

Gustavo Laine Araújo de Oliveira

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TENOFOVIR PARA O TRATAMENTO  
DA HEPATITE B CRÔNICA SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA  
PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública  
Belo Horizonte – MG

2012

Gustavo Laine Araújo de Oliveira

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TENOFOVIR PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE  
B CRÔNICA SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração em Políticas de Saúde e Planejamento).

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte – MG

2012

Oliveira, Gustavo Laine Araújo de.  
O48a      Avaliação econômica de tenofovir para o tratamento da hepatite B crônica sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro [manuscrito]. / Gustavo Laine Araújo de Oliveira. - - Belo Horizonte: 2012.  
92f.: il.  
Orientador: Francisco de Assis Acurcio.  
Área de concentração: Saúde Pública.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. Hepatite B Crônica/terapia. 2. Antivirais/uso terapêutico. 3. Antivirais/economia. 4. Lamivudina/uso terapêutico. 5. Economia da Saúde. 6. Farmacoeconomia. 7. Sistema Único de Saúde. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Acurcio, Francisco de Assis. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.  
NLM: WC 536

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Prof. Clélio Campolina Diniz

### **Vice-Reitora**

Profª Rocksane de Carvalho Norton

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Ricardo Santiago Gomez

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Renato de Lima Santos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Francisco José Penna

### **Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social**

Prof. Antônio Leite Alves Radicchi

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

### **Coordenadora**

Profª Ada Ávila Assunção

### **Sub-Coordenadora**

Profª Sandhi Maria Barreto

### **Colegiado**

Profª Ada Ávila Assunção – Titular

Profª Cibele Comini César – Suplente

Profª Eli Iola Gurgel Andrade – Titular

Prof<sup>a</sup> Carla Jorge Machado – Suplente

Prof. Fernando Augusto Proietti – Titular

Prof<sup>a</sup> Maria Fernanda Furtado de Lima e Costa – Suplente

Prof<sup>a</sup> Mariângela Leal Cherchiglia – Titular

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro – Suplente

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães – Titular

Prof<sup>a</sup> Soraya Almeida Belisário – Suplente

Prof<sup>a</sup> Sandhi Maria Barreto – Titular

Prof. Francisco de Assis Acurcio – Suplente



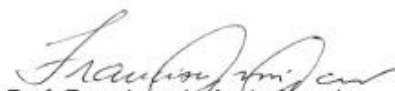
**FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

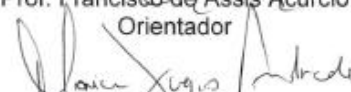
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Francisco de Assis Acurcio, Mônica Viegas Andrade, Ricardo Andrade Carmo, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TENOFOVIR PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO”** apresentada pelo aluno **GUSTAVO LAINE ARAÚJO DE OLIVEIRA** para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Políticas de Saúde e Planejamento, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 02 de fevereiro de 2012

  
Prof. Francisco de Assis Acurcio  
Orientador

  
Profa. Mônica Viegas Andrade

  
Prof. Ricardo Andrade Carmo

Este trabalho é dedicado a todas e todos que lutam pela consolidação do Sistema Único de Saúde e que fazem da saúde uma das pautas da necessária transformação radical da sociedade.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Francisco de Assis Acurcio, pela oportunidade, confiança, tranquilidade, suporte e orientação.

Aos integrantes do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, pela companhia e desenvolvimento coletivo. Em especial a Alessandra Maciel Almeida, Anderson Lourenço da Silva, Cristina Mariano Ruas Brandão e Mariana Michel Barbosa, pela contribuição a este trabalho.

À companheirada crítica desse programa, a saber: Daniel Emílio da Silva Almeida, Elaine Leandro Machado, Élide Lúcia Carvalho Martins e Orozimbo Henriques Campos Neto. As trocas de *e-mail* fizeram essa caminhada ser mais progressista.

À Alyne Duarte Pereira, pelo imprescindível apoio afetivo, emocional, motivacional e científico.



*“Quem não se movimenta não sente as  
correntes que o prendem”*

Rosa Luxemburgo

## Resumo

A hepatite B crônica é uma doença de alta prevalência, sendo estimados 350 milhões de casos em todo mundo e um milhão de mortes por ano. Pacientes com hepatite B crônica podem desenvolver doença hepática progressiva, que pode resultar em cirrose e carcinoma hepatocelular. Em outubro de 2009, o Ministério da Saúde divulgou a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções, incorporando os medicamentos adefovir dipivoxila, entecavir e tenofovir. Os gastos com financiamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica têm crescido ao longo do tempo. Esta dissertação apresenta uma avaliação econômica de tenofovir comparado a adefovir dipivoxila, entecavir e lamivudina para o tratamento de pacientes adultos com hepatite B crônica sem coinfecção por HIV no Brasil. Para tal, são apresentados dois estudos. O primeiro avalia a eficácia e segurança de tenofovir por meio de revisão sistemática da literatura científica. Os desfechos estudados foram indetecção de DNA do vírus, normalização dos níveis de enzimas hepáticas, melhoras histológicas, soroconversão HBeAg/Anti-HBe, resistência viral, efeitos adversos e óbito. Seis estudos sobre eficácia e segurança de tenofovir para o tratamento de pacientes infectados cronicamente pelo vírus da hepatite B foram incluídos na revisão. Tenofovir demonstrou redução dos níveis de DNA do vírus e não foram observados casos de resistência viral associados a esse medicamento. Todos os estudos incluídos foram financiados pelo laboratório produtor do tenofovir. O segundo estudo corresponde à análise de custo-efetividade entre adefovir dipivoxila, entecavir, lamivudina e tenofovir, sob a perspectiva do SUS, com o objetivo de subsidiar a discussão sobre os medicamentos destinados ao tratamento da hepatite B crônica. O tratamento inicial com entecavir ou tenofovir apresentou melhores resultados clínicos. As menores razões custo-efetividade foram de entecavir para pacientes HBeAg-positivo (R\$4.010,84/AVG) e lamivudina para pacientes HBeAg-negativo (R\$6.205,08/AVG). Para pacientes HBeAg-negativo, a razão custo-efetividade incremental de entecavir (R\$14.101,05/AVG) está abaixo do limiar recomendado pela Organização Mundial de Saúde. Análise de sensibilidade demonstrou que variação nos custos dos medicamentos pode tornar tenofovir alternativa custo-efetiva tanto para pacientes HBeAg-positivo quanto para HBeAg-negativo. A partir dos achados dos dois estudos, foi possível avaliar economicamente o tratamento de pacientes com hepatite B crônica. Considerando as evidências clínicas utilizadas e as premissas do estudo, entecavir foi a alternativa mais custo-efetiva para pacientes HBeAg-positivo. Contudo, análise de sensibilidade demonstrou que uma variação no custo dos medicamentos pode tornar tenofovir a alternativa mais custo-efetiva. O tratamento com entecavir foi custo-efetivo, em relação à lamivudina, para pacientes HBeAg-negativo. A análise de sensibilidade evidenciou que tenofovir pode ser custo-efetivo se houver variação de custo dos medicamentos. Os achados demonstraram que é economicamente recomendado o investimento incremental para atingir melhor efetividade no tratamento. Em conclusão, reitera-se o uso de tenofovir para o tratamento de hepatite B crônica em pacientes adultos sem coinfecção por HIV, sob a perspectiva do SUS.

Palavras-chave: Hepatite B Crônica; Economia da Saúde; Farmacoeconomia; Sistema Único de Saúde; fumarato de tenofovir desoproxila; adefovir dipivoxila; entecavir; lamivudina.

## Abstract

Chronic hepatitis B is a high prevalence disease with 350 million cases estimated worldwide and one million deaths per year. Chronic hepatitis B patients can develop progressive hepatic disease that can result cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Brazilian Ministry of Health updated, in October 2009, the Clinical Protocol and Therapeutical Guidelines for Chronic Viral Hepatitis B and Coinfections, incorporating the drugs adefovir dipivoxil, entecavir and tenofovir. The spending with Pharmaceutical Services Specialized Component has risen in the last years. This dissertation presents, in two studies, an economic evaluation of tenofovir compared to adefovir dipivoxil, entecavir and lamivudine for the treatment of adults chronic hepatitis B patients without HIV coinfections in Brazil. The first one evaluates the efficacy and safety of tenofovir through a scientific literature systematic review. The studied outcomes were undetectable viral DNA levels, hepatic enzymes levels normalization, histological improvement, HBeAg/Anti-HBe soroconversion, viral resistance, adverse effects and death. Six tenofovir efficacy and safety studies for the treatment of patients chronically infected by hepatitis B virus were included. Tenofovir demonstrated DNA levels reduction and no drug associated viral resistance. All the studies included were funded by tenofovir manufacturer laboratory. The second study is a cost-effectiveness analysis of adefovir dipivoxil, entecavir, lamivudine and tenofovir, from SUS perspective, aiming to support the discussion on drugs for the treatment of chronic hepatitis B. The initial treatment with entecavir or tenofovir showed better clinical outcomes. The lowest cost-effectiveness ratio was presented by entecavir in HBeAg-positive (R\$4,010.84/LY) and lamivudine for HBeAg-negative (R\$6,205.08/LY). For HBeAg-negative patients, the incremental cost-effectiveness ratio of entecavir (R\$14,101.05/LY) is below the threshold recommended by the World Health Organization. Sensitivity analysis showed that the cost variation of the drugs can make tenofovir a cost-effective alternative for both HBeAg-positive and HBeAg-negative patients. Embased on the two studies, it was possible to perform an economic evaluation of chronic hepatitis B treatment. Considering the clinical evidence and the study assumptions, entecavir was the most cost-effective alternative for HBeAg-positive patients. However, sensitivity analysis showed that tenofovir can be the most cost-effective alternative if the drugs cost are changed. Treatment with entecavir was cost-effective compared to lamivudine for HBeAg-negative, although the sensitivity analysis showed that tenofovir can be cost-effective if the drugs cost are changed. The results showed that the incremental investment is economically recommended to achieve a better effectiveness in treatment. In conclusion, from the SUS perspective, we reiterate the use of tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B in adult patients without HIV coinfection.

**Keywords:** Hepatitis B, Chronic; Health Economics; Economics, Pharmaceutical; Unified Health System; tenofovir disoproxil fumarate; adefovir dipivoxil; entecavir; lamivudine.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Etapas para seleção dos estudos na revisão sistemática.....                                | 28 |
| Figura 2 – Elegibilidade dos estudos de acordo com os critérios definidos.....                        | 30 |
| Figura 3 – Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos .....                            | 34 |
| Figura 4 – Análise de sensibilidade univariada entre as estratégias de tratamento não dominadas ..... | 47 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Informações sobre os estudos selecionados que avaliam a eficácia de tenofovir no tratamento da hepatite B crônica..... | 31 |
| Tabela 2 – Resultados absolutos de eficácia de tenofovir de acordo com desfecho clínico .....                                     | 31 |
| Tabela 3 – Taxas anuais de progressão da doença .....                                                                             | 42 |
| Tabela 4 – Probabilidades anuais relacionadas aos tratamentos utilizados no modelo.....                                           | 43 |
| Tabela 5 – Proporções de pacientes em cada estado da doença ao final da coorte, de acordo com tratamento .....                    | 45 |
| Tabela 6 – Resultados de custo-efetividade considerando desconto de 5% nos custos e efeitos .....                                 | 46 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|        |                                                               |
|--------|---------------------------------------------------------------|
| ADV    | Adefovir dipivoxila                                           |
| ALT    | Alanina aminotransferase                                      |
| Anvisa | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                      |
| AST    | Aspartato aminotransferase                                    |
| AVG    | Anos de vida ganhos                                           |
| CAP    | Coeficiente de Adequação de Preços                            |
| Capes  | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior   |
| CC     | Cirrose compensada                                            |
| CD     | Cirrose descompensada                                         |
| CHC    | Carcinoma hepatocelular                                       |
| CEAF   | Componente Especializado da Assistência Farmacêutica          |
| CMED   | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos                |
| CNPq   | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| DNA    | Ácido desoxirribonucleico                                     |
| DST    | Doença sexualmente transmissível                              |
| ETV    | Entecavir                                                     |
| FTC    | Emtricitabina                                                 |
| GM     | Gabinete Ministerial                                          |
| HBC    | Hepatite B crônica                                            |
| HBeAg  | Antígeno “e” do vírus da hepatite B                           |
| HBsAg  | Antígeno “s” do vírus da hepatite B                           |
| HIV    | Vírus da imunodeficiência humana                              |
| ICMS   | Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços            |
| IPCA   | Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo                 |
| LAM    | Lamivudina                                                    |
| Lilacs | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde  |
| mL     | Mililitros                                                    |
| NHS    | Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido                      |
| OMS    | Organização Mundial da Saúde                                  |
| PF     | Preço de fábrica                                              |
| PIB    | Produto interno bruto                                         |
| RCE    | Razão custo-efetividade                                       |

|        |                                                 |
|--------|-------------------------------------------------|
| RCEI   | Razão custo-efetividade incremental             |
| Rename | Relação Nacional de Medicamentos Essenciais     |
| Sinan  | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |
| SUS    | Sistema Único de Saúde                          |
| TDF    | Fumarato de tenofovir desoproxila               |
| VHB    | Vírus da hepatite B                             |

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| APRESENTAÇÃO .....                                                                                                                             | 17        |
| 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....                                                                                                                  | 18        |
| <b>1.1 SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA .....</b>                                                                             | <b>18</b> |
| <b>1.2 HEPATITE B CRÔNICA.....</b>                                                                                                             | <b>18</b> |
| 1.2.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS .....                                                                                                              | 18        |
| 1.2.2 TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B.....                                                                                                  | 19        |
| 1.2.3 DIAGNÓSTICO DA HEPATITE B CRÔNICA .....                                                                                                  | 19        |
| 1.2.4 CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO .....                                                                                                          | 20        |
| 1.2.5 PREVENÇÃO .....                                                                                                                          | 20        |
| 1.2.6 TRATAMENTO.....                                                                                                                          | 21        |
| 1.2.7 INCORPORAÇÃO DE TENOFOVIR NO BRASIL.....                                                                                                 | 22        |
| <b>1.3 ASPECTOS DO ESTUDO.....</b>                                                                                                             | <b>22</b> |
| 2 OBJETIVOS.....                                                                                                                               | 25        |
| <b>2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>                                                                                                          | <b>25</b> |
| 3 ARTIGO 1 – EFICÁCIA E SEGURANÇA DE FUMARATO DE<br>TENOFOVIR DESOPROXILA PARA O TRATAMENTO DE<br>HEPATITE B CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA..... | 26        |
| <b>3.1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                                                    | <b>26</b> |
| <b>3.2 MÉTODOS.....</b>                                                                                                                        | <b>27</b> |
| 3.2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....                                                                                                          | 27        |
| <b>3.2.1.1 Tipo de estudos .....</b>                                                                                                           | <b>27</b> |
| <b>3.2.1.2 Tipo de participantes.....</b>                                                                                                      | <b>27</b> |
| <b>3.2.1.3 Tipos de intervenção.....</b>                                                                                                       | <b>27</b> |
| <b>3.2.1.4 Tipos de desfecho .....</b>                                                                                                         | <b>27</b> |
| 3.2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO.....                                                                                                                | 28        |
| 3.2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS .....                                                                                  | 28        |
| 3.2.4 COLETA DE DADOS E ANÁLISE.....                                                                                                           | 28        |
| <b>3.2.4.1 Seleção de estudos.....</b>                                                                                                         | <b>28</b> |
| <b>3.2.4.2 Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos.....</b>                                                                            | <b>29</b> |
| <b>3.2.4.3 Extração de dados.....</b>                                                                                                          | <b>30</b> |
| <b>3.3 RESULTADOS .....</b>                                                                                                                    | <b>30</b> |



|                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.4 DISCUSSÃO .....</b>                                                                                            | <b>35</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                                                                               | <b>39</b> |
| <b>4 ARTIGO 2 – ANTIVIRAIS INCORPORADOS NO BRASIL PARA<br/>HEPATITE B CRÔNICA: ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE .....</b> | <b>41</b> |
| <b>4.1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                           | <b>41</b> |
| <b>4.2 MÉTODOS.....</b>                                                                                               | <b>42</b> |
| <b>4.3 RESULTADOS .....</b>                                                                                           | <b>46</b> |
| <b>4.4 DISCUSSÃO .....</b>                                                                                            | <b>48</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                                                                               | <b>52</b> |
| <b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                                                                    | <b>55</b> |
| <b>APÊNDICES .....</b>                                                                                                | <b>57</b> |
| <b>APÊNDICE A – PROJETO DE PESQUISA.....</b>                                                                          | <b>58</b> |
| <b>APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS .....</b>                                                               | <b>79</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>                                                                                                    | <b>90</b> |
| <b>ANEXO A – CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO.....</b>                                                                     | <b>91</b> |
| <b>ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO .....</b>                                                             | <b>92</b> |

## APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, área de concentração em Políticas de Saúde e Planejamento, na linha de pesquisa Política de Saúde, Economia e Gestão de Sistemas e Serviços de Saúde, para obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública. É apresentado no formato Artigo Científico, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, no seu Capítulo V, Art. 58, Parágrafo 2º.

São apresentados dois artigos que tratam de uma avaliação tecnológica entre os medicamentos tenofovir e lamivudina para o tratamento da hepatite B crônica sob a perspectiva do SUS. O estudo integra o projeto de investigação “Avaliação econômica dos medicamentos análogos de nucleosídeos/nucleotídeos - adefovir dipivoxil, entecavir e telbivudina - no tratamento da hepatite viral crônica B”.

No primeiro artigo, intitulado “Eficácia e segurança de fumarato de tenofovir desoproxila para o tratamento de hepatite B crônica: revisão sistemática”, são descritos e analisados os resultados publicados na literatura científica sobre a utilização do tenofovir no tratamento da hepatite B crônica em pacientes adultos e sem coinfeção por HIV.

No segundo artigo, denominado “Custo-efetividade entre análogos de nucleos(t)ídeos para hepatite B crônica no Brasil”, é relatada a avaliação de custo-efetividade entre os medicamentos adefovir dipivoxila, entecavir, lamivudina e tenofovir – atualmente aprovados para o tratamento da hepatite B crônica no Brasil. Este artigo foi submetido à editoria do periódico Cadernos de Saúde Pública para avaliação de sua publicação.

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1 SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

A saúde é compreendida pela Seguridade Social e definida como um direito social dos cidadãos brasileiros, que deve ser resguardado por um conjunto integrado de ações de iniciativa dos Poderes Públicos e da sociedade. A 8ª Conferência Nacional de Saúde, realizada em 1986, definiu os marcos conceituais do Sistema Único de Saúde (SUS), oficialmente estabelecido na Constituição Federal e regulamentado pela Lei nº 8.080/1990. Esta regulamentação garante assistência terapêutica integral, inclusive a Assistência Farmacêutica.

A Política Nacional de Assistência Farmacêutica orienta as ações do Ministério da Saúde relativas à promoção de ações de ampliação do acesso, do uso racional de medicamentos e insumos para a saúde. Uma de suas prioridades é a revisão permanente da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Medicamentos essenciais são aqueles que, segundo a Organização Mundial de Saúde, *“servem para satisfazer às necessidades de atenção à saúde da maioria da população. São selecionados de acordo com a sua relevância na saúde pública, provas quanto à eficácia e à segurança e com estudos comparados de custo-efetividade. Devem estar sempre disponíveis, nas quantidades adequadas, nas formas farmacêuticas requeridas e a preços que os indivíduos e a comunidade possam pagar”*<sup>1</sup>.

