

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso

Terapia Tripla na Hepatite C: Um Estudo de Série de Casos

André Luiz Stelmach Vilarinho

Porto Alegre, novembro de 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso

Terapia Tripla na Hepatite C: Um Estudo de Série de Casos

Trabalho apresentado como requisito parcial para aprovação na Disciplina de Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aluno: André Luiz Stelmach Vilarinho

Professor Orientador: Mauro Silveira de Castro

Coorientador: Simone Caminha Fogaça

Porto Alegre, novembro de 2015

Este artigo foi elaborado segundo as normas da Revista Saúde e Sociedade (Anexo I) na qualidade de “Artigo Original”.

Terapia Tripla Na Hepatite C: Um Estudo De Série De Casos

André Luiz S. Vilarinho¹, Simone Caminha Fogaça², Mauro Silveira de Castro³

¹Acadêmico de Farmácia, ²Farmacêutica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ³Professor Titular Faculdade de Farmácia da UFRGS

Resumo

Em julho de 2012 foi aprovada no Brasil o uso de inibidores de protease no tratamento da hepatite C. Até então as chances de cura com o tratamento da terapia dupla com interferon peguilado e ribavirina era em torno dos 30%. Em estudo clínicos o uso dos fármacos telaprevir e boceprevir mostraram chances de alcançar uma resposta viral sustentável em torno dos 60%. O tratamento com a terapia tripla tem duração de 48 semanas com efeitos adversos que muitas vezes levam a suspensão do tratamento. O objetivo desse estudo foi analisar os desfecho obtido no tratamento dos pacientes atendidos pela Farmácia de Medicamentos Especiais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todas as informações foram obtidas dos prontuários dos pacientes, baseado nas descrições e relatos, além dos resultados de exames de carga viral e hemograma. O total foram avaliados 112 pacientes tratados de agosto de 2013 até junho de 2015, destes 54 finalizaram o tratamento. Do total de pacientes iniciais, os que alcançaram um resposta viral sustentável foi de 43%. Os principais efeitos adversos apresentados foram anemia, astenia, prurido, dores no corpo, perda de apetite e rash. O resultado abaixo do esperado pode ser reflexo da metodologia utilizada, onde em estudos clínicos a população é definida no início dos estudos, na prática os pacientes são incluídos e excluídos já quando estão encaminhados para uso da terapia, assim os resultados obtidos nesse estudo refletem mais a realidade na prática do tratamento implementado no sistema de saúde.

Palavras-chave: Hepatite C; Terapia Tripla; Desfecho

Abstract

In July 2012, was approved in Brazil the use of protease inhibitors in the treatment of hepatitis C. Until then the chances of cure with the treatment of dual therapy with pegylated interferon and ribavirin was around 30%. In clinical studies, the use of drugs telaprevir and boceprevir showed chances of achieving a sustainable viral response in about 60%. Treatment with triple therapy is 48 weeks duration with adverse effects that often lead to treatment discontinuation. The aim of this study was to analyze the outcome obtained in the treatment of patients seen by the Special Drugs Pharmacy of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All the information was obtained from patient charts, based on descriptions and reports, and the results of viral load and blood count tests. The total 112 patients, evaluated from August 2013 to June 2015, these 54 completed the treatment. Of the total initial patients, who achieved sustained viral response was 43%. The main side effects presented were anemia, asthenia, pruritus, body aches, loss of appetite and rash. The result below expectations may reflect the methodology used, which in clinical studies the population is set at the beginning of the studies, in practice patients are included and already excluded when they are directed to use the therapy, so the results of this study reflect more the reality in practice treatment implemented in the health system.

Keywords: Hepatitis C; Triple Therapy; Outcome

Introdução

O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus envelