no programa de 2000 a 2005. Proposta de projeto de pesquisa ao estudo de assistência farmacêutica no Brasil. Edital MCT-CNPq/MS SCTIE-DAF nº 54/2005.

CROWLEY, S. *et al.* Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcomes based on 4-year clinical trial data. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 17, p. 153-64, 2002.

FERREIRA, M.S. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 33, n. 4, p. 389-400, jul-ago. 2000.

LEE, W.M. Hepatitis B virus infection. **N Engl J Med**, v. 337, p. 1733-45, 1997.

LOK, A.S.K. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. **J Hepatol**, v. 32, p. 89-97, 2000.

APÊNDICE D: Questionário para estudo de campo e consentimento livre e esclarecido

APÊNDICE E: Manual do estudo de campo

ANEXO A - Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B - Aprovação do aluno no exame de qualificação, ata de defesa de tese e declaração de aprovação