### 1.2 HEPATITE B CRÔNICA

#### 1.2.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

No Brasil, vigora legislação que define a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória. As notificações são registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

---

<sup>1</sup> Organização Mundial da Saúde. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Ginebra, 2002. Selección de Medicamentos Esenciales. Disponible en: <[http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_2002.2\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.2_spa.pdf)>.

De acordo com dados desse sistema para o período entre 1999 e 2010, foram confirmados 104.454 casos da doença no país. Destes, a maior parte ocorreu em pacientes do sexo masculino (54,3%), na faixa etária entre 40 e 49 anos (19,5%), de raça/cor branca (57,0%) e com quatro a onze anos de estudo formal. Somente em 2009 foram 14.468 casos confirmados, proporcionando taxa de detecção de 7,6 a cada 100.000 habitantes. De acordo com as regiões do país, a maior taxa de detecção (por 100.000 habitantes) no mesmo ano foi observada na região Sul (13,3), seguida das regiões Norte (12,6), Centro-Oeste (11,0), Sudeste (7,2) e Nordeste (2,8). O estado do Acre tem a maior taxa de detecção por 100.000 habitantes em 2009 (96,2), seguido de Roraima (26,8) e Rondônia (23,7)<sup>2</sup>.

O mesmo estudo aponta que em todas as faixas etárias analisadas, a maior proporção dos casos de hepatite B notificados é da forma crônica da doença. Dentre os registros contendo informação sobre a forma clínica da doença, 77,1% dos casos são de hepatite B crônica (HBC).

### 1.2.2 TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B

A hepatite B pode ocorrer após contato do indivíduo com sangue, sêmen ou outro fluido biológico contaminado pelo vírus da hepatite B (VHB). A transmissão pode ocorrer, por exemplo, verticalmente (por mãe infectada ao bebê, durante a gestação ou parto), em relação sexual com parceiro infectado, no compartilhamento de seringas e agulhas infectadas, no contato direto com sangue e feridas abertas de pessoas infectadas e no compartilhamento de itens de higiene pessoal de infectados, como lâminas de depilar ou escovas de dente<sup>3</sup>.

### 1.2.3 DIAGNÓSTICO DA HEPATITE B CRÔNICA

O diagnóstico é confirmado se um paciente apresentar antígeno de superfície da hepatite B viral (HBsAg) por pelo menos seis meses. O diagnóstico é apoiado quando há carga viral maior que  $10^4$  cópias/mL, persistente ou intermitente elevação dos níveis de alanina aminotransferase (ALT)/aspartato aminotransferase (AST) e biópsia hepática demonstrando necroinflamação moderada ou severa.

---

<sup>2</sup> Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2011. [citado 2011 set]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim\\_epidemiologico\\_hepatites\\_virais\\_2011](http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim_epidemiologico_hepatites_virais_2011).

<sup>3</sup> Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007 Feb;45(2):507-39.

#### 1.2.4 CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO

Estes pacientes podem ser subdivididos com base na presença ou ausência do antígeno “e” da hepatite B (HBeAg) no soro<sup>3</sup>. Estes grupos diferem em relação à história natural e resposta à terapia antiviral, sendo que pacientes HBeAg-negativo são frequentemente associados a piores prognósticos e resposta ao tratamento<sup>4</sup>.

#### 1.2.5 PREVENÇÃO

A principal ação de prevenção da HBC é a vacinação. No Brasil, a vacinação foi universalmente implementada para crianças menores de um ano em 1998. Atualmente, a vacina é produzida nacionalmente e é disponibilizada pelo SUS para indivíduos com até 29 anos de idade<sup>5</sup>. Também está disponível, em qualquer faixa etária, para gestantes (após o primeiro trimestre de gestação), trabalhadores da saúde, portadores de DST, bombeiros, policiais militares, civis e rodoviários, carcereiros, coletadores de lixo, comunicantes sexuais de portadores de hepatite B, doadores de sangue, homens e mulheres que mantêm relações sexuais com pessoas do mesmo sexo, lésbicas, gays, bissexuais, travestis, transexuais, pessoas em privação de liberdade, manicures, pedicures, podólogos, populações de assentamentos e acampamentos, populações indígenas, potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos, profissionais do sexo, caminhoneiros e usuários de drogas injetáveis, inaláveis ou pipadas<sup>6</sup>.

A administração de imunoglobulina humana anti-hepatite B associada à vacina é importante medida profilática em recém-nascidos de mães portadoras do VHB, bem como em pacientes vítimas de abuso sexual, comunicantes sexuais de caso agudo de hepatite B, vítimas de exposição sanguínea quando o caso fonte for portador do VHB ou com alto risco.

---

<sup>4</sup> European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009 Feb;50(2):227-42. Epub 2008 Oct 29.

<sup>5</sup> Ministério da Saúde. Nota técnica nº 89/2010. Ampliação da oferta da vacina hepatite B para faixa etária de 20 a 29 anos de idade. [citado 2012 fev]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/50789/baixe\\_a\\_notatcnica\\_22494.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/50789/baixe_a_notatcnica_22494.pdf)

<sup>6</sup> Ministério da Saúde. Parecer técnico nº 04/2010. Atualização da indicação da vacina hepatite B nos serviços de saúde do SUS. [citado 2011 set]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/page/2010/grupos\\_de\\_maior\\_vulnerabilidade\\_22484.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/page/2010/grupos_de_maior_vulnerabilidade_22484.pdf)

Outras ações de prevenção incluem o acompanhamento gestacional de portadoras do VHB, uso de preservativo de barreira em relações sexuais, além do não compartilhamento de barbeadores, escovas de dente ou utensílios cortantes de higiene pessoal.

#### 1.2.6 TRATAMENTO

O tratamento da HBC objetiva atingir a supressão sustentada da replicação do VHB, a remissão de doença hepática, bem como evitar o desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular<sup>7</sup>. No Brasil, antivirais para HBC fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (denominado anteriormente como Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional) e são disponibilizados aos cidadãos por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde<sup>8</sup>.

Em novembro de 2002, estabeleceu-se o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da HBC pelo SUS, padronizando-se a utilização de interferon alfa e lamivudina<sup>9</sup>. Em outubro de 2009, o Ministério da Saúde publicou o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções, incorporando interferon peguilado, adefovir dipivoxila, entecavir e tenofovir<sup>10</sup>. Este protocolo estabeleceu recomendações terapêuticas de acordo com a situação clínica do paciente. Indivíduos virgens de tratamento, com HBeAg-positivo e sem cirrose receberão interferon alfa como primeira escolha e tenofovir como segunda alternativa. Pacientes virgens de tratamento, com HBeAg-negativo e sem cirrose receberão tenofovir como primeira escolha. Caso haja contra-indicação, receberão entecavir. Pacientes virgens de tratamento e com cirrose receberão, como primeira e segunda escolha, entecavir e tenofovir, respectivamente. Telbivudina, apesar de não compor a lista de medicamentos do SUS para o tratamento da HBC, também está registrada no país.

---

<sup>7</sup> Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):507-39.

<sup>8</sup> Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 2.891, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo*, Brasília, DF, 1 dez. 2009.

<sup>9</sup> Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 860, de 4 de novembro de 2002. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo*, Brasília, DF, 5 nov. 2002.

<sup>10</sup> Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 2.561, de 28 de outubro de 2009. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo*, Brasília, DF, 3 nov. 2009.

Tenofovir é um análogo de nucleotídeo e potente inibidor seletivo da polimerase da transcriptase reversa do VHB. A molécula se liga diretamente ao sítio correspondente à adenosina 5-monofosfato na polimerase viral e, por não possuir uma hidroxila 3' em relação a este nucleotídeo, interrompe a síntese da cadeia de DNA do VHB. Demonstrou altas taxas de respostas virológicas e bioquímicas em comparação ao adefovir dipivoxila, com similares perfis de segurança<sup>11</sup>.

De acordo com a Portaria nº 204/GM de 29 de janeiro de 2007, os recursos federais da saúde são organizados por cinco blocos de financiamento: atenção básica; atenção de média e alta complexidade ambulatorial e hospitalar; vigilância em saúde; assistência farmacêutica; gestão do SUS. Os recursos da assistência farmacêutica são organizados em componentes específicos: básico, estratégico e especializado. Entende-se como componente básico os medicamentos destinados ao tratamento dos principais problemas de saúde da população brasileira, de acordo com seu perfil epidemiológico. O componente estratégico é composto pelos medicamentos utilizados em programas de combate a doenças de alto impacto na saúde. No componente especializado estão compreendidos os medicamentos necessários para garantir a integralidade dos cuidados em saúde, organizados em linhas de cuidado.

### 1.2.7 INCORPORAÇÃO DE TENOFOVIR NO BRASIL

Para a incorporação do tenofovir ao tratamento da HBC no Brasil, foi necessária intervenção da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no sentido de aprovar nova indicação terapêutica para este medicamento, que já estava registrado para o tratamento de pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Tal aprovação ocorreu sem que houvesse sua solicitação pela empresa detentora do registro, pois esta formalizara um acordo comercial de proteção de mercado com a empresa responsável pela comercialização do medicamento adefovir dipivoxila<sup>12</sup>. Nos Estados Unidos, o registro de tenofovir para o tratamento de adultos com HBC foi solicitado e aprovado em agosto de 2008.

## 1.3 ASPECTOS DO ESTUDO

---

<sup>11</sup> Perry CM, Simpson D. Tenofovir disoproxil fumarate: in chronic hepatitis B. *Drugs*. 2009 Nov 12;69(16):2245-56.

<sup>12</sup> Brasil. Anvisa. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*. 2010 Mar;11:13

Os gastos com financiamento de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica têm demonstrado tendência ininterrupta de crescimento no SUS, variando de R\$685 milhões em 2000 (R\$4,01 *per capita*) para R\$1,41 bilhões em 2007 (R\$7,40 *per capita*)<sup>13</sup>. Esta situação gera a necessidade de racionalização e otimização dos recursos financeiros destinados à assistência farmacêutica.

Com a revisão sistemática, objetivou-se consolidar dados sobre a eficácia de tenofovir no tratamento da HBC em pacientes adultos e sem coinfeção por HIV, de acordo com a presença ou ausência de HBeAg no soro. Foram definidos dados sobre a proporção de pacientes que atingem níveis indetectáveis de DNA do VHB, que obtêm normalização dos níveis de ALT, que experimentam resposta histológica do fígado, que evoluem a óbito, que desenvolvem resistência ao medicamento, além da proporção de ocorrência de efeitos adversos. Considerando pacientes HBeAg-positivo, pretendeu-se definir a proporção de pacientes que experimentam soroconversão HBeAg/Anti-HBe.

Modelos econômicos são simplificações da realidade e nem sempre assimilam a complexidade multifatorial no tratamento de uma enfermidade. As análises econômicas, contudo, fornecem subsídios para as decisões dos atores responsáveis pela coordenação dos programas e serviços de saúde. Essas decisões devem ter em conta os fatores e premissas considerados no modelo, bem como aqueles não modelados. Dessa forma, a análise de custo-efetividade realizada proporciona subsídios para a definição das diretrizes terapêuticas para a hepatite B crônica no Brasil.

O projeto de pesquisa referente a essa dissertação foi aprovado por banca examinadora no dia 26 de novembro de 2010, durante sessão de qualificação (Apêndice A). O projeto sofreu modificações de forma a proporcionar melhores evidências. A revisão sistemática inicialmente proposta considerava a inclusão de apenas ensaios clínicos aleatorizados que estudassem pacientes virgens de tratamento. Também determinava quais tratamentos deveriam ser comparados ao tenofovir. Essa proposta resultou na obtenção de um estudo apenas. Dessa forma, retirou-se a limitação de outros tipos de estudos, foram considerados pacientes previamente tratados com outros medicamentos e se admitiu a comparação de tenofovir com qualquer tipo de tratamento. Os demais critérios de elegibilidade dos estudos

---

<sup>13</sup> Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. Rev Saude Publica. 2011 Apr;45(2):233-40.



foram mantidos. Também foi elaborado instrumento de coleta de dados dos estudos selecionados (Apêndice B).

Com relação à avaliação econômica, mais tratamentos foram incluídos na análise. Dessa forma, além de lamivudina e tenofovir, adefovir dipivoxila e entecavir foram utilizados para a modelagem econômica.

## 2 OBJETIVOS

Avaliar economicamente, sob a perspectiva do SUS, a monoterapia com tenofovir para o tratamento de pacientes adultos, infectados cronicamente pelo VHB e virgens de tratamento.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar, por revisão sistemática, a eficácia e a segurança do tenofovir para o tratamento de HBC em pacientes adultos e virgens de tratamento.

Realizar avaliação de custo-efetividade comparando adefovir dipivoxila, entecavir, lamivudina e tenofovir para o tratamento de hepatite B crônica em pacientes adultos e virgens de tratamento.

### 3 ARTIGO 1 – EFICÁCIA E SEGURANÇA DE FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE B CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

#### 3.1 INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica (HBC) é uma doença de alta prevalência, sendo estimados 350 milhões de casos em todo mundo e um milhão de mortes por ano<sup>1</sup>. Pacientes com HBC podem progredir para cirrose compensada, cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular<sup>2</sup>. Estes estágios da doença estão associados a risco aumentado de morbidade e mortalidade, além de implicarem consideráveis gastos em saúde<sup>3</sup>.

Hepatite B crônica é definida como um paciente que é soro positivo para o antígeno de superfície da hepatite B viral (HBsAg) por pelo menos seis meses, juntamente com o aumento das enzimas hepáticas e achados histológicos de hepatite crônica. Pacientes com hepatite B podem ser subdivididos com base na presença ou ausência do antígeno e da hepatite B (HBeAg) no soro<sup>4</sup>. Estes grupos diferem em sua história natural e sua resposta à terapia antiviral, sendo que hepatite B crônica HBeAg-negativo é frequentemente associada à piores prognóstico e resposta ao tratamento<sup>5</sup>.

O tratamento da HBC tem como objetivo atingir uma supressão sustentada da replicação do vírus da hepatite B e remissão de doença hepática a fim de evitar o desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular<sup>1</sup>.

No Brasil, a partir de 2009, sete alternativas terapêuticas foram estabelecidas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções, incluindo interferons injetáveis (interferon- $\alpha$ 2b e interferon- $\alpha$ 2a peguilado) e medicamentos orais análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (adefovir dipivoxila, entecavir, lamivudina, e fumarato de tenofovir disoproxila)<sup>6</sup>.

Fumarato de tenofovir disoproxila é pró-farmaco de tenofovir, um análogo de nucleotídeos e potente inibidor seletivo da polimerase da transcriptase reversa do vírus da hepatite B. Foram

observadas altas taxas de respostas virológicas e bioquímicas com o uso de tenofovir em comparação ao adefovir dipivoxila, com similares perfis de segurança<sup>7</sup>.

O objetivo desta revisão é avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com tenofovir para o tratamento de pacientes com HBC.

## **3.2 MÉTODOS**

### **3.2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

#### **3.2.1.1 Tipo de estudos**

Foram incluídos todos os estudos, nos idiomas português, inglês e espanhol, que avaliaram os efeitos de tenofovir para HBC, independentemente da qualidade do estudo.

#### **3.2.1.2 Tipo de participantes**

Foram considerados estudos que incluíram pacientes adultos (idade superior a 17 anos), de ambos os sexos, sem co-infecções, com níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) (maior que o limite superior da normalidade) e replicação viral (níveis detectáveis de VHB por reação em cadeia da polimerase), com ou sem cirrose, sem limitação de região geográfica. Não foram considerados estudos limitados a crianças e adolescentes, não relacionados à HBC, relativos somente às doenças hepáticas colestáticas, autoimunes ou metabólicas, além de estudos não realizados em humanos.

#### **3.2.1.3 Tipos de intervenção**

Foi avaliado o uso de tenofovir em monoterapia em relação a placebo ou qualquer tipo de alternativa terapêutica para o tratamento de HBC. Co-intervenções foram avaliadas se aplicadas igualmente em ambos os grupos.

#### **3.2.1.4 Tipos de desfecho**

Foi analisada como desfecho primário a proporção de pacientes com níveis indetectáveis de DNA do VHB. Para pacientes HBeAg-positivo, também foram analisadas as proporções de soroconversão de HBeAg para anti-HBe. Como desfechos secundários, foram analisadas as proporções de pacientes com resposta bioquímica (normalização dos níveis de ALT), com resposta histológica (resultados de biópsia como necroinflamação/fibrose), com evolução a óbito, com resistência ao medicamento e a ocorrência de eventos adversos.

### 3.2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

Os estudos foram selecionados dentre os publicados nas bases de dados *Medline (Pubmed)*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs)*, *Cochrane Controlled Trials Databases* e *NHS Centre for Reviews and Dissemination*. Busca manual de estudos foi realizada nas referências dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade.

### 3.2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS

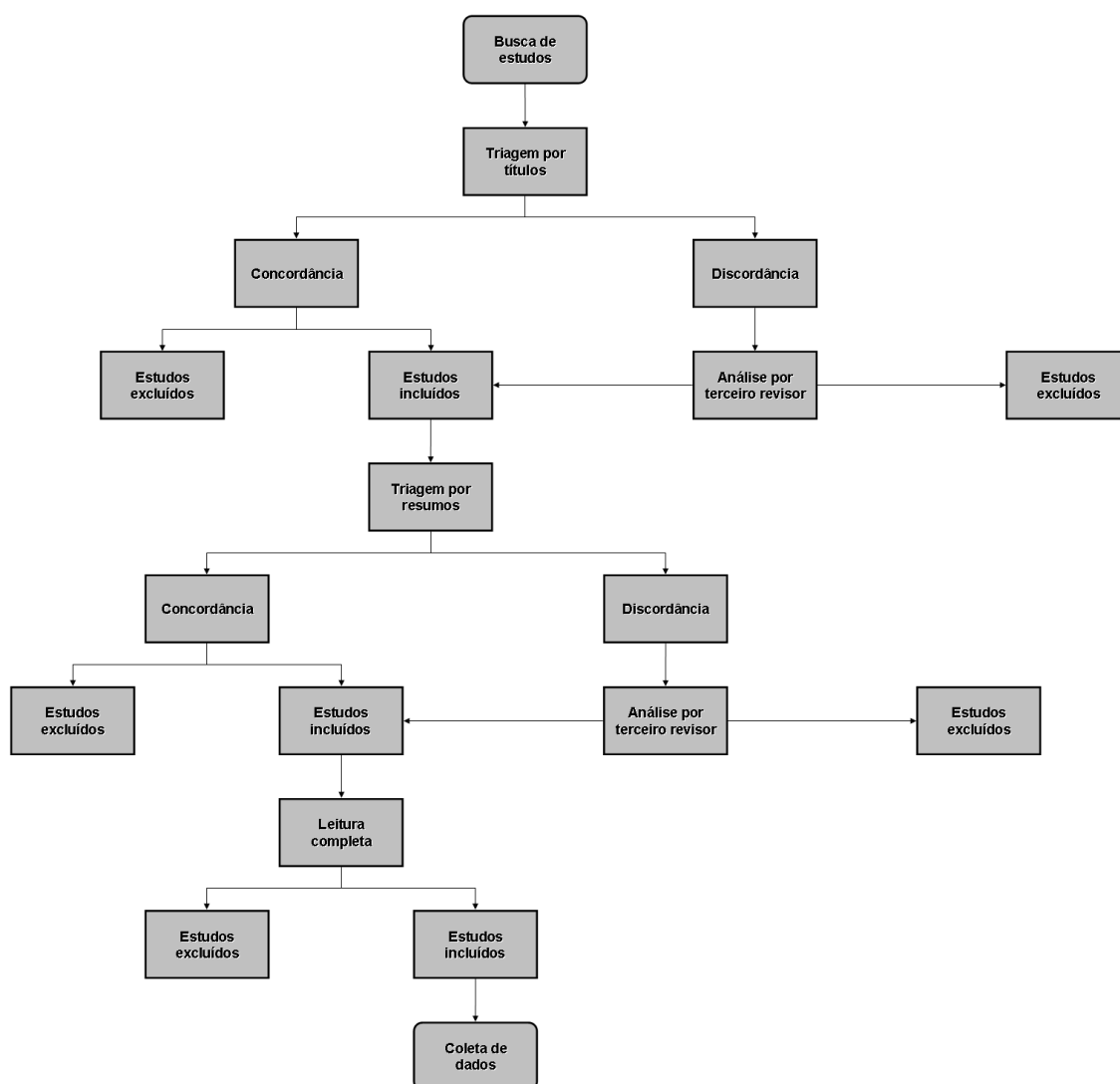
A estratégia de busca para identificação de estudos foi determinada pelas seguintes palavras-chave: {liver} OR {fígado}, {chronic hepatitis B virus} OR {chronic HBV infection} OR {hepatite B crônica} OR {lamivudine resistance} OR {lamivudina resistência} OR {LAM resistance} OR {tenofovir} OR {TDF} OR {cirrhosis} OR {cirrose} OR {hepatocellular carcinoma} OR {cancer hepatocelular} OR {liver transplant} OR {transplante de fígado} OR AND {humans} AND {english} OR {inglês} OR {spanish} OR {espanhol} OR {portuguese} OR {português} NOT {children} OR {crianças}.

### 3.2.4 COLETA DE DADOS E ANÁLISE

#### 3.2.4.1 Seleção de estudos

O fluxo para a seleção dos estudos é mostrado na Figura 1. Dentre os estudos identificados por meio da estratégia de busca, dois revisores realizaram, de forma independente, seleção dos títulos de acordo com os critérios de elegibilidade. Um terceiro revisor avaliou as possíveis divergências. Os estudos selecionados pelos títulos tiveram seus resumos avaliados por dois revisores independentes entre si, conforme os critérios utilizados na avaliação dos títulos. As possíveis divergências também foram avaliadas por um terceiro revisor.

Figura 1 – Etapas para seleção dos estudos na revisão sistemática.



### 3.2.4.2 Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos

A avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos foi feita avaliando qualitativamente a aleatorização, o sigilo da alocação dos pacientes nos grupos em estudo, o cegamento dos participantes e profissionais envolvidos, o cegamento da análise dos dados, o tratamento de dados incompletos de desfechos e a descrição dos resultados de acordo com o protocolo do estudo. Para tanto, foi utilizada a metodologia desenvolvida pela *Cochrane Collaboration* e o *software Review Manager 5.1*<sup>8</sup>.

O processo de avaliação de risco de viés nos estudos também foi realizado por dois revisores independentes, contando com a participação de um terceiro revisor quando da ausência de consenso.

#### **3.2.4.3 Extração de dados**

Dos estudos selecionados, foram extraídos os dados de acordo com um formulário padronizado. Foram coletados dados sobre 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), resposta sorológica (perda de HBeAg e HBsAg, soroconversão HBeAg/anti-HBe e HBsAg/anti-HBs) e eventos adversos. Além desses, também foram coletados dados referentes à data e ao local de cada estudo, número de participantes em cada grupo, características dos participantes (média de idade, sexo), características do estudo (método, tempo do estudo, tempo de seguimento) e conflitos de interesses.

### **3.3 RESULTADOS**

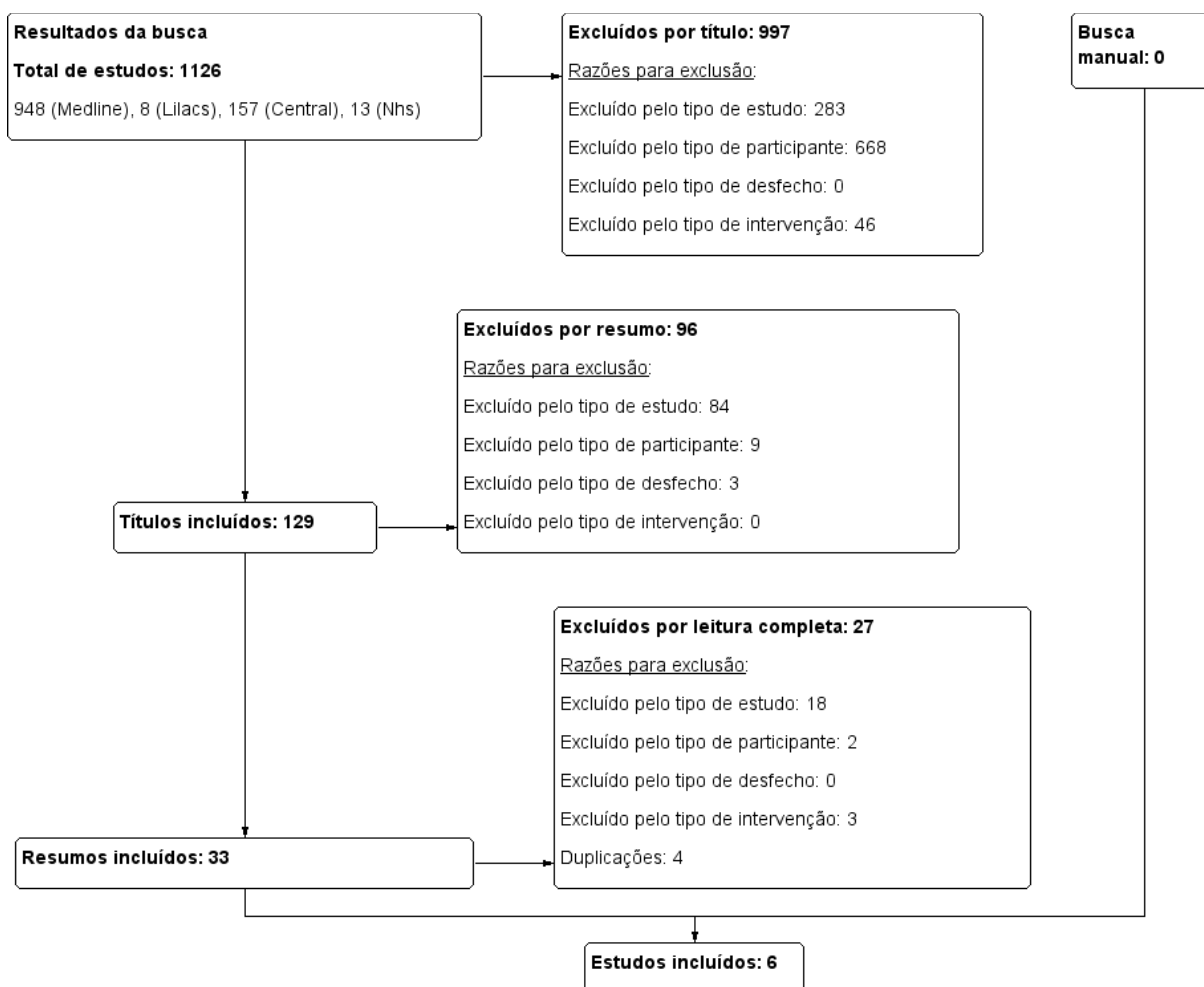
A busca identificou 1126 títulos. Desses, seis foram selecionados conforme os critérios de elegibilidade definidos (Figura 2).

Três publicações descreveram os achados referentes a um único protocolo de pesquisa, que definiu a avaliação em separado de pacientes HBeAg-positivo (estudo 103) e de pacientes HBeAg-negativo (estudo 102). Foram realizados com apoio do laboratório fabricante do medicamento referência de tenofovir e compreendem os trabalhos de Marcellin et al (2008)<sup>7</sup>, Heathcote et al (2011)<sup>9</sup> e Snow-Lampart et al (2011)<sup>10</sup>. As demais publicações obtidas foram as de van Bömmel et al (2006)<sup>11</sup>, Berg et al (2010)<sup>12</sup> e van Bömmel et al (2010)<sup>13</sup> (Tabela 1).

Três estudos compararam a eficácia entre tenofovir e adefovir dipivoxila, considerando amostras de pacientes que haviam ou não se tratado previamente com lamivudina<sup>7,9,10</sup>. Trabalho conduzido por van Bömmel et al (2006) objetivou a análise retrospectiva da eficácia de tenofovir em pacientes resistentes à lamivudina e sem sucesso de tratamento com adefovir dipivoxila<sup>11</sup>. Berg et al (2010), em ensaio clínico aleatorizado, compararam a eficácia entre a monoterapia com tenofovir e a associação entre tenofovir e emtricitabina em pacientes já

tratados com adefovir dipivoxila<sup>12</sup>. Em estudo retrospectivo, van Bömmel et al (2010) analisaram a eficácia de tenofovir em pacientes sem resposta ou com resistência a outros análogos de núcleos(t)ídeos<sup>13</sup>. Os resultados para os desfechos considerados estão descritos na tabela 2.

Figura 2 – Elegibilidade dos estudos de acordo com os critérios definidos.



Considerando níveis indetectáveis de DNA do VHB, observou-se no ensaio clínico aleatorizado de Marcellin et al (2008)<sup>7</sup> que 76% dos pacientes HBeAg-positivo e 93% dos pacientes HBeAg-negativo alcançaram o desfecho em até 48 semanas utilizando tenofovir. Em 144 semanas, de acordo com Heathcote et al (2011)<sup>9</sup>, foram 72% dos pacientes HBeAg-positivo e 87% dos HBeAg-negativo. De acordo com o estudo de van Bömmel et al (2006), 95% dos pacientes alcançaram o desfecho em até 96 semanas de tratamento<sup>11</sup>. Berg et al (2010), analisando conjuntamente pacientes HBeAg-positivo e HBeAg-negativo, observaram o desfecho em 66% dos pacientes em até 48 semanas<sup>12</sup>. Dentre os pacientes do estudo de van Bömmel et al (2010), 79% apresentaram níveis indetectáveis de DNA do VHB<sup>13</sup>.



Tabela 1 – Informações sobre os estudos selecionados que avaliam a eficácia de tenofovir no tratamento da hepatite B crônica.

| Autores                                   | Ano  | HBeAg               | N   | Tempo de seguimento | Protocolo de tratamento |
|-------------------------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|-------------------------|
| Marcellin et al (estudo 102) <sup>7</sup> | 2008 | Negativo            | 375 | 48 semanas          | TDF; ADV                |
| Marcellin et al (estudo 103) <sup>7</sup> | 2008 | Positivo            | 266 | 48 semanas          | TDF; ADV                |
| Berg et al <sup>12</sup>                  | 2010 | Positivo e negativo | 105 | 48 semanas          | TDF; TDF+FTC            |
| Snow-Lampart et al <sup>10</sup>          | 2011 | Positivo e negativo | 628 | 144 semanas         | TDF; ADV → TDF          |
| van Bömmel et al <sup>13</sup>            | 2010 | Positivo e negativo | 131 | 6-60 semanas        | TDF                     |
| van Bömmel et al <sup>11</sup>            | 2006 | Positivo e negativo | 20  | 12-96 semanas       | TDF                     |
| Heathcote et al (estudo 102) <sup>9</sup> | 2011 | Negativo            | 238 | 144 semanas         | TDF; ADV → TDF          |
| Heathcote et al (estudo 103) <sup>9</sup> | 2011 | Positivo            | 165 | 144 semanas         | TDF; ADV → TDF          |

ADV, adefovir dipivoxila; ADV → TDF, adefovir dipivoxila e posterior troca por tenofovir; FTC, emtricitabina; HBeAg, antígeno “e” do vírus da hepatite B; TDF, tenofovir.

Tabela 2 – Resultados absolutos de eficácia de tenofovir de acordo com desfecho clínico\*.

| Autores                                   | Indetecção de DNA | Resposta bioquímica | Resposta histológica | Resistência | Soroconversão HBeAg | Óbito |
|-------------------------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|-------------|---------------------|-------|
| Marcellin et al (estudo 102) <sup>7</sup> | 233/250           | 180/236             | 181/250              | 0/250       | -                   | 0/250 |
| Marcellin et al (estudo 103) <sup>7</sup> | 134/176           | 115/169             | 131/176              | 0/176       | 32/153              | 0/176 |
| Berg et al <sup>12</sup>                  | 35/53             | 9/27                | -                    | 0/18        | -                   | 0/53  |
| Snow-Lampart et al <sup>10</sup>          | -                 | -                   | -                    | 0/415       | -                   | -     |
| van Bömmel et al <sup>11</sup>            | 19/20             | 16/20               | -                    | 0/20        | -                   | 0/20  |
| van Bömmel et al <sup>13</sup>            | 103/131           | 64/96               | -                    | -           | 20/85               | 0/131 |
| Heathcote et al (estudo 102) <sup>9</sup> | 206/238           | 176/238             | -                    | 0/238       | -                   | 0/238 |
| Heathcote et al (estudo 103) <sup>9</sup> | 118/165           | 96/165              | -                    | 0/165       | 34/165              | 0/165 |

\*Pacientes com desfecho clínico/número total de pacientes.

HBeAg, antígeno “e” do vírus da hepatite B.

Com relação à resposta bioquímica em pacientes utilizando tenofovir, 68% dos pacientes HBeAg-positivo e 76% dos HBeAg-negativo normalizaram seus níveis de ALT após 48 semanas<sup>7</sup>. Após 144 semanas, as proporções foram de 58% para pacientes HBeAg-positivo e 74% para pacientes HBeAg-negativo<sup>9</sup>. Em análises sem distinção entre pacientes HBeAg-positivo ou negativo, foram observadas proporções de 80%<sup>11</sup>, 33%<sup>12</sup> e 67%<sup>13</sup>.

A resposta histológica foi avaliada apenas no estudo de Marcellin et al (2008)<sup>7</sup>. Considerada como desfecho composto entre redução de necroinflamação e estagnação de fibrose, 74% dos pacientes HBeAg-positivo alcançaram a resposta. Em pacientes HBeAg-negativo, a proporção foi de 72%<sup>7</sup>.

Dentre os pacientes HBeAg-positivo, a proporção de soroconversão HBeAg encontrada nos estudos foi de 21% em 48 semanas<sup>7</sup>, 21% em 144 semanas<sup>9</sup> e 24% até sessenta semanas<sup>13</sup>.

Dentre os estudos que avaliaram resistência viral ao tenofovir, observou-se que nenhum caso de resistência foi associado ao uso de tenofovir<sup>7,9,10,11,12</sup>. Em nenhum dos seis estudos observaram-se óbitos relacionados ao uso de tenofovir.

Em relação à segurança do tratamento, Marcellin et al (2008) observaram diferença significativa na frequência de náusea. Considerando os pacientes dos estudos 102 e 103, foram observados quarenta casos no grupo tenofovir (9%) e seis casos no grupo adefovir dipivoxila (3%). Os casos de náusea foram leves, exceto um caso em que ocorreu náusea moderada. Em ambos os estudos, a proporção de eventos adversos graves foi similar entre os grupos e poucos foram considerados relacionados às drogas em estudo. Foram dez casos de elevação abrupta dos níveis de ALT (seis com o uso de tenofovir e quatro com adefovir dipivoxila), um de trombocitopenia (com o uso de tenofovir) e um de miopatia tóxica (com o uso de adefovir dipivoxila). O único evento adverso grave relatado em mais que um paciente foi o carcinoma hepatocelular, mas o estudo não indicou a proporção desse evento nos grupos. Nenhum óbito ocorreu durante os estudos. No estudo 102, cinco pacientes descontinuaram o tratamento com o tenofovir devido a anorexia, neoplasia na bexiga, fadiga, carcinoma cervical ou sensação de calor. No estudo 103, nenhum paciente descontinuou o tratamento com o tenofovir devido a eventos adversos. A frequência de picos de ALT foram similares em ambos os grupos nos dois estudos, sendo os picos de ALT nível 4 considerados relacionados à perda de HBeAg ou à soroconversão em 63% dos pacientes. Não ocorreu comprometimento da função renal ou disfunção renal tubular, nem aumento do nível sérico de creatinina em nenhum paciente que recebeu tenofovir. No estudo 103, um paciente que recebeu adefovir dipivoxila apresentou aumento do nível sérico de creatinina<sup>7</sup>.

Heathcote et al (2010) relataram eventos adversos como dor abdominal, nasofaringites, cefaléia e gripes ocorreram em mais de 5% dos pacientes até 144 semanas de tratamento. Fraturas não ocorreram de forma freqüente e nenhuma foi considerada associada às drogas em estudo. Carcinoma hepatocelular foi diagnosticado em menos de 1% dos pacientes. Três pacientes morreram de causas consideradas não associadas ao uso do tenofovir. Episódios de danos renais foram resolvidos depois de redução da dose a cada dois dias, tornando possível que os pacientes permanecessem no estudo até a semana 144. Picos de ALT não ocorrem de

forma frequente durante o estudo, sendo três associados com a troca de terapia e à ocorrência de aumento dos níveis de VHB. Nenhum pico de ALT resultou em cirrose descompensada. Eventos adversos graves foram observados em 8,4% dos pacientes do estudo, sendo 1% relacionado ao uso do tenofovir. Carcinoma hepatocelular, aumento do nível sérico de creatinina, fadiga, tontura, distúrbio de atenção e choque séptico levaram a descontinuação do tratamento com tenofovir<sup>9</sup>.

Berg et al (2010) relataram não haver diferença significativa entre os grupos com relação à classificação dos eventos adversos quando agrupados em escalas de gravidade. A maior parte dos eventos adversos, no grupo de pacientes que utilizou tenofovir e no que utilizou associação entre tenofovir e emtricitabina, compreende casos de nasofaringite (23% e 17%, respectivamente), cefaléia (19% e 15%, respectivamente) e fadiga (11% e 13%, respectivamente). A única diferença estatística entre os grupos foi em relação à incidência de dor abdominal, sendo de 2% no grupo que utilizou tenofovir e de 13% no grupo que utilizou tenofovir e emtricitabina. Eventos adversos graves foram relatados, mas apenas o aumento de ALT em um paciente foi considerado relacionado às drogas em estudo. Nenhum evento adverso grave ocorreu em mais de um paciente e nenhum paciente apresentou sinais de cirrose descompensada. Não houve nenhum relato de óbito ou descontinuidade de tratamento devido aos eventos adversos<sup>12</sup>.

Estudo conduzido por van Bömmel et al (2010) relata a segurança de forma menos detalhada. Em sua conclusão, aponta que o tratamento com tenofovir é bem tolerável e que nenhum evento adverso clinicamente significativo foi relatado. Declara, também, que não houve nenhum aumento significativo do nível de creatinina, nem picos de ALT durante o tratamento com tenofovir<sup>13</sup>.

Considerando a avaliação do risco de viés dos dois ensaios clínicos incluídos na revisão (agrupados na mesma análise os estudos de Marcellin et al (2008), Heathcote et al (2011) e Snow-Lampart (2011), por pertencerem ao mesmo protocolo de estudo), percebe-se que ambos procederam adequadamente na geração das sequências de aleatorização, no sigilo da alocação entre os grupos e no cegamento de pacientes e profissionais envolvidos no cuidado. O estudo de Berg et al (2010) apresentou perda de pacientes superior a 20% e não relatou a proporção de pacientes que atingiram níveis de DNA viral menores que 169 cópias/mL, conforme determinado no protocolo do estudo. Além disso, as informações foram

insuficientes para determinar se a análise dos dados foi realizada de forma cega. Considerando o protocolo dos estudos de Marcellin et al (2008), Heathcote et al (2011) e Snow-Lampart et al (2011), o cegamento dos dados foi quebrado no momento da análise estatística, que foi realizada pelo próprio laboratório fabricante do tenofovir (Figura 3).

Figura 3 – Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos.

|                          | Geração da sequência de aleatorização | Sigilo da alocação | Cegamento de pacientes e profissionais da saúde | Cegamento da análise dos dados | Dados de desfechos incompletos | Relato seletivo de desfechos |
|--------------------------|---------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Berg (2010)              | +                                     | +                  | +                                               | ?                              | ●                              | ●                            |
| Estudos 102 e 103 (2008) | +                                     | +                  | +                                               | ●                              | +                              | +                            |

Em todos os seis estudos existem autores com potenciais conflitos de interesses, devido à associação com o laboratório fabricante do medicamento referência do tenofovir. Há autores que são funcionários do laboratório, outros prestam consultoria a ele. Todos os estudos foram apoiados por financiamento do laboratório.

### 3.4 DISCUSSÃO

Pacientes adultos cronicamente infectados pelo VHB e sem coinfeção por HIV alcançaram importantes desfechos clínicos por meio do tratamento com tenofovir, com perfil de segurança aceitável. Porém, poucos são os estudos publicados para consolidar a evidência destes resultados.

Dentre os seis estudos considerados, dois relatam resultados de ensaios clínicos aleatorizados. Um deles compara a monoterapia com tenofovir em relação à associação entre tenofovir e emtricitabina<sup>12</sup>. O outro proporciona a comparação entre tenofovir e adefovir dipivoxila<sup>7</sup>.

Como continuação desse estudo, os pacientes em uso de adefovir dipivoxila trocaram sua medicação por tenofovir e foram acompanhados por mais dois anos em estudo aberto. Este acompanhamento foi relatado por dois trabalhos, sendo que um avaliou exclusivamente a resistência viral ao medicamento<sup>9,10</sup>. Dois estudos tratam de análise retrospectiva dos resultados do tratamento com tenofovir após a falha com outros análogos de núcleos(t)ídeos.

Tenofovir em monoterapia não mostrou diferença significativa para nenhum desfecho clínico (indeteção de DNA do VHB, a resposta bioquímica e a resistência) quando comparado à associação com emtricitabina<sup>12</sup>.

Na comparação com adefovir dipivoxila, tenofovir apresentou melhores resultados para desfecho combinado entre a indeteção de DNA do VHB, redução de necroinflamação e estagnação de fibrose. Seus resultados também foram melhores em relação à indeteção dos níveis de DNA do VHB. Não foi demonstrada superioridade significativa para a redução de necroinflamação, estagnação de fibrose, normalização dos níveis de ALT ou soroconversão HBeAg<sup>7</sup>. O prosseguimento do estudo, substituindo adefovir dipivoxila por tenofovir, avaliou que após 144 semanas de tratamento os desfechos se tornaram semelhantes entre os grupos<sup>9</sup>. Não foi observada resistência viral associada ao tenofovir<sup>10</sup>.

Os estudos retrospectivos demonstraram que tenofovir proporciona melhores resultados clínicos quando utilizado em pacientes com falha de tratamento com outros análogos de núcleos(t)ídeos. Em um deles, foram avaliadas a indeteção de DNA do VHB, a resposta bioquímica e a resistência<sup>11</sup>. Em outro, avaliaram-se a indeteção de DNA do VHB, a resposta bioquímica e a soroconversão HBeAg<sup>13</sup>.

Considerando os dados de segurança dos tratamentos, casos de náusea e picos de ALT devem ser monitorados em pacientes utilizando tenofovir. Outros eventos adversos não foram considerados significativos, apesar de responsáveis pela descontinuação do tratamento em alguns pacientes. Casos de carcinoma hepatocelular devem ser avaliados, pois se trata de uma complicação da HBC.

Nos estudos em que se comparou a eficácia de tenofovir em relação ao adefovir dipivoxila, a avaliação dos resultados foi realizada após a quebra do cegamento dos dados. Além disso, a análise estatística foi realizada pelo laboratório patrocinador do estudo, fabricante do

medicamento tenofovir. Considerando a comparação da eficácia de tenofovir monoterapia em relação à associação de tenofovir a emtricitabina, o protocolo previa como desfecho primário a avaliação da proporção de pacientes que atingissem níveis de DNA viral abaixo de 169 cópias/mL. Este é o limite de detecção do método utilizado para detecção e quantificação do VHB. Em vez disso, houve apenas o relato da proporção de pacientes que atingiram níveis de DNA do VHB inferiores a 400 cópias/mL. Assim, não se sabe qual a proporção de pacientes que atingiram níveis indetectáveis do VHB, considerado o mais importante desfecho do tratamento. Outro fator importante para se considerar na interpretação do resultado desse estudo foi a perda de mais de 20% dos pacientes, sem demonstração do impacto sobre o resultado final.

De acordo com revisão sistemática conduzida por Almeida et al (2010), entecavir proporciona melhores resultados para níveis indetectáveis de DNA do VHB, redução dos níveis de ALT e respostas histológicas quando comparado à lamivudina. Quando comparado a adefovir dipivoxila, são observados melhores resultados com o uso de entecavir em relação à redução dos níveis de DNA do VHB e à normalização dos níveis de ALT<sup>14</sup>.

Considerando resultados de ensaios clínicos isolados, em pacientes HBeAg-positivo, tenofovir apresenta melhores resultados para níveis indetectáveis de DNA do VHB (74%) em relação a entecavir (67%), telbivudina (60%), lamivudina (39%) e adefovir dipivoxila (21%). Para soroconversão HBeAg, foram observados resultados semelhantes para telbivudina (23%), lamivudina (22%), entecavir (21%) e tenofovir (21%). Em pacientes HBeAg-negativo, o uso de tenofovir proporcionou níveis indetectáveis de DNA do VHB em 91% dos pacientes. Para os demais análogos, o desfecho foi observado em 90%, 88%, 72% e 51%, respectivamente, para entecavir, telbivudina, lamivudina e adefovir dipivoxila<sup>2</sup>. A avaliação comparativa destes resultados deve ser feita com cautela, pois são originados de ensaios clínicos com distintas padronizações dos desfechos.

São poucas as comparações entre tenofovir e outros análogos de núcleos(t)ídeos realizadas por ensaios clínicos. Não foram encontrados estudos que comparam clinicamente tenofovir a entecavir, lamivudina ou telbivudina.

Metanálise dos estudos não foi possível devido à heterogeneidade clínica e metodológica entre eles<sup>8</sup>. Não houve mais que um estudo estabelecendo o mesmo comparador ao tenofovir e analisando desfechos semelhantes.

Revisão sistemática conduzida por Zhao et al (2011) comparou a eficácia entre tenofovir e adefovir dipivoxila utilizando metanálise e risco relativo como medida de efeito. Com relação aos níveis indetectáveis de DNA do VHB, observou-se superioridade significativa com o uso de tenofovir, alcançando risco relativo de 2,59 (1.01-6,67) em relação ao adefovir dipivoxila. Para a normalização dos níveis de ALT e soroconversão HBeAg os resultados não demonstraram diferença significativa entre os dois medicamentos. No entanto, os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade clínica (pacientes coinfetados por HIV, pacientes resistentes a lamivudina e pacientes virgens de tratamento) e metodológica (ensaios clínicos aleatorizados, estudos abertos e estudos retrospectivos)<sup>15</sup>. Dessa forma, os resultados devem ser analisados com cautela.

Apesar da escassez de estudos que avaliam o tratamento com tenofovir, os resultados clínicos disponíveis apontam para elevada eficácia do tratamento da HBC e baixas taxas de resistência. Diante desse cenário, é recomendável a utilização de tenofovir para o tratamento de adultos cronicamente infectados por VHB sem coinfeção por HIV. São necessários mais estudos para fortalecer a evidência de eficácia e segurança desse medicamento, bem como reduzir o risco de viés.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):507-39.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009 Feb;50(2):227-42. Epub 2008 Oct 29.
3. Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M, Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009 Oct;51(4):640-6. Epub 2009 May 20.
4. 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.
5. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2003 Nov;38(5):1075-86.
6. Shamliyan TA, MacDonald R, Shaikat A, Taylor BC, Yuan JM, Johnson JR, et al. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med*. 2009 Jan 20;150(2):111-24. Epub 2009 Jan 5.
7. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2442-55.
8. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
9. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):132-43. Epub 2010 Oct 16.
10. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):763-73.
11. van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, Spengler U, Hüppe D, Möller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):318-25.
12. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1207-17. Epub 2010 Jun 20.
13. van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):73-80.



14. Almeida AM, Ribeiro AQ, Pádua CA, Brandão CM, Andrade EI, Cherchiglia ML, et al. Eficácia do adefovir dipivoxil, entecavir e telbivudina para o tratamento da hepatite crônica B: revisão sistemática. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010 Jul-Aug;43(4):440-51.
15. Zhao SS, Tang LH, Dai XH, Wang W, Zhou RR, Chen LZ, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir and adefovir in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Virology*. 2011 Mar 9;8:111.

## 4 ARTIGO 2 – ANTIVIRAIS INCORPORADOS NO BRASIL PARA HEPATITE B CRÔNICA: ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

### 4.1 INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica (HBC) é uma doença de alta prevalência, sendo estimados 350 milhões de casos em todo mundo<sup>1</sup>. De acordo com dados desse sistema para o período entre 1999 e 2010, foram confirmados 104.454 casos da doença no país. Somente em 2009 foram 14.468 casos confirmados, proporcionando taxa de detecção de 7,6 a cada 100.000 habitantes<sup>2</sup>. Pacientes com HBC podem desenvolver doença hepática progressiva, que pode resultar em cirrose e carcinoma hepatocelular. Estes estágios da doença estão associados a risco aumentado de morbidade e mortalidade, além de implicarem consideráveis gastos em saúde<sup>3</sup>.

A HBC é causada pelo vírus da hepatite B (VHB) e o diagnóstico é confirmado se um paciente apresentar antígeno de superfície da hepatite B viral (HBsAg) por pelo menos seis meses, bem como o aumento das enzimas hepáticas e achados histológicos. Estes pacientes podem ser subdivididos, com base na presença do antígeno “e” da hepatite B (HBeAg) no soro, em HBeAg-positivo ou HBeAg-negativo. Estes grupos diferem em relação à história natural e resposta à terapia antiviral, sendo que pacientes HBeAg-negativo são frequentemente associados a piores prognóstico e resposta ao tratamento<sup>4</sup>. O tratamento da HBC objetiva atingir supressão sustentada da replicação do VHB, a remissão de doença hepática, evitar o desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular. Em pacientes HBeAg-positivo, a soroconversão durável de HBeAg para anti-HBe é um importante marcador, associado a melhores prognósticos<sup>5</sup>.

No Brasil, até 2009, interferon e lamivudina eram os únicos tratamentos padronizados para HBC no Sistema Único de Saúde (SUS). Os medicamentos adefovir dipivoxila, entecavir, interferon peguilado e tenofovir foram, então, incorporados às diretrizes terapêuticas dessa doença. Estabeleceram-se como primeira escolha de tratamento o interferon para os pacientes HBeAg-positivo e o tenofovir para os HBeAg-negativo<sup>6</sup>. Estes seis medicamentos fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e são

disponibilizados aos cidadãos por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde<sup>7</sup>.

Os gastos com financiamento de medicamentos do CEAF têm demonstrado tendência ininterrupta de crescimento no SUS, variando de R\$685 milhões em 2000 (R\$4,01 per capita) para R\$1,41 bilhões em 2007 (R\$7,40 per capita)<sup>8</sup>. Esta situação gera a necessidade de racionalização e otimização dos recursos financeiros destinados à saúde.

São escassas as evidências enfocando a utilização de tenofovir para o contexto brasileiro. Para reiterar ou rejeitar as opções estabelecidas nas diretrizes terapêuticas, torna-se importante a realização de estudos que possam contribuir para uma melhor compreensão do impacto econômico e dos resultados obtidos para a saúde pública. Este estudo teve como objetivo a realização de avaliação de custo-efetividade, comparando adefovir dipivoxila (ADV), entecavir (ETV), tenofovir (TDF) e lamivudina (LAM) para o tratamento de HBC em pacientes adultos, virgens de tratamento, HBeAg-positivo ou HBeAg-negativo, com elevados níveis de alanina aminotransferase, sem evidências de cirrose e sem co-infecção por HIV.

## 4.2 MÉTODOS

Por meio de modelo de Markov<sup>9</sup>, utilizando o programa TreeAge Pro Suíte 2009 (TreeAge Software, Inc), constituiu-se uma coorte hipotética para pacientes HBeAg positivo e outra para pacientes HBeAg negativo. Ambas compreenderam quatro grupos, cada um relativo ao uso de adefovir dipivoxil, entecavir, lamivudina ou tenofovir. O modelo compreendeu um horizonte temporal de quarenta anos. Como medida de efetividade, consideraram-se os anos de vida ganhos (AVG) por paciente tratado. Somente custos diretos foram considerados, sendo estes expressos em moeda brasileira (R\$). A perspectiva adotada foi a do SUS.

O modelo foi composto por sete estados de transição, mutuamente exclusivos, que corresponderam aos seis estágios possíveis decorrentes da doença (HBC sem complicações, eficácia do tratamento, cirrose compensada, cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular e óbito) e a resistência do VHB ao respectivo medicamento. Para pacientes HBeAg positivo, considerou-se a soroconversão HBeAg/Anti-HBe como desfecho de eficácia. Para pacientes

HBeAg negativo, o desfecho analisado foi a detecção de DNA do VHB no soro (<400 cópias/mL).

Cada ciclo do modelo correspondeu a um ano de tratamento. No primeiro ciclo do modelo, a população foi composta por indivíduos com HBC, sem complicações da doença ou resistência ao medicamento. A transição do primeiro para o segundo ciclo, e sucessivamente, ocorreu de acordo com as probabilidades de transição entre cada estado. Para pacientes que apresentaram resistência viral ao tratamento inicial, foi modelado tratamento de resgate representando a inserção de outro análogo de nucleos(t)ídeo à terapia. As probabilidades de transição foram compostas por dados de progressão da doença (Tabela 3) e de eficácia dos medicamentos (Tabela 4) obtidos, respectivamente, de estudos clínicos aleatorizados e de estudos sobre a história natural da HBC.

Tabela 3 – Taxas anuais de progressão da doença.

| Taxa de progressão anual        | Taxa anual (%) | Referências    |
|---------------------------------|----------------|----------------|
| HBC para CC (HBeAg-positivo)    | 6,00           | 10, 11, 12     |
| HBC para CC (HBeAg-negativo)    | 9,00           | 5              |
| Soroconversão HBeAg para CC     | 1,00           | 13             |
| Resposta combinada para CC      | 1,30           | 12             |
| CC para CD                      | 5,00           | 13             |
| HCB para CHC                    | 0,50           | 14, 15         |
| CC para CHC                     | 2,50           | 13, 14, 15, 16 |
| CD para CHC                     | 2,50           | 13             |
| HCB para morte                  | 0,35           | 17             |
| CC para morte                   | 5,00           | 18, 19         |
| CD para morte                   | 39,00          | 13, 14         |
| CHC para morte (HBeAg-positivo) | 56,00          | 14             |
| CHC para morte (HBeAg-negativo) | 37,20          | 20             |

CC, cirrose compensada; CD, cirrose descompensada; CHC, carcinoma hepatocelular; HBC, hepatite B crônica.

A modelagem foi realizada considerando algumas premissas, a saber: pacientes sem resposta ao tratamento continuam recebendo a medicação por todo o período da coorte caso não desenvolvam resistência; tratamento de resgate foi inserido aos pacientes que desenvolveram resistência aos tratamentos iniciais; não se considerou surgimento de resistência ao tratamento de resgate; pacientes em diferentes estágios da doença seguiram a história natural da HBC.

Os valores monetários das terapias medicamentosas consideradas no estudo foram os determinados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) para o ano

2011, considerando os preços de fábrica (PF) sem ICMS, já descontado o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) de 24,38%<sup>21</sup>.

Tabela 4 – Probabilidades anuais relacionadas aos tratamentos utilizados no modelo.

| Estratégia de tratamento        | HBeAg-positivo    |                           | HBeAg-negativo    |                             |
|---------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------------|
|                                 | Probabilidade (%) | Referência                | Probabilidade (%) | Referência                  |
| <b>Adefovir</b>                 |                   |                           |                   |                             |
| Resposta, ano 1                 | 12                | 22                        | 51                | 27                          |
| Resposta, ano 2-4               | 13                | Assumido igual para todos | 15                | 27, 28                      |
| Resistência, ano 1              | 0                 | 5                         | 0                 | 5                           |
| Resistência, ano 2              | 3                 | 5                         | 3                 | 5                           |
| Resistência, ano 3              | 11                | 5                         | 11                | 5                           |
| Resistência, ano 4              | 18                | 5                         | 18                | 5                           |
| Resistência, ano 5              | 29                | 5                         | 29                | 5                           |
| <b>Entecavir</b>                |                   |                           |                   |                             |
| Resposta, ano 1                 | 21                | 23                        | 90                | 29                          |
| Resposta, ano 2-4               | 13                | Assumido igual para todos | 42                | 29                          |
| Resistência, ano 1              | 0,2               | 5                         | 0,2               | 5                           |
| Resistência, ano 2              | 0,5               | 5                         | 0,5               | 5                           |
| Resistência, ano 3              | 1,2               | 5                         | 1,2               | 5                           |
| Resistência, ano 4              | 1,2               | 5                         | 1,2               | 5                           |
| Resistência, ano 5              | 1,2               | 5                         | 1,2               | 5                           |
| <b>Lamivudina</b>               |                   |                           |                   |                             |
| Resposta, ano 1                 | 19                | 24                        | 73                | 29                          |
| Resposta, ano 2-4               | 13                | Assumido igual para todos | 29                | 29                          |
| Resistência, ano 1              | 24                | 5                         | 24                | 5                           |
| Resistência, ano 2              | 38                | 5                         | 38                | 5                           |
| Resistência, ano 3              | 49                | 5                         | 49                | 5                           |
| Resistência, ano 4              | 67                | 5                         | 67                | 5                           |
| Resistência, ano 5              | 70                | 5                         | 70                | 5                           |
| <b>Tenofovir</b>                |                   |                           |                   |                             |
| Resposta, ano 1                 | 21                | 25                        | 93                | 25                          |
| Resposta, ano 2-4               | 13                | Assumido igual para todos | 42                | Assumido igual ao entecavir |
| Resistência, ano 1              | 0                 | 5                         | 0                 | 5                           |
| Resistência, ano 2              | 0                 | Assumido igual ao ano 1   | 0                 | Assumido igual ao ano 1     |
| Resistência, ano 3              | 0                 | Assumido igual ao ano 1   | 0                 | Assumido igual ao ano 1     |
| Resistência, ano 4              | 0                 | Assumido igual ao ano 1   | 0                 | Assumido igual ao ano 1     |
| Resistência, ano 5              | 0                 | Assumido igual ao ano 1   | 0                 | Assumido igual ao ano 1     |
| <b>Durabilidade da resposta</b> |                   |                           |                   |                             |
| Tratamento inicial              | 80                | Assumido igual para todos | 10                | 29, 30; 31                  |
| <b>Tratamento resgate</b>       |                   |                           |                   |                             |
| Resposta, ano 2                 | 8                 | 26                        | 52                | 32                          |

Os gastos anuais por paciente, de acordo com os estágios da doença, foram obtidos de um estudo que avaliou os custos diretos da HBC em 2005, no Brasil<sup>33</sup>. Os valores foram corrigidos pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo – IPCA para o ano de 2011. Estes custos incluíram: honorários médicos, exames laboratoriais, procedimentos diagnósticos e terapêuticos, internações hospitalares e gastos com medicamentos não antivirais. Os valores estimados foram extraídos predominantemente a partir de tabelas de pagamento do SUS.

Em avaliações econômicas de tecnologias em saúde, é recomendado o uso de uma taxa de desconto no custo e na efetividade. Considerando que frequentemente existe uma diferença no tempo entre o investimento de recursos do serviço de saúde e o benefício em saúde a ele associado, foi utilizada a taxa arbitrária de 5% para custos e efeitos, recomendada pelo Ministério da Saúde, quando o universo temporal de análise for superior a um ano<sup>34</sup>. Também foram realizadas análises considerando descontos de 0% e 10% para custos e efeitos, de forma a avaliar em que extensão a seleção arbitrária da taxa afeta a conclusão do estudo<sup>35</sup>.

Ao final da coorte hipotética foram obtidos, por tratamento, dados sobre a expectativa média de vida dos pacientes e a proporção dos pacientes em cada estágio da doença. Calcularam-se as médias de custo e efetividade, de acordo com a intervenção. Para cada intervenção, foi calculada a razão custo-efetividade (RCE), que determina o valor médio gasto para cada AVG. Para a comparação entre as alternativas, calculou-se a razão custo-efetividade incremental (RCEI), que é a razão entre as diferenças de custo médio de duas alternativas terapêuticas e as respectivas diferenças de AVG. A RCEI representa, em relação a uma alternativa de RCE menor, o incremento de recursos financeiros necessário para a obtenção de um AVG adicional. Uma intervenção foi considerada custo-efetiva se o valor de RCEI foi inferior a R\$57.048,00, equivalente ao triplo do Produto Interno Bruto (PIB) per capita brasileiro, adaptado conforme orientação da Organização Mundial de Saúde – OMS<sup>36</sup>.

Conduziu-se análise de sensibilidade univariada para a avaliação das incertezas do modelo e dos valores assumidos devido a escassez de dados na literatura. Para tal, as probabilidades de transição e os custos foram variados entre 10% menos e 10% mais.

Este estudo foi realizado por meio de apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

### 4.3 RESULTADOS

Ao final da coorte, os tratamentos iniciados com ETV e TDF apresentaram maiores proporções de pacientes com desfecho de eficácia. Respectivamente, 44,0% e 44,3% dos pacientes HBeAg-positivo obtiveram soroconversão HBeAg. Para os pacientes HBeAg-negativo, 17,7% do grupo tratado inicialmente com ETV e 18,3% dos inicialmente tratados com TDF tiveram níveis indetectáveis de DNA do VHB (Tabela 5).

Tabela 5 – Proporções de pacientes em cada estado da doença ao final da coorte, de acordo com tratamento.

| Tratamento     | Proporção |               |             |       |       |       |       |
|----------------|-----------|---------------|-------------|-------|-------|-------|-------|
|                | Resposta* | Sem alteração | Resistência | CC    | CD    | CHC   | Óbito |
| HBeAg-positivo |           |               |             |       |       |       |       |
| ADV            | 0,314     | <0,000        | 0,023       | 0,050 | 0,007 | 0,003 | 0,604 |
| ETV            | 0,440     | <0,000        | 0,001       | 0,043 | 0,005 | 0,002 | 0,508 |
| LAM            | 0,240     | <0,000        | 0,034       | 0,052 | 0,007 | 0,003 | 0,663 |
| TDF            | 0,443     | <0,000        | 0,000       | 0,043 | 0,005 | 0,002 | 0,506 |
| HBeAg-negativo |           |               |             |       |       |       |       |
| ADV            | 0,094     | <0,000        | 0,012       | 0,037 | 0,005 | 0,004 | 0,847 |
| ETV            | 0,180     | 0,006         | <0,000      | 0,036 | 0,005 | 0,004 | 0,768 |
| LAM            | 0,110     | <0,000        | 0,013       | 0,037 | 0,005 | 0,004 | 0,831 |
| TDF            | 0,183     | 0,007         | 0,000       | 0,036 | 0,005 | 0,003 | 0,766 |

\*Em pacientes HBeAg-positivo, resposta foi definida como soroconversão HBeAg. Em pacientes HBeAg-negativo, resposta foi definida como níveis indetectáveis de DNA do vírus da hepatite B.

ADV, adefovir; CC, cirrose compensada; CD, cirrose descompensada; CHC, carcinoma hepatocelular; ETV, entecavir; LAM, lamivudina; TDF, tenofovir.

Os mesmos tratamentos foram mais protetores em relação às complicações da doença. Para o grupo inicialmente tratado com ETV, 44,1% dos pacientes HBeAg-positivo e 18,2% dos HBeAg-negativo não evoluíram para CC, CD, CHC, óbito ou resistência viral ao tratamento. Considerando o grupo inicialmente tratado com TDF, 44,4% dos pacientes HBeAg-positivo e 19,0% dos HBeAg-negativo não evoluíram para tais complicações.

O tratamento com ADV proporcionou os maiores custos e os piores resultados. Essa alternativa foi, portanto, dominada pelas demais estratégias. Considerando desconto de 5% nos custos e efeitos, para pacientes HBeAg-positivo o tratamento com LAM também foi dominado por ETV e TDF. Nesses pacientes, observou-se menor RCE para ETV

(R\$4.010,84/AVG) em relação ao TDF (R\$4.140,57/AVG). A RCEI de TDF em relação ao ETV (R\$162.735,04/AVG) foi maior que o triplo do PIB per capita brasileiro. Para pacientes HBeAg-negativo, o tratamento com LAM proporcionou o menor RCE (R\$6.205,08/AVG) seguido de ETV (R\$6.532,04/AVG) e TDF (R\$6.651,64/AVG). A RCEI de ETV em relação à LAM (R\$18.065,14/AVG) foi menor que o PIB per capita do Brasil. Comparado ao ETV, TDF apresentou RCEI de R\$71.956,13 por AVG, que é maior que o limiar sugerido pela OMS (Tabela 6).

Tabela 6 – Resultados de custo-efetividade considerando desconto de 5% nos custos e efeitos.

| Tratamento*    | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$)† | Efetividade (AVG) | Efetividade incremental (AVG)† | RCE (R\$/AVG) | RCEI (R\$/AVG)† |
|----------------|-------------|--------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------|-----------------|
| HBeAg-positivo |             |                          |                   |                                |               |                 |
| ETV            | 57.401,84   |                          | 14,31             |                                | 4.010,84      |                 |
| TDF            | 59.307,01   | 1.905,17                 | 14,32             | 0,01                           | 4.140,57      | 162.735,04      |
| LAM            | 66.937,69   | 7.630,69                 | 13,59             | -0,74                          | 4.927,27      | (Dominado)      |
| ADV            | 80.484,43   | 21.177,42                | 13,85             | -0,47                          | 5.811,16      | (Dominado)      |
| HBeAg-negativo |             |                          |                   |                                |               |                 |
| LAM            | 74.900,36   |                          | 12,07             |                                | 6.205,08      |                 |
| ETV            | 81.082,47   | 4.915,76                 | 12,42             | 0,35                           | 6.426,71      | 14.101,05       |
| TDF            | 82.718,16   | 2.902,05                 | 12,44             | 0,02                           | 6.651,64      | 177.658,84      |
| ADV            | 103.608,92  | 20.890,76                | 11,92             | -0,52                          | 8.693,69      | (Dominado)      |

\*Tratamentos listados em ordem crescente de custo, de acordo com o subtipo da doença.

†Valores em relação ao medicamento não dominado com custo mais próximo.

ADV, adefovir; AVG, anos de vida ganhos; ETV, entecavir; LAM, lamivudina; RCE, razão custo-efetividade; RCEI, razão custo-efetividade incremental.

Analisando cenário sem aplicação de descontos, para pacientes HBeAg-positivo a RCE de ETV (R\$3.141,17/AVG) foi menor em relação a do TDF (R\$3.219,87/AVG). A RCEI de TDF em relação ao ETV foi de R\$52.966,58 por AVG. Para pacientes HBeAg-negativo, o tratamento com LAM foi dominado por ETV e TDF. A RCE de ETV (R\$5.894,36/AVG) foi menor em relação a do TDF (R\$6.079,00/AVG). A RCEI de TDF em relação ao ETV foi de R\$81.081,06 por AVG.

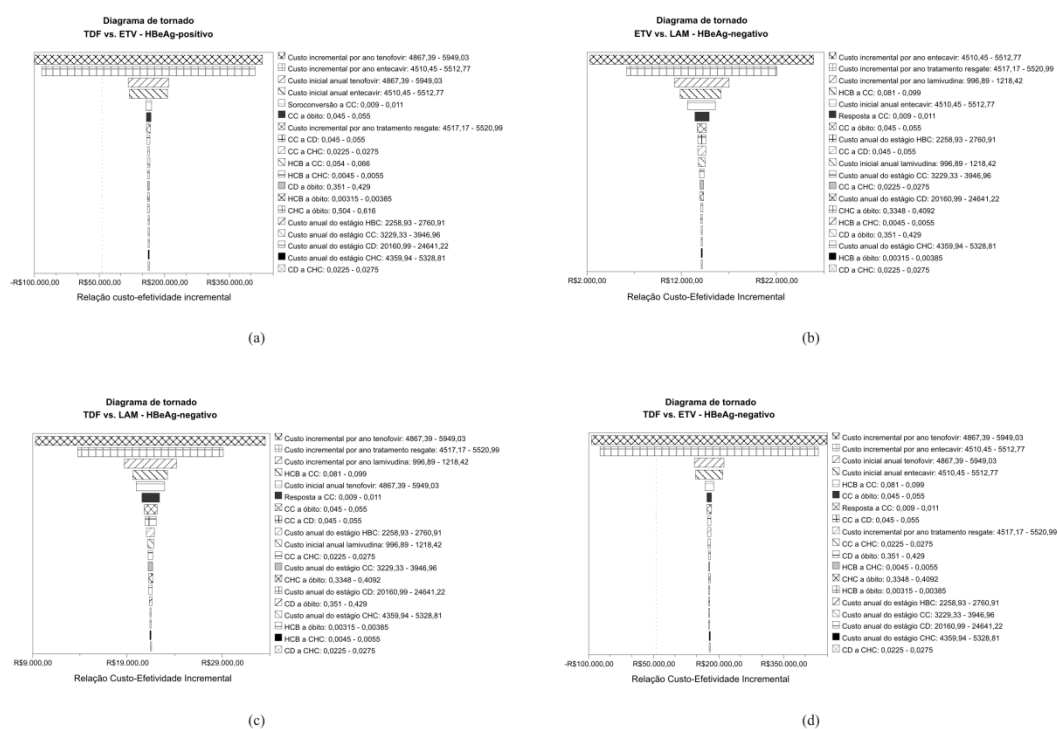
Considerando cenário com desconto de 10% nos custos e efeitos, para pacientes HBeAg-positivo a RCE foi de R\$4.665,08/AVG e R\$4.838,21/AVG para ETV e TDF, respectivamente. A RCEI de TDF em relação ao ETV foi de R\$433.119,83 por AVG. Para pacientes HBeAg-negativo, a menor RCE foi para o tratamento com LAM (R\$5.999,10/AVG) seguido de ETV (R\$6.701,40/AVG) e TDF (R\$6.953,76/AVG). A RCEI



de ETV em relação a LAM foi de R\$55.668,84 por AVG. Considerando TDF em relação ao ETV, a RCEI foi de R\$354.997,16 por AVG.

De acordo com a análise de sensibilidade, para pacientes HBeAg-positivo a variação dos custos dos antivirais ao longo da coorte pode tornar a RCEI menor que o limiar sugerido pela OMS. Para pacientes HBeAg-negativo, a variação dos custos dos antivirais, tanto no primeiro ano quanto nos subsequentes, também pode tornar menor que o triplo do PIB per capita brasileiro a RCEI de TDF em relação ao ETV. A alteração das variáveis consideradas no modelo para pacientes HBeAg-negativo não faz com que a RCEI de ETV em relação à LAM seja maior que três vezes o PIB per capita do Brasil (Figura 4).

Figura 4 – Análise de sensibilidade univariada entre as estratégias de tratamento não dominadas.



(a) TDF versus ETV, HBeAg-positivo. (b) ETV versus LAM, HBeAg-negativo. (c) TDF versus LAM, HBeAg-negativo. (d) TDF versus ETV, HBeAg-negativo.

CC, cirrose compensada; CD, cirrose descompensada; CHC, carcinoma hepatocelular; ETV, entecavir; HCB, hepatite B crônica sem complicações; LAM, lamivudina; TDF, tenofovir.

## 4.4 DISCUSSÃO

Considerando as evidências clínicas utilizadas e o custo definido pela CMED para os análogos de núcleos(t)ídeos, iniciar o tratamento com ETV é a alternativa mais custo-efetiva para o tratamento da HBC em pacientes HBeAg-positivo e é custo-efetiva, comparado à LAM, para pacientes HBeAg-negativo.

Em pacientes HBeAg-positivo, iniciar o tratamento com LAM proporciona maiores custos e menores valores de AVG em relação a ETV e TDF, caracterizando-se uma alternativa dominada. Para ambos os subtipos da doença, iniciar o tratamento com ADV também é uma alternativa dominada por ETV e TDF. Essas alternativas dominadas não são recomendadas para iniciar o tratamento.

A RCE de ETV foi a menor em relação às dos demais tratamentos para pacientes HBeAg-positivo, definindo um custo de R\$4.010,84 para cada AVG. Considerando o tratamento com TDF, seria necessário um investimento incremental de R\$162.735,04 por AVG adicional. Apesar de este valor ser maior que o limiar estabelecido pela OMS, a análise de sensibilidade indica que essa situação pode se reverter de acordo com a redução do custo deste medicamento ou com o aumento do custo de ETV. Considerando essas variações de custo, o tratamento inicial com TDF também pode ser considerado a alternativa mais custo-efetiva.

Em pacientes HBeAg-negativo, a menor RCE foi a do tratamento iniciado com LAM. Para alcançar um AVG a mais com ETV em relação ao tratamento com LAM, é necessário investimento incremental de R\$18.065,14. Este valor é menor que o limiar sugerido pela OMS, de três vezes o PIB per capita nacional, que caracteriza o ETV como alternativa custo-efetiva. Com relação ao tratamento iniciado com TDF, seriam necessários investimentos incrementais de R\$21.421,93 e R\$71.956,13 para cada AVG em relação, respectivamente, ao tratamento com LAM e ETV. A análise de sensibilidade demonstra que, considerando variações nos custos de ETV e TDF, este também pode se apresentar como alternativa custo-efetiva.

Com ligeira superioridade em relação ao ETV, o modelo indica que o tratamento inicial com TDF proporciona melhores resultados clínicos em relação aos demais tratamentos. Com este tratamento, observaram-se maior probabilidade de obtenção do desfecho de eficácia e menor probabilidade de progressão para complicações da HBC.

Modelos econômicos são simplificações da realidade. A complexidade multifatorial do tratamento de uma enfermidade não será, dessa forma, totalmente abordada. As análises econômicas fornecem subsídios para as decisões dos atores responsáveis pela coordenação dos programas e serviços de saúde. Essas decisões devem ter em conta os fatores e premissas considerados no modelo, bem como os não modelados. Dessa forma, algumas limitações podem ser identificadas nesse estudo, como obtenção de valores de custo por fontes secundárias, dados de eficácia e efetividade obtidos de estudos sobre populações internacionais e extrapolação de dados clínicos e taxas de resistência e terapia de resgate.

A perspectiva adotada para a análise de custo-efetividade foi a do sistema público de saúde brasileiro. Contudo, os dados de custos considerados não foram obtidos a partir de bases de dados nacionais, como o Sistema de Informações Ambulatoriais. Outra limitação desse estudo refere-se aos dados de eficácia e de progressão da doença, que foram extraídos de estudos cujas populações não compreendiam pacientes brasileiros. Esses dados foram utilizados devido à escassez de estudos clínicos dessa doença no contexto brasileiro. Também são escassos estudos clínicos prospectivos para a HBC, devido à necessidade de longo período de acompanhamento. Dessa forma, os dados clínicos de resposta ao tratamento foram extrapolados ao final da coorte hipotética.

São escassas as estimativas de efetividade para terapias de resgate após um ano de tratamento. Portanto, a avaliação dos dados obtidos para substituição de alguma alternativa terapêutica devido a resistência viral deve ser abordada com cautela.

Análises de custo-utilidade sob a perspectiva de serviços de saúde de outros países apontaram TDF como alternativa mais custo-efetiva em relação a ETV e LAM. Um estudo adotando a perspectiva espanhola apontou o tratamento com TDF responsável por maior expectativa de vida e menores custos em relação aos demais tratamentos<sup>37</sup>. Estudo realizado sob a perspectiva do serviço nacional de saúde italiano concluiu que TDF é a alternativa mais custo-efetiva<sup>38</sup>. Há de se destacar que em ambos estudos o custo anual deste medicamento foi menor em relação aos demais análogos de núcleos(t)ídeos, variando de 66,6% a 73,2% do custo anual de ETV. No Brasil, de acordo com os valores estabelecidos pela CMED, o custo anual de TDF equivale a 107,9% do custo de ETV. Em consonância com os resultados do presente estudo, análise de custo-efetividade comparando ETV e LAM sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro concluiu que o tratamento com ETV é a alternativa custo-efetiva<sup>39</sup>.

A análise de sensibilidade possibilitou avaliar as incertezas numa variação de 10% em torno de cada valor utilizado, permitindo avaliar a robustez dos resultados do estudo em relação às incertezas dos pressupostos adotados. Foi possível definir que a RCEI é mais sensível às variações no custo dos medicamentos. Considerando a variação proposta, observamos cenários nos quais ETV e TDF podem ser considerados custo-efetivos e com RCEI abaixo do limiar recomendada para incorporação de tecnologias no Brasil.

Considerando a produção científica atualmente disponível, a avaliação reitera a incorporação e priorização de ETV e TDF no rol de análogos de núcleos(t)ídeos do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da HBC. Algumas alternativas podem ser importantes na redução do preço desses medicamentos. Uma delas pode ser o incentivo à utilização dos laboratórios oficiais na produção de medicamentos com custos reduzidos em relação ao mercado privado. Isso pode permitir que o tratamento com este medicamento, que apresentou melhores resultados clínicos, também se comporte com melhores resultados de custo-efetividade em relação ao ETV. Essa ação proporcionaria melhor tratamento à população afetada pela HBC.

Dentre os antivirais considerados, ETV e TDF demonstraram os melhores resultados clínicos. Para pacientes HBeAg-positivo, são as alternativas mais custo-efetivas. Para pacientes HBeAg-negativo, demonstram custo-efetividade aceitável para serem utilizadas no Brasil. Dessa forma, considerando a perspectiva do SUS e os dados do modelo, a utilização de ETV e TDF são alternativas recomendadas para iniciar o tratamento de HBC em pacientes adultos e sem co-infecção por HIV. Para o reforço dessa evidência, são necessários mais estudos clínicos – principalmente em população brasileira – e estudos de impacto orçamentário.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1118-29.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2011. [citado 2011 set]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim\\_epidemiologico\\_hepatites\\_virais\\_2011](http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim_epidemiologico_hepatites_virais_2011).
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):507-39.
4. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2003 Nov;38(5):1075-86.
5. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009 Feb;50(2):227-42. Epub 2008 Oct 29.
6. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 2.561, de 28 de outubro de 2009. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 3 nov. 2009.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.891, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 1 dez. 2009.
8. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica*. 2011 Apr;45(2):233-40.
9. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993 Oct-Dec;13(4):322-38.
10. 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.
11. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1521-31.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT. NIH conference. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med.* 1988 Mar;108(3):390-401.
16. Crowley S, Tognarini D, Desmond P, Lees M, Saal G. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol.* 1994 Oct;21(4):656-66.
20. Pwu RF, Chan KA. Cost-effectiveness analysis of interferon-alpha therapy in the treatment of chronic hepatitis B in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2002 Sep;101(9):632-41.
21. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução nº 3, de 2 de março de 2011. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 9 mar. 2011.
22. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003 Feb 27;348(9):808-16.
23. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006 Mar 9;354(10):1001-10.
24. 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.
25. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008 Dec 4;359(23):2442-55.
26. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology.* 2004 Jan;126(1):81-90.
27. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003 Feb 27;348(9):800-7.

28. Hadziyannis S, Sevastianos V, Rapti I, Tassopoulos N. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil (ADV) treatment in HBe-Ag negative chronic hepatitis B. 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, MA, 27–31 October 2006.
29. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1011-20.
30. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2673-81.
31. 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.
32. Chen EQ, Wang LC, Lei J, Xu L, Tang H. Meta-analysis: adefovir dipivoxil in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Virol J*. 2009 Oct 9;6:163.
33. Castelo A, Pessôa MG, Barreto TC, Alves MR, Araújo DV. Estimativas de custo da hepatite crônica B no sistema único de saúde Brasileiro em 2005. *Rev Assoc Med Bras*. 2007 Nov-Dec;53(6):486-91.
34. ISPOR Brasil. Custo em saúde, qualidade e desfechos : o livro de termos da ISPOR. São Paulo: ISPOR Brasil, 2009.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2009.
36. World Health Organization. Cost-effectiveness thresholds. [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html) (acessado em 03/Nov/2011).
37. Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M, Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009 Oct;51(4):640-6. Epub 2009 May 20.
38. Colombo GL, Gaeta GB, Viganò M, Di Matteo S. A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2011;3:37-46. Epub 2011 Feb 15.
39. 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 patients in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2008 Oct;12(5):368-73.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma revisão sistemática proporciona a sumarização dos resultados de estudos clínicos. No caso da revisão sistemática conduzida, nota-se a escassez de estudos clínicos sobre eficácia e segurança de tenofovir para o tratamento de pacientes adultos cronicamente infectados pelo VHB e sem coinfeções por HIV. Apesar disso, os achados demonstram a importância de se considerar o medicamento para o tratamento desses pacientes. Foram relatados importantes achados, principalmente sobre a redução dos níveis de DNA do VHB e a baixa resistência viral ao medicamento. O tratamento com lamivudina tem demonstrado altas taxas de desenvolvimento da resistência viral ao medicamento. Considerando o tratamento com tenofovir, até o momento não foram relatados casos de resistência viral associados a esse medicamento.

Outra importante característica observada por meio da revisão sistemática foi que o tratamento com tenofovir demonstrou bons resultados nos pacientes que não obtiveram sucesso com a utilização de lamivudina. Nesse sentido, tenofovir proporcionou melhor controle da doença ao reduzir significativamente os níveis de DNA do VHB.

Os estudos selecionados pela revisão sistemática não puderam ter os resultados avaliados por meio de metanálise, devido à heterogeneidade clínica e metodológica. Mais estudos são necessários para consolidar as evidências sobre o tratamento com tenofovir.

Por meio da análise de custo-efetividade, foi definida a razão custo-efetividade para o uso de adefovir dipivoxila, entecavir, lamivudina e tenofovir no tratamento de HBC em pacientes adultos, virgens de tratamento e sem coinfeção por HIV. Com estes resultados, foi avaliada a razão custo-efetividade incremental entre os medicamentos, que permitiu subsídios para reiterar o uso de tenofovir para o tratamento da HBC. Considerando as evidências clínicas utilizadas e as premissas do estudo, entecavir e a alternativa mais custo-efetiva para pacientes HBeAg-positivo. Contudo, análise de sensibilidade demonstra que uma variação no custo dos medicamentos pode tornar tenofovir a alternativa mais custo-efetiva. O tratamento com entecavir foi custo-efetivo, em relação à lamivudina, para pacientes HBeAg-negativo no Brasil. A análise de sensibilidade evidenciou que tenofovir pode ser custo-efetivo se houver



variação de custo dos medicamentos. Os achados demonstraram que é economicamente recomendado o investimento incremental para atingir maior efetividade no tratamento.

Como resultado geral desta avaliação tecnológica, o uso de tenofovir para o tratamento de pacientes adultos com hepatite B crônica, virgens de tratamento e sem coinfeção por HIV é recomendado, sob a perspectiva do SUS, se o custo do medicamento for reduzido em relação ao estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

## APÊNDICES

## **APÊNDICE A – PROJETO DE PESQUISA**

Gustavo Laine Araújo de Oliveira

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TENOFOVIR COMPARADO A  
LAMIVUDINA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA SOB  
A PERSPECTIVA DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública  
Belo Horizonte – MG  
2010

Gustavo Laine Araújo de Oliveira

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TENOFOVIR COMPARADO A  
LAMIVUDINA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA SOB  
A PERSPECTIVA DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Projeto de pesquisa submetido à qualificação pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração em Políticas de Saúde e Planejamento).

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte – MG  
2010

## SUMÁRIO

|                                                                                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO .....                                                                             | 3         |
| 2 OBJETIVO .....                                                                               | 6         |
| <b>2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>                                                          | <b>6</b>  |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS .....                                                                     | 7         |
| <b>3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....</b>                                                            | <b>7</b>  |
| 3.1.1 CRITÉRIOS PARA CONSIDERAR ESTUDOS .....                                                  | 7         |
| 3.1.1.1 Tipo de estudos .....                                                                  | 7         |
| 3.1.1.2 Tipo de participantes.....                                                             | 7         |
| 3.1.1.3 Tipos de intervenção.....                                                              | 7         |
| 3.1.1.4 Tipos de desfecho .....                                                                | 7         |
| 3.1.2 FONTES DE INFORMAÇÃO.....                                                                | 8         |
| 3.1.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS .....                                  | 8         |
| 3.1.4 COLETA DE DADOS E ANÁLISE.....                                                           | 8         |
| 3.1.4.1 Seleção de estudos.....                                                                | 8         |
| 3.1.4.2 Avaliação de qualidade metodológica.....                                               | 9         |
| 3.1.4.3 Extração de dados.....                                                                 | 10        |
| <b>3.2 AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE .....</b>                                                | <b>11</b> |
| 3.2.1 CONSTRUÇÃO DO MODELO DE MARKOV .....                                                     | 11        |
| 3.2.1.1 Estruturação do modelo .....                                                           | 11        |
| 3.2.1.2 Obtenção das probabilidades de transição.....                                          | 12        |
| 3.2.1.3 Obtenção dos custos .....                                                              | 12        |
| 3.2.1.4 Taxa de desconto.....                                                                  | 13        |
| 3.2.1.5 Definição da relação custo-efetividade e da relação custo-efetividade incremental..... | 13        |
| 3.2.2 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....                                                            | 14        |
| 4 RESULTADOS ESPERADOS .....                                                                   | 15        |
| <b>4.1 DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>                                                        | <b>15</b> |
| <b>4.2 DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE .....</b>                                               | <b>15</b> |
| <b>4.3 RESULTADO GERAL .....</b>                                                               | <b>15</b> |
| 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                                              | 17        |
| 6 CRONOGRAMA .....                                                                             | 19        |

## 1 INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica (HBC) é uma doença de alta prevalência, sendo estimados 350 milhões de casos em todo mundo<sup>1</sup>. Pacientes com HBC podem desenvolver doença hepática progressiva, que pode resultar em cirrose e carcinoma hepatocelular. Estes estágios da doença estão associados a risco aumentado de morbidade e mortalidade, além de implicarem consideráveis gastos em saúde<sup>2</sup>.

A HBC é causada pelo vírus da hepatite B (VHB) e o diagnóstico é confirmado se um paciente apresentar antígeno de superfície da hepatite B viral (HBsAg) por pelo menos seis meses, bem como o aumento das enzimas hepáticas e achados histológicos de hepatite crônica. Estes pacientes podem ser subdivididos com base na presença ou ausência do antígeno “e” da hepatite B (HBeAg) no soro<sup>3</sup>. Estes grupos diferem em relação à história natural e resposta à terapia antiviral, sendo que pacientes HBeAg negativo são frequentemente associados a piores prognósticos e resposta ao tratamento<sup>4</sup>.

O tratamento da HBC objetiva atingir supressão sustentada da replicação do VHB, a remissão de doença hepática, evitar o desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular<sup>1</sup>. No Brasil, antirretrovirais para HBC fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (denominado anteriormente como Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional) e são disponibilizados aos cidadãos por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde<sup>5</sup>.

Em novembro de 2002, estabeleceu-se o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da HBC pelo Sistema Único de Saúde (SUS), padronizando-se a utilização de interferon alfa e lamivudina<sup>6</sup>. Em outubro de 2009, o Ministério da Saúde publicou o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções, incorporando interferon peguilado, adefovir dipivoxil, entecavir e tenofovir<sup>7</sup>. Este protocolo estabeleceu recomendações terapêuticas de acordo com a situação clínica do paciente. Indivíduos virgens de tratamento, HBeAg-positivo e sem cirrose receberão interferon alfa como primeira escolha e tenofovir como segunda alternativa. Pacientes virgens de tratamento, com HBeAg negativo e sem cirrose receberão tenofovir como primeira escolha. Caso haja contra-indicação, receberão entecavir. Pacientes virgens de tratamento e

com cirrose receberão, como primeira e segunda escolha, entecavir e tenofovir, respectivamente. Telbivudina, apesar de não compor a lista de medicamentos do SUS para o tratamento da HBC, também está registrada no país.

Para a incorporação do tenofovir ao tratamento da HBC no Brasil, foi necessária intervenção da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no sentido de aprovar nova indicação terapêutica para este medicamento, que já estava registrado para o tratamento de pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>8</sup>. Tal aprovação ocorreu sem que houvesse sua solicitação pela empresa detentora do registro, pois esta formalizara um acordo comercial de proteção de mercado com a empresa responsável pela comercialização do medicamento adefovir dipivoxil<sup>9</sup>. Nos Estados Unidos, o registro de tenofovir para o tratamento de adultos com HBC foi solicitado e aprovado em agosto de 2008<sup>10</sup>.

Os gastos com financiamento de medicamentos de dispensação em caráter excepcional e de alto custo têm demonstrado tendência ininterrupta de crescimento no SUS<sup>11</sup>, principalmente os medicamentos para HBC, em virtude do aumento do número de pacientes e incremento de novas tecnologias terapêuticas<sup>12</sup>. Esta situação gera a necessidade de racionalização e otimização dos crescentes aportes de recursos financeiros destinados à saúde. Torna-se então importante a realização de estudos que possam contribuir para uma melhor compreensão do impacto econômico e dos conseqüentes resultados obtidos para a saúde pública. Avaliações econômicas em saúde e, mais especificamente em medicamentos, têm ganhado cada vez mais relevância na gestão do setor e têm sido realizadas em diversos países com frequência crescente<sup>13</sup>.

Almeida et al (2010)<sup>14</sup> realizaram revisão sistemática para avaliar a eficácia de adefovir dipivoxil, entecavir e telbivudina para o tratamento da HBC e identificaram a necessidade de mais estudos para sustentar a recomendação de uso desses medicamentos. Consideraram, também, a importância de tenofovir no rol de medicamentos disponíveis, apesar de este medicamento não ter sido alvo do estudo.

De acordo com a publicação “Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde”, o Ministério da Saúde recomenda que as avaliações econômicas sejam conduzidas de forma a comparar uma estratégia terapêutica alternativa à referência. A estratégia terapêutica referência deve ser aquela mais prevalente ou mais usada no SUS<sup>15</sup>.



Antes da incorporação de tenofovir ao tratamento da HBC pelo SUS, a lamivudina era o único medicamento oral, análogo de nucleosídeo, utilizado no tratamento da HBC. Dessa forma e para o presente estudo, estabelece-se a lamivudina como estratégia terapêutica de referência e o tenofovir como alternativa.

Tenofovir é um análogo de nucleotídeo e potente inibidor seletivo da polimerase da transcriptase reversa do VHB. A molécula se liga diretamente ao sítio correspondente à adenosina 5-monofosfato na polimerase viral e, por não possuir uma hidroxila 3' em relação a este nucleotídeo, interrompe a síntese da cadeia de DNA do VHB. Demonstrou altas taxas de respostas virológicas e bioquímicas em comparação ao adefovir dipivoxil, com similares perfis de segurança<sup>16</sup>.

Lamivudina é um análogo de nucleosídeo que interfere na síntese da transcriptase reversa do VHB, inibindo a síntese de DNA<sup>17</sup>. A molécula é metabolizada intracelularmente em 5'-trifosfato, que se insere na formação da transcriptase reversa e paralisa sua síntese<sup>1</sup>. Taxas importantes de resistência do VHB à lamivudina foram identificadas e variam entre 6% e 32%, de acordo com a metodologia de estudo<sup>18</sup>.

Para avaliar o uso de tenofovir, no âmbito do SUS, para o tratamento da HBC é interessante o conhecimento sobre sua eficácia e a viabilidade da sua oferta de acordo com a realidade econômica brasileira.

## 2 OBJETIVO

Avaliar economicamente, sob a perspectiva do SUS, a monoterapia com tenofovir para o tratamento de pacientes adultos, infectados cronicamente pelo VHB e virgens de tratamento.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar, por revisão sistemática, a eficácia do tenofovir para o tratamento de HBC em pacientes adultos e virgens de tratamento.

Realizar avaliação de custo-efetividade, comparando tenofovir e lamivudina para o tratamento de HBC em pacientes adultos e virgens de tratamento.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

#### 3.1.1 CRITÉRIOS PARA CONSIDERAR ESTUDOS

##### 3.1.1.1 Tipo de estudos

Serão incluídos todos os ensaios clínicos aleatorizados, publicados entre janeiro de 1970 e dezembro de 2010, nos idiomas português, inglês e espanhol, que avaliam os efeitos de tenofovir para HBC, independentemente da qualidade do estudo. Estudos observacionais ou quasi-aleatorizados não serão incluídos.

##### 3.1.1.2 Tipo de participantes

Serão considerados estudos que incluam pacientes adultos (idade superior a 17 anos), de ambos os sexos, sem co-infecções, virgens de tratamento, com níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) (maior que duas vezes o limite superior da normalidade) e replicação viral (níveis detectáveis de VHB por reação em cadeia da polimerase)<sup>19</sup>, com ou sem cirrose, sem limitação de região geográfica. Não serão considerados estudos limitados a crianças e adolescentes, não relacionados à HBC, relativos somente às doenças hepáticas colestáticas, autoimunes ou metabólicas, além de estudos não realizados em humanos.

##### 3.1.1.3 Tipos de intervenção

Será avaliado o uso de tenofovir em monoterapia em relação ao uso de placebo, lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir, ou telbivudina. Co-intervenções serão avaliadas se aplicadas igualmente em ambos os grupos.

##### 3.1.1.4 Tipos de desfecho

Os desfechos serão estratificados de acordo com a presença ou ausência de HBeAg no soro. Será analisada a proporção de pacientes com níveis indetectáveis de DNA do VHB como

desfecho primário. Como desfechos secundários, serão analisadas as proporções de pacientes com resposta bioquímica (normalização dos níveis de ALT), com resposta histológica (resultados de biópsia como necroinflamação/fibrose), com evolução a óbito, com resistência ao medicamento e a ocorrência de efeitos adversos. Exclusivamente para pacientes HBeAg positivo, serão analisadas as proporções de soroconversão de HBeAg para anti-HBe.

### 3.1.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

Os estudos serão selecionados dentre os publicados nas bases de dados *Medline (Pubmed)*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs)*, *Cochrane Controlled Trials Databases* e *NHS Centre for Reviews and Dissemination*.

### 3.1.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS

A estratégia de busca para identificação de estudos será determinada pelas seguintes palavras-chave: {liver} OR {fígado}, {chronic hepatitis B virus} OR {chronic HBV infection} OR {hepatite B crônica} OR {lamivudine resistance} OR {lamivudina resistência} OR {LAM resistance} OR {tenofovir} OR {TDF} OR {cirrhosis} OR {cirrose} OR {hepatocellular carcinoma} OR {cancer hepatocelular} OR {liver transplant} OR {transplante de fígado} OR {HIV co-infected} OR {co-infecção HIV} AND {humans} AND {english} OR {inglês} OR {spanish} OR {espanhol} OR {portuguese} OR {português} NOT {children} OR {crianças}.

### 3.1.4 COLETA DE DADOS E ANÁLISE

#### 3.1.4.1 Seleção de estudos

O fluxo para a seleção dos estudos é mostrado na Figura 1. Dentre os estudos identificados por meio da estratégia de busca, dois revisores farão, de forma independente, triagem dos títulos de acordo com os critérios descritos no item 3.1.1. Um terceiro revisor avaliará as possíveis divergências. Os estudos selecionados pelos títulos terão seus resumos avaliados, por dois revisores independentes entre si, conforme os critérios utilizados na avaliação dos títulos. As possíveis divergências também serão avaliadas por um terceiro revisor. Esse processo evita que estudos relevantes sejam descartados.

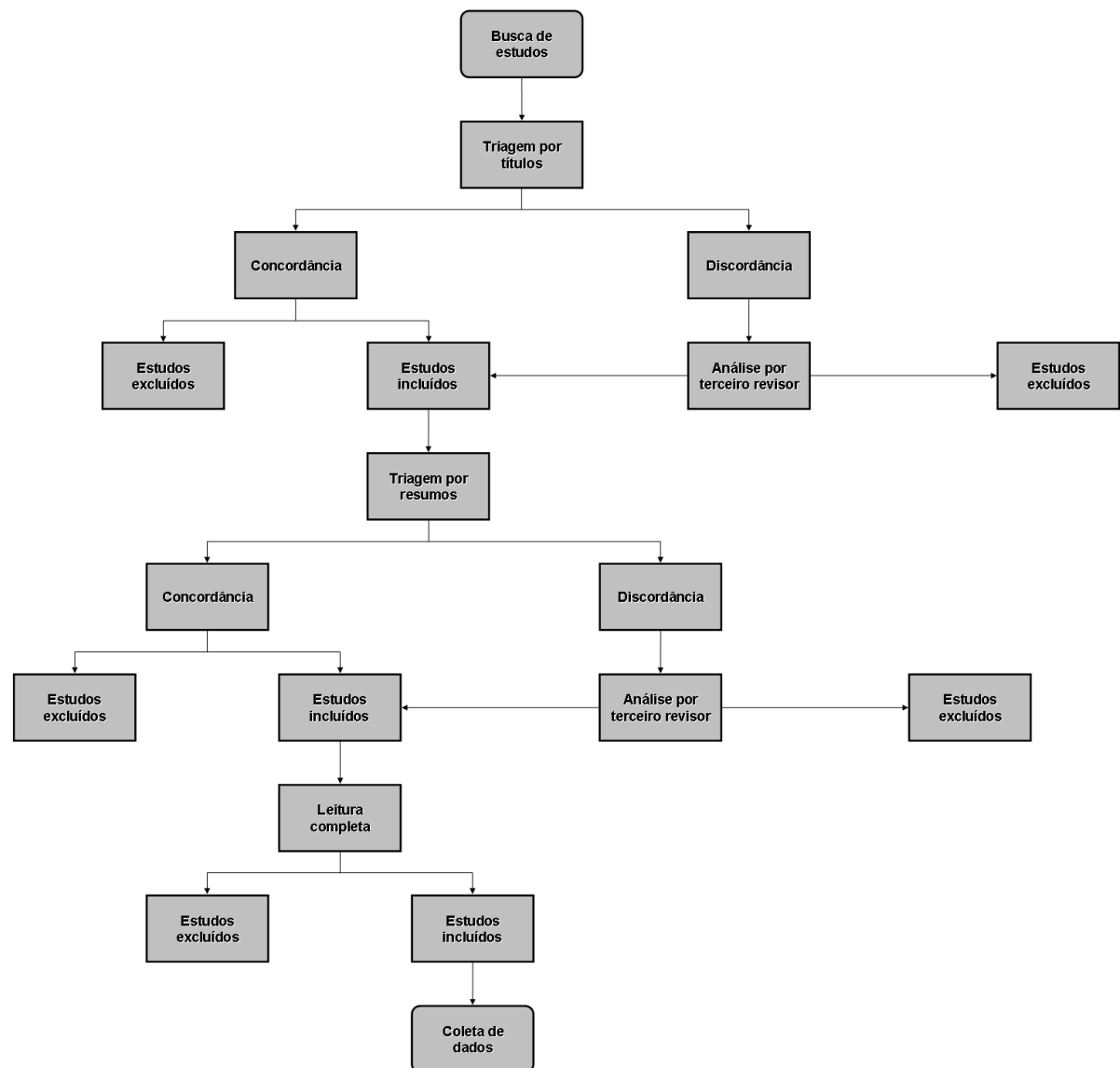


Figura 1 – Etapas para seleção dos estudos.

### 3.1.4.2 Avaliação de qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos selecionados será feita de acordo com a escala de Jadad modificada<sup>20</sup>. Esta escala é composta por seis questões dicotômicas que abordam a aleatorização, o mascaramento e a perda de participantes em cada estudo (Quadro 1).

Quadro 1 – Escala de Jadad modificada

| Randomização                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - O estudo foi descrito como aleatorizado (incluindo palavras como randomizado, aleatório e randomização)? |

|                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - O método usado foi produzido numa sequência de randomização apropriada?                                 |
| <b>Mascaramento</b>                                                                                       |
| - Quando possível, a alocação da intervenção ou controle foi mascarada dos dados do coletor ou avaliador? |
| - O método de mascaramento foi apropriado?                                                                |
| <b>Perda dos participantes</b>                                                                            |
| - Foi feita uma descrição dos participantes excluídos ou que abandonaram o tratamento?                    |
| - Uma análise de Intenção de Tratamento foi feita e reportada?                                            |

A pontuação da escala de Jadad modificada será feita baseada no estudo de Moher et al (1999). Se o estudo relatar que os grupos foram formados por aleatorização, somar-se-á um ponto. Um ponto extra será adicionado se o método de aleatorização descrito for adequado. Caso não for adequado, um ponto será descontado. Se o estudo relatar que houve mascaramento duplo-cego, somar-se-á um ponto. Um ponto extra será adicionado se o método de duplo-cegamento descrito for adequado. Caso não for adequado, um ponto será descontado. Um ponto também será somado se o estudo relatar o número e as razões de desistências e abandonos em cada grupo<sup>21</sup>. Também será somado um ponto caso o estudo relate análise de intenção de tratamento.

Estudos clínicos com pontuação zero a dois serão considerados como de baixa qualidade, de três a quatro como de moderada qualidade e cinco a seis como de alta qualidade. O processo de avaliação da qualidade dos estudos também será realizado por dois revisores independentes, contando com a participação de um terceiro revisor, quando não houver consenso.

### 3.1.4.3 Extração de dados

Dos estudos selecionados, serão extraídos os dados de acordo com um formulário padronizado. Serão coletados dados sobre 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), resposta sorológica (perda de HBeAg e HBsAg, soroconversão HBeAg/anti-HBe e HBsAg/anti-HBs) e eventos adversos. Além desses, também serão coletados dados referentes à data e ao local de cada estudo, número de participantes em cada grupo, características dos participantes (média de idade, sexo), características do estudo (método, tempo do estudo, tempo de seguimento) e conflitos de interesses.

## 3.2 AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE

### 3.2.1 CONSTRUÇÃO DO MODELO DE MARKOV

#### 3.2.1.1 Estruturação do modelo

Será construída uma coorte hipotética com pacientes HBeAg positivo e outra com pacientes HBeAg negativo. Cada uma delas terá 1000 pacientes e compreenderá o uso de tenofovir comparado a lamivudina. Para cada coorte será construído um modelo de Markov. O modelo de Markov é um modelo estatístico que simula, de acordo com ciclos de tempo, a progressão da doença em uma população, com base nas probabilidades de transição entre um estágio da doença e outro<sup>22</sup>.

O modelo será composto por sete estados de transição, mutuamente exclusivos, que correspondem aos seis estágios possíveis da doença e ao quadro de resistência do VHB ao medicamento (Figura 2). Dois objetivos principais são esperados com o tratamento. Para pacientes HBeAg positivo, objetiva-se a soroconversão HBeAg/Anti-HBe. Para pacientes HBeAg negativo, pretende-se atingir níveis indetectáveis de DNA do VHB.

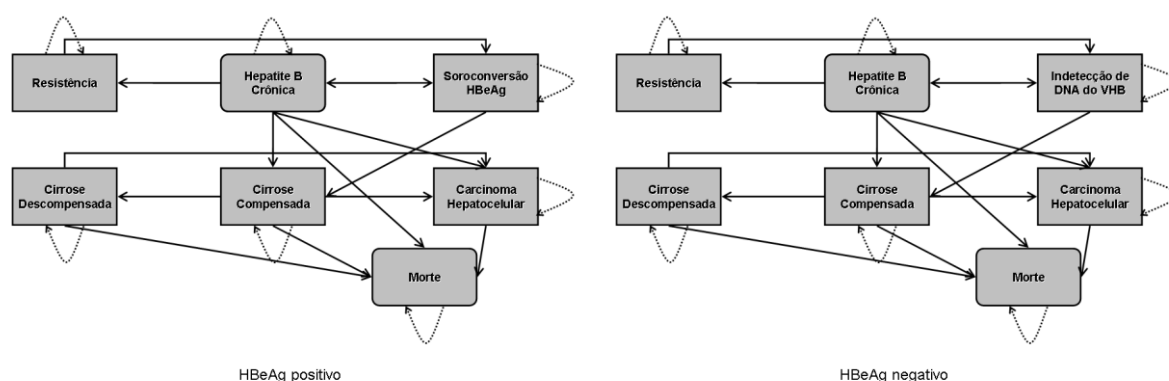


Figura 2 – Diagrama de estados de transição do modelo de Markov para o tratamento da hepatite B crônica.

No presente estudo, cada ciclo terá duração de um ano e o modelo compreenderá um período de análise de quarenta anos. No primeiro ciclo do modelo, a população da coorte hipotética será composta por indivíduos com HBC e que não tenham nenhuma das complicações decorrentes do tratamento (resistência) nem da doença, ou seja, cirrose compensada (CC),

cirrose descompensada (CD) ou carcinoma hepatocelular (CHC). A transição do primeiro para o segundo ciclo, e sucessivamente, se dá de acordo com as probabilidades de transição entre cada estado.

### 3.2.1.2 Obtenção das probabilidades de transição

As probabilidades de transição são compostas por dados de eficácia dos medicamentos e de progressão da doença. Os dados de eficácia serão obtidos de estudos clínicos aleatorizados e os dados de progressão da doença serão acessados de estudos sobre a história natural da hepatite B crônica. O conjunto de probabilidades de transição é exposto no Quadro 2.

Quadro 2 – Probabilidades de transição necessárias ao modelo para hepatite B crônica

|                                                                                                      |                                                                                                                                         |                                                                                             |                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| HBC → Resposta<br>HBC → Resistência<br>HBC → HBC<br>HBC → CC<br>HBC → CD<br>HBC → CHC<br>HBC → Morte | Resistência → Resistência<br>Resistência → Resposta<br>Resistência → CC<br>Resistência → CD<br>Resistência → CHC<br>Resistência → Morte | Resposta → Resposta<br>Resposta → CC<br>Resposta → CD<br>Resposta → CHC<br>Resposta → Morte |                                   |
|                                                                                                      |                                                                                                                                         | CC → CC<br>CC → CD<br>CC → CHC<br>CC → Morte                                                | CD → CD<br>CD → CHC<br>CD → Morte |
|                                                                                                      |                                                                                                                                         |                                                                                             | CHC → CHC<br>CHC → Morte          |

### 3.2.1.3 Obtenção dos custos

O valor monetário das terapias medicamentosas consideradas no estudo serão as determinadas pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Serão considerados os preços de fábrica (PF) sem ICMS, já descontado o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) de 22,85%<sup>23</sup>.

Os gastos anuais por paciente, de acordo com os estágios da doença, serão obtidos de um estudo que avaliou os custos diretos da HBC em 2005, no Brasil<sup>12</sup>. Estes custos incluíram: honorários médicos, exames laboratoriais, procedimentos diagnósticos e terapêuticos, internações hospitalares e gastos com medicamentos não antivirais. Os valores estimados



foram extraídos predominantemente a partir de tabelas de pagamento do SUS. Os gastos, em dólar americano, foram agregados conforme o estágio da doença e são mostrados na Tabela 1. Os valores serão convertidos à moeda brasileira no momento da análise.

Tabela 1 – Gastos anuais por estágio de HBC<sup>12</sup>

| Estágio | Gasto anual (US\$) |
|---------|--------------------|
| HBC     | 987,00             |
| CC      | 1411,00            |
| CD      | 8809,00            |
| CHC     | 1905,00            |

#### 3.2.1.4 Taxa de desconto

Em avaliações econômicas de tecnologias em saúde, é recomendado o uso de uma taxa de desconto no custo e na efetividade. Considerando que o tratamento de uma doença é desejado imediatamente, essa taxa de desconto possibilita a análise, no presente, de dados <sup>24</sup>.

O Ministério da Saúde recomenda a utilização de taxa de desconto equivalente a 5% para custos e efeitos<sup>15</sup>, mas esse valor é discrepante entre outros países. Dessa maneira, serão considerados cinco cenários distintos: 10% e 5% a menos nos custos, 5% a menos nos custos e efeitos, 5% e 10% a mais nos custos.

#### 3.2.1.5 Definição da relação custo-efetividade e da relação custo-efetividade incremental

A efetividade será medida em termos de ano de vida ganho (AVG). Será computado aos pacientes um AVG para cada ciclo em que permanecerem vivos no modelo. Também serão considerados aos pacientes, de acordo com cada ciclo, os custos referentes aos respectivos estados de transição.

Ao final da coorte hipotética serão calculadas as médias de custo e efetividade, de acordo com a intervenção. Para cada intervenção será calculada a relação custo-efetividade (RCE), que equivalerá à razão entre as médias de custo e efetividade. A RCE corresponderá ao valor monetário que será necessário investir em determinado tratamento para que se obtenha um AVG.

A relação custo-efetividade incremental (RCEI) refletirá a quantidade de recurso financeiro que será necessário investir em um determinado tratamento para que este logre um AVG a mais em relação a outro tratamento. A RCEI corresponderá à razão entre as diferenças de custo e as diferenças de efetividade entre as alternativas terapêuticas avaliadas.

### 3.2.2 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Os resultados obtidos por avaliações econômicas em saúde são sujeitos a incertezas, que principalmente se justificam pela limitação dos dados disponíveis sobre a tecnologia em estudo. Uma análise de sensibilidade testa o quão sensível é uma decisão de acordo com variações nos valores de uma ou mais variáveis<sup>24</sup>.

No presente estudo, será conduzida uma análise de sensibilidade univariada. Serão avaliadas as variações encontradas na literatura sobre os dados de progressão da doença e de eficácia dos medicamentos. Serão realizadas análises de sensibilidade dentro dos cinco cenários referentes às taxas de desconto mencionadas no item 3.2.1.4.

## **4 RESULTADOS ESPERADOS**

### **4.1 DA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Com a revisão sistemática, pretende-se consolidar dados sobre a eficácia de tenofovir no tratamento da HBC em pacientes adultos e virgens de tratamento, de acordo com a presença ou ausência de HBeAg no soro. Serão definidos dados sobre a proporção de pacientes que atingem níveis indetectáveis de DNA do VHB, que obtém normalização dos níveis de ALT, que experimentam resposta histológica do fígado, que evoluem a óbito, que desenvolvem resistência ao medicamento, além da proporção de ocorrência de efeitos adversos. Considerando pacientes HBeAg positivo, será definida a proporção de soroconversão HBeAg/Anti-HBe.

Pretende-se, também, verificar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos aleatorizados sobre o uso de tenofovir para o tratamento da HBC em pacientes adultos e virgens de tratamento. Os dados serão gerados de acordo com a escala de Jadad modificada, que compreende valores entre zero e seis.

### **4.2 DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE**

Para a viabilização da análise de custo-efetividade, serão obtidas as probabilidades de transição entre estágios da HBC e os dados referentes ao custo do tratamento com tenofovir ou lamivudina.

Por meio da análise de custo-efetividade, espera-se definir a RCE para o uso de tenofovir e para o uso de lamivudina no tratamento de HBC em pacientes adultos e virgens de tratamento. Com estes resultados, obtém-se a RCEI entre os tratamentos.

Pela análise de sensibilidade, almeja-se estabelecer a variação da RCEI de acordo com as incertezas nos dados sobre a progressão da doença e a eficácia dos tratamentos.

### **4.3 RESULTADO GERAL**

Como resultado geral desta avaliação tecnológica, espera-se reiterar ou rejeitar o uso de tenofovir para o tratamento de HBC em pacientes adultos e virgens de tratamento, sob a perspectiva do SUS.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):507-39.
2. Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M, Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009 Oct;51(4):640-6. Epub 2009 May 20.
3. 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.
4. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2003 Nov;38(5):1075-86.
5. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 2.891, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 1 dez. 2009.*
6. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 860, de 4 de novembro de 2002. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 nov. 2002.*
7. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 2.561, de 28 de outubro de 2009. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 3 nov. 2009.*
8. Brasil. Anvisa. Resolução RDC nº 53, de 22 de outubro de 2009. Autoriza a utilização de fumarato de tenofovir desoproxila no tratamento de hepatite B crônica em adultos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 out. 2009.*
9. Brasil. Anvisa. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*. 2010 Mar;11:13
10. Shamliyan TA, MacDonald R, Shaukat A, Taylor BC, Yuan JM, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL, Wilt TJ. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med*. 2009 Jan 20;150(2):111-24. Epub 2009 Jan 5.
11. Acurcio FA, Brandão CMR, Guerra Junior 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. Popul.* 2009 Jul 26(2):263-82.
12. Castelo A, Pessoa MG, Barreto TC, Alves MR, Araújo DV. Estimativas de custo da hepatite crônica B no sistema único de saúde Brasileiro em 2005. *Rev Assoc Med Bras*. 2007 Nov-Dec;53(6):486-91.
13. Drummond M, McGuire A (editors). *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. New York: Oxford University Press;2001.

14. Almeida AM, Ribeiro AQ, Pádua CAM, Brandão CMR, Andrade EIG, Cherchiglia ML, et al. Eficácia do adefovir dipivoxil, entecavir e telbivudina para o tratamento da hepatite crônica B: revisão sistemática. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2010 Aug 43(4): 440-451.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2009.
16. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008 Dec 4;359(23):2442-55.
17. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med.* 1995 Dec 21;333(25):1657-61.
18. Hann HW, Gregory VL, Dixon JS, Barker KF. A review of the one-year incidence of resistance to lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B : Lamivudine resistance. *Hepatol Int.* 2008 Dec;2(4):440-56. Epub 2008 Oct 21.
19. 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.
20. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
21. Moher D, Cook DJ, Jadad AR, Tugwell P, Moher M, Jones A, et al. Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess.* 1999;3(12):i-iv, 1-98.
22. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making.* 1993 Oct-Dec;13(4):322-38.
23. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Comunicado nº 1, de 3 de fevereiro de 2010. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 4 fev. 2010.
24. ISPOR Brasil. Custo em saúde, qualidade e desfechos : o livro de termos da ISPOR. São Paulo: ISPOR Brasil, 2009.



**APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS**



# TENOFIVIR PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: REVISÃO SISTEMÁTICA

## FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

ID do revisor: [ ]

HBeAg: ☐ Positivo  
☐ Negativo  
☐ Ambos

Comparador(es):

☐ ADV ☐ ETV ☐ LAM  
☐ TBV ☐ Placebo ☐ Nada

### SEÇÃO 1 – REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1.1 Número de identificação do artigo (ID):

Formato: [letra][número][número][número]

[ ][ ][ ][ ]

1.2 Autor Principal:

Apenas sobrenome do primeiro autor  
 Usar somente maiúsculas  
 Ex.: VEENSTRA

[ ]

1.3 Base de dados de origem:

Em caso de constar em mais de uma base, somar os códigos

Busca manual ..... 02

Medline ..... 04

Lilacs ..... 08

Central ..... 16

NHS-CRD ..... 32

[ ][ ]

1.4 Periódico:

Abreviatura idêntica à referência, em maiúsculas  
 Ex.: N ENGL J MED

[ ]

1.5 Ano de publicação:

Tipo AAAA

[ ][ ][ ][ ]

1.6 Se o estudo é ou não multicêntrico

☐ 1=Centro único  
☐ 2=Multicêntrico

[ ]

1.7 País de realização do estudo:

Se multicêntrico, país do primeiro autor

[ ]

### SEÇÃO 2 – ELEGIBILIDADE

2.1 Elegibilidade para o estudo (se atende aos critérios de elegibilidade):

- Ensaio clínico aleatorizado a partir de 1970
- Em inglês, espanhol ou português
- Pacientes adultos (> 17 anos), sem coinfeções, virgens de tratamento, elevados níveis de ALT (> 2x LSN), níveis detectáveis de DNA do VHB
- Tenofovir em monoterapia comparado à adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina, placebo ou nada.
- Cointervenções apenas se aplicadas em ambos os grupos

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não<br><br>Se em 2.1 for 2=Não, qual o motivo da exclusão                                                                                                                                                                   | <br><br>     |
| <b>SEÇÃO 3 – MÉTODO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |
| 3.1 Duração total do estudo:<br><br>3.1.1 Unidade: <input type="checkbox"/> 1=dias <input type="checkbox"/> 2=meses <input type="checkbox"/> 3=anos<br>3.1.2 Quantidade:<br><br>Em dias, meses ou semanas (conforme informado no artigo)                                                 | <br><br><br> |
| 3.2 Duração total do tratamento em estudo:<br><br>3.2.1 Unidade: <input type="checkbox"/> 1=dias <input type="checkbox"/> 2=meses <input type="checkbox"/> 3=anos<br>3.2.2 Quantidade:<br><br>Em dias, meses ou semanas (conforme informado no artigo)                                   | <br><br><br> |
| 3.3 Duração total do seguimento dos pacientes:<br><br>3.3.1 Unidade: <input type="checkbox"/> 1=dias <input type="checkbox"/> 2=meses <input type="checkbox"/> 3=anos <input type="checkbox"/> 8=NA<br>3.3.2 Quantidade:<br><br>Em dias, meses ou semanas (conforme informado no artigo) | <br><br><br> |
| 3.4 Técnica de randomização do estudo:                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
| 3.5 Técnica de cegamento do estudo:                                                                                                                                                                                                                                                      |              |
| <b>SEÇÃO 4 – ESCALA DE JADAD MODIFICADA (Qualidade metodológica 1)</b>                                                                                                                                                                                                                   |              |
| 4.1 O estudo foi descrito como aleatorizado (incluindo palavras como randomizado, aleatório e randomização)?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não                                                                                                     | <br>         |
| 4.2 O método usado foi produzido numa sequência de randomização apropriada?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não                                                                                                                                      | <br>         |
| 4.3 Quando possível, a alocação da intervenção ou controle foi mascarada dos dados do coletor ou avaliador?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não                                                                                                      | <br>         |

|                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.4 O método de mascaramento foi apropriado?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não                                             | [ ] |
| 4.5 Foi feita uma descrição dos participantes excluídos ou que abandonaram o tratamento?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não | [ ] |
| 4.6 Uma análise de Intenção de Tratamento foi feita e reportada?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não                         | [ ] |

### SEÇÃO 5 – RISCOS DE VIÉS (Qualidade metodológica 2)

|                                                                                                                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1 A aleatorização foi adequada?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não<br><input type="checkbox"/> 3=Incerto                                                              | [ ] |
| 5.2 O sigilo da alocação foi adequado?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não<br><input type="checkbox"/> 3=Incerto                                                         | [ ] |
| 5.3 O cegamento foi adequado?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não<br><input type="checkbox"/> 3=Incerto                                                                  | [ ] |
| 5.4 A intenção de tratamento foi adequadamente tratada?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não<br><input type="checkbox"/> 3=Incerto                                        | [ ] |
| 5.5 O estudo é aparentemente livre de outros problemas que proporcionariam alto risco de viés?<br><br><input type="checkbox"/> 1=Sim<br><input type="checkbox"/> 2=Não<br><input type="checkbox"/> 3=Incerto | [ ] |

### SEÇÃO 6 – PARTICIPANTES

|                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| 6.1 Número total de pacientes:<br><br>Número absoluto          | [ ] |
| 6.2 Critérios de diagnóstico da hepatite B crônica utilizados: |     |

|                                                                                                                                                                                                                                         |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 6.3 Configuração                                                                                                                                                                                                                        |                    |
| 6.3.1 Número de pacientes no grupo intervenção (tenofovir):<br><br>Número absoluto                                                                                                                                                      | [ ]                |
| 6.3.2 Número de pacientes no grupo Controle:<br><br>Número absoluto                                                                                                                                                                     | [ ]                |
| 6.4 Idade:<br><br>[média] ± [desvio-padrão]                                                                                                                                                                                             | [ ]                |
| 6.5 Sexo                                                                                                                                                                                                                                |                    |
| 6.4.1 Proporção de pacientes do sexo feminino no grupo intervenção (tenofovir):<br><br>Em porcentagem: XX,XX%                                                                                                                           | [ ] [ ], [ ] [ ] % |
| 6.4.2 Proporção de pacientes do sexo feminino no grupo controle:<br><br>Em porcentagem: XX,XX%                                                                                                                                          | [ ] [ ], [ ] [ ] % |
| 6.5 Ano de início do estudo:<br><br>Ano em que o primeiro paciente entrou no estudo<br>Tipo AAAA                                                                                                                                        | [ ] [ ] [ ] [ ]    |
| <b>SEÇÃO 7 – CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO</b>                                                                                                                                                                                         |                    |
| 7.1 Dose do tenofovir:<br><br>Formato XXX mg                                                                                                                                                                                            | [ ] [ ] [ ] mg     |
| 7.2 Posologia do tenofovir:<br><br>1=1x ao dia; 2=2x ao dia; 3=Outra                                                                                                                                                                    | [ ]                |
| <b>SEÇÃO 8 – CARACTERÍSTICAS DO CONTROLE</b>                                                                                                                                                                                            |                    |
| 8.1 Identificação do controle:<br><br><input type="checkbox"/> 1=ADV <input type="checkbox"/> 2=ETV <input type="checkbox"/> 3=LAM<br><input type="checkbox"/> 4=TBV <input type="checkbox"/> 5=Placebo <input type="checkbox"/> 6=Nada | [ ]                |
| 8.2 Se 8.1 não for igual a 5 ou 6, dose do controle:<br><br>Em miligramas por dia                                                                                                                                                       | [ ] mg/dia         |
| 8.3 Posologia do controle:<br><br><input type="checkbox"/> 1=1x ao dia<br><input type="checkbox"/> 2=2x ao dia<br><input type="checkbox"/> 3=Outra                                                                                      | [ ]                |
| <b>SEÇÃO 9 – DESFECHOS</b>                                                                                                                                                                                                              |                    |
| <b>9.1 CARACTERIZAÇÃO DOS DESFECHOS</b>                                                                                                                                                                                                 |                    |

9.1.1 Como foi caracterizado o desfecho **RESPOSTA VIROLÓGICA – NÍVEIS INDETECTÁVEIS DE DNA DO VHB?**

9.1.2 Como foi caracterizado o desfecho **RESPOSTA VIROLÓGICA – NÍVEIS SUSTENTADOS DE DNA DO VHB?**

9.1.3 Como foi caracterizado o desfecho **RESPOSTA HISTOLÓGICA – GRAU DE NECROINFLAMAÇÃO?**

9.1.4 Como foi caracterizado o desfecho **RESPOSTA HISTOLÓGICA – GRAU DE FIBROSE?**

9.1.5 Como foi caracterizado o desfecho **RESPOSTA BIOQUÍMICA – NÍVEIS DE ALT?**

9.1.6 Como foi caracterizado o desfecho **RESPOSTA SOROLÓGICA – SOROCONVERSÃO HBe?**

9.1.7 Como foi caracterizado o desfecho **RESPOSTA SOROLÓGICA – SOROCONVERSÃO HBs?**

9.1.8 Como foi caracterizado o desfecho **RESPOSTA SOROLÓGICA – PERDA DE HBe?**

9.1.9 Como foi caracterizado o desfecho **RESPOSTA SOROLÓGICA – PERDA DE HBs?**

9.1.10 Como foi caracterizado o desfecho **RESISTÊNCIA?**

## 9.2 DADOS DOS DESFECHOS

9.2.1 Níveis **indetectáveis** de DNA do VHB:

9.2.1.1 Pacientes que atingiram níveis **indetectáveis** utilizando **TENOFOVIR**:

[ ]

9.2.1.2 Total de pacientes que utilizaram **TENOFOVIR** analisados:

[ ]

9.2.1.3 Pacientes que atingiram níveis **indetectáveis** utilizando **CONTROLE**:

[ ]

|                                                                                         |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 9.2.1.4 Total de pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> analisados:                   | <input type="text"/> |
| 9.2.1.5 Valor-p:                                                                        | <input type="text"/> |
| 9.2.2 Níveis <b>sustentados</b> de DNA do VHB:                                          |                      |
| 9.2.2.1 Pacientes que atingiram níveis <b>sustentados</b> utilizando <b>TENOFOVIR</b> : | <input type="text"/> |
| 9.2.2.2 Total de pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> analisados:                  | <input type="text"/> |
| 9.2.2.3 Pacientes que atingiram níveis <b>sustentados</b> utilizando <b>CONTROLE</b> :  | <input type="text"/> |
| 9.2.2.4 Total de pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> analisados:                   | <input type="text"/> |
| 9.2.2.5 Valor-p:                                                                        | <input type="text"/> |
| 9.2.3 Nível de DNA do VHB, ao final do estudo:                                          |                      |
| 9.2.3.1 Nível médio em pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> :                      | <input type="text"/> |
| 9.2.3.2 Desvio padrão:                                                                  | <input type="text"/> |
| 9.2.3.3 Nível médio em pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> :                       | <input type="text"/> |
| 9.2.3.4 Desvio padrão:                                                                  | <input type="text"/> |
| 9.2.3.5 Valor-p:                                                                        | <input type="text"/> |
| 9.2.4 Soroconversão HBe ( <b>somente</b> pacientes <b>HBeAg+</b> ):                     |                      |
| 9.2.4.1 Pacientes que soroconverteram HBe utilizando <b>TENOFOVIR</b> :                 | <input type="text"/> |
| 9.2.4.2 Total de pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> analisados:                  | <input type="text"/> |
| 9.2.4.3 Pacientes que soroconverteram HBe utilizando <b>CONTROLE</b> :                  | <input type="text"/> |
| 9.2.4.4 Total de pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> analisados:                   | <input type="text"/> |
| 9.2.4.5 Valor-p:                                                                        | <input type="text"/> |
| 9.2.5 Soroconversão HBs:                                                                |                      |
| 9.2.5.1 Pacientes que soroconverteram HBs utilizando <b>TENOFOVIR</b> :                 | <input type="text"/> |
| 9.2.5.2 Total de pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> analisados:                  | <input type="text"/> |
| 9.2.5.3 Pacientes que soroconverteram HBs utilizando <b>CONTROLE</b> :                  | <input type="text"/> |
| 9.2.5.4 Total de pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> analisados:                   | <input type="text"/> |
| 9.2.5.5 Valor-p:                                                                        | <input type="text"/> |
| 9.2.6 Perda de HBe ( <b>somente</b> pacientes <b>HBeAg+</b> ):                          |                      |
| 9.2.6.1 Pacientes que perderam HBe utilizando <b>TENOFOVIR</b> :                        | <input type="text"/> |
| 9.2.6.2 Total de pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> analisados:                  | <input type="text"/> |
| 9.2.6.3 Pacientes que perderam HBe utilizando <b>CONTROLE</b> :                         | <input type="text"/> |
| 9.2.6.4 Total de pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> analisados:                   | <input type="text"/> |
| 9.2.6.5 Valor-p:                                                                        | <input type="text"/> |
| 9.2.7 Perda de HBs:                                                                     |                      |

|                                                                                     |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 9.2.7.1 Pacientes que perderam HBs utilizando <b>TENOFOVIR</b> :                    | [_____] |
| 9.2.7.2 Total de pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> analisados:              | [_____] |
| 9.2.7.3 Pacientes que perderam HBs utilizando <b>CONTROLE</b> :                     | [_____] |
| 9.2.7.4 Total de pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> analisados:               | [_____] |
| 9.2.7.5 Valor-p:                                                                    | [_____] |
| 9.2.8 Normalização de níveis de ALT:                                                |         |
| 9.2.8.1 Pacientes que normalizaram seus níveis de ALT utilizando <b>TENOFOVIR</b> : | [_____] |
| 9.2.8.2 Total de pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> analisados:              | [_____] |
| 9.2.8.3 Pacientes que normalizaram seus níveis de ALT utilizando <b>CONTROLE</b> :  | [_____] |
| 9.2.8.4 Total de pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> analisados:               | [_____] |
| 9.2.8.5 Valor-p:                                                                    | [_____] |
| 9.2.9 Nível de ALT, ao final do estudo:                                             |         |
| 9.2.9.1 Nível médio em pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> :                  | [_____] |
| 9.2.9.2 Desvio padrão:                                                              | [_____] |
| 9.2.9.3 Nível médio em pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> :                   | [_____] |
| 9.2.9.4 Desvio padrão:                                                              | [_____] |
| 9.2.9.5 Valor-p:                                                                    | [_____] |
| 9.2.10 Resposta histológica (necroinflamação e fibrose):                            |         |
| 9.2.10.1 Pacientes que obtiveram resposta histológica utilizando <b>TENOFOVIR</b> : | [_____] |
| 9.2.10.2 Total de pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> analisados:             | [_____] |
| 9.2.10.3 Pacientes que obtiveram resposta histológica utilizando <b>CONTROLE</b> :  | [_____] |
| 9.2.10.4 Total de pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> analisados:              | [_____] |
| 9.2.10.5 Valor-p:                                                                   | [_____] |
| 9.2.11 Desenvolvimento de resistência viral:                                        |         |
| 9.2.11.1 Pacientes que desenvolveram resistência viral ao <b>TENOFOVIR</b> :        | [_____] |
| 9.2.11.2 Total de pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> analisados:             | [_____] |
| 9.2.11.3 Pacientes que desenvolveram resistência viral ao <b>CONTROLE</b> :         | [_____] |
| 9.2.11.4 Total de pacientes que utilizaram <b>CONTROLE</b> analisados:              | [_____] |
| 9.2.11.5 Valor-p:                                                                   | [_____] |
| 9.2.12 Óbitos:                                                                      |         |
| 9.2.12.1 Pacientes que evoluíram a óbito utilizando <b>TENOFOVIR</b> :              | [_____] |
| 9.2.12.2 Total de pacientes que utilizaram <b>TENOFOVIR</b> analisados:             | [_____] |

9.2.12.3 Pacientes que evoluíram a óbito utilizando **CONTROLE**:

[ ]

9.2.12.4 Total de pacientes que utilizaram **CONTROLE** analisados:

[ ]

9.2.12.5 Valor-p:

[ ]

**SEÇÃO 10 – EVENTOS ADVERSOS**

| Evento adverso           | SI | Tenofovir |         | Controle |         | Valor-p |
|--------------------------|----|-----------|---------|----------|---------|---------|
|                          |    | Eventos   | N total | Eventos  | N total |         |
| Anorexia                 |    |           |         |          |         |         |
| Artralgia                |    |           |         |          |         |         |
| Astenia                  |    |           |         |          |         |         |
| Bronquite                |    |           |         |          |         |         |
| Cálculo renal            |    |           |         |          |         |         |
| Depressão                |    |           |         |          |         |         |
| Diarréia                 |    |           |         |          |         |         |
| Diplopia                 |    |           |         |          |         |         |
| Dispepsia                |    |           |         |          |         |         |
| Dor abdominal            |    |           |         |          |         |         |
| Dor de cabeça            |    |           |         |          |         |         |
| Dor de dente             |    |           |         |          |         |         |
| Dor faringolaringeal     |    |           |         |          |         |         |
| Dor nas costas           |    |           |         |          |         |         |
| Dor no peito             |    |           |         |          |         |         |
| Dor nos rins             |    |           |         |          |         |         |
| Esteatose hepática       |    |           |         |          |         |         |
| Fadiga                   |    |           |         |          |         |         |
| Febre                    |    |           |         |          |         |         |
| Flatulência              |    |           |         |          |         |         |
| Gastrenterite            |    |           |         |          |         |         |
| Gastrite                 |    |           |         |          |         |         |
| Gripe                    |    |           |         |          |         |         |
| Hematúria                |    |           |         |          |         |         |
| Hiperbilirrubinemia      |    |           |         |          |         |         |
| Infecções                |    |           |         |          |         |         |
| Injúria acidental        |    |           |         |          |         |         |
| Insônia                  |    |           |         |          |         |         |
| Leucopenia               |    |           |         |          |         |         |
| Mialgia                  |    |           |         |          |         |         |
| Nasofaringite            |    |           |         |          |         |         |
| Náusea                   |    |           |         |          |         |         |
| Pancreatite              |    |           |         |          |         |         |
| Perda de cabelo          |    |           |         |          |         |         |
| Perda de peso            |    |           |         |          |         |         |
| Problemas auditivos      |    |           |         |          |         |         |
| Rash                     |    |           |         |          |         |         |
| Rinite                   |    |           |         |          |         |         |
| Sinal/sint. inespecífico |    |           |         |          |         |         |
| Sinusite                 |    |           |         |          |         |         |
| Tontura                  |    |           |         |          |         |         |
| Trombocitopenia          |    |           |         |          |         |         |
| Ulceração da boca        |    |           |         |          |         |         |
| Vasodilatação            |    |           |         |          |         |         |
| Vômito                   |    |           |         |          |         |         |
| <b>Outros:</b>           |    |           |         |          |         |         |
|                          |    |           |         |          |         |         |
|                          |    |           |         |          |         |         |
|                          |    |           |         |          |         |         |
|                          |    |           |         |          |         |         |



## SEÇÃO 11 – OUTRAS INFORMAÇÕES

### 11.1 Fonte de financiamento

#### 11.1.1 Sim ou não?

☐ 1=Sim

☐ 2=Não

[ ]

#### 11.1.2 Qual fonte?

Em maiúsculas, principal nome ou sigla da fonte

[ ]

### 11.2 Conflitos de interesse:

#### 11.2.1 Declara conflito de interesses?

☐ 1=Sim

☐ 2=Não

[ ]

#### 11.2.2 Se em 11.2.1 a resposta for 1=Sim, qual o conflito de interesses?

[ ]

### 11.3 Conclusão principal do estudo sobre o melhor medicamento:

☐ 1=Tenofovir

☐ 2=Controle

☐ 3=Outra

[ ]

### 11.4 Conclusão dos autores:

### 11.5 Comentários relevantes dos autores do estudo:

### 11.6 Referências para outros estudos relevantes:

11.7 Necessário entrar em contato com o autor principal?

1=Sim; 2=Não; 3=Incerto

[ ]

11.8 Comentários pessoais:

## ANEXOS

## ANEXO A – CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO



**FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
[cpg@medicina.ufmg.br](mailto:cpg@medicina.ufmg.br)



**Ata do exame de qualificação a que se submeteu o mestrando GUSTAVO LAINE ARAÚJO DE OLIVEIRA**

Aos vinte e seis dias do mês de novembro de dois mil e dez, convocado pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Políticas de Saúde e Planejamento, compareceu o mestrando **GUSTAVO LAINE ARAÚJO DE OLIVEIRA** para submeter-se ao exame de qualificação com o projeto de dissertação intitulado: **"AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TENOFOVIR COMPARADO A LAMIVUDINA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO"**, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores doutores: Francisco de Assis Acurcio, orientador da dissertação – UFMG, Mariângela Leal Cherchiglia – UFMG e Ricardo Andrade Carmo – Fundação Hemominas. A sessão iniciou-se às 08:30 horas, na sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, com a presença dos professores acima citados. Após a exposição do candidato, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação oral, do conteúdo, relevância, metodologia e viabilidade do Projeto. Após a arguição, a Comissão Examinadora considerou o Projeto Aprovado e o aluno APTO a prosseguir a sua investigação. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 26 de novembro de 2010.

Prof. Francisco de Assis Acurcio/orientador

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia

Dr. Ricardo Andrade Carmo

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia/Coordenadora

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia  
Coordenadora do Programa de  
Pós-Graduação em Saúde Pública  
Faculdade de Medicina - UFMG

## ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO

05/12/11

SAGAS

Login: gustavolaine    Português    English    Español



# SAGAS

Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos  
Cadernos de Saúde Pública / Papers in Public Health

[Início](#)   [Artigo](#)   [Mensagens](#)   [Sair](#)

### CSP\_1571/11

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Arquivos</b>               | Versão 1 [Resumo]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Seção</b>                  | Artigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Título</b>                 | Custo-efetividade entre análogos de nucleos(t)ídeos para hepatite B crônica no Brasil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Título corrido</b>         | Custo-efetividade entre antivirais para hepatite B crônica no Brasil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Área de Concentração</b>   | Sistemas, Programas, Serviços e Tecnologia de Saúde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Palavras-chave</b>         | Economia da Saúde, Hepatite B Crônica, Antivirais, Medicamentos Excepcionais                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Fonte de Financiamento</b> | CAPES e CNPq                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Autores</b>                | Gustavo Laine Araújo de Oliveira (Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, Universidade Federal de Minas Gerais)<br>Alessandra Maciel Almeida (Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, Universidade Federal de Minas Gerais)<br>Anderson Lourenço da Silva (Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, Universidade Federal de Minas Gerais)<br>Cristina Mariano Rios Brandão (Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, Universidade Federal de Minas Gerais)<br>Elitida Gurgel Andrade (Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde, Universidade Federal de Minas Gerais)<br>Mariângela Leal Chierichiglia (Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde, Universidade Federal de Minas Gerais)<br>Francisco de Assis Acurcio (Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, Universidade Federal de Minas Gerais) |

### DECISÕES EDITORIAIS: [Exibir histórico]

| Versão | Recomendação | Decisão                                                 | Pareceres | Data de Submissão |
|--------|--------------|---------------------------------------------------------|-----------|-------------------|
| 1      |              | Em avaliação. Artigo enviado em 05 de Dezembro de 2011. |           |                   |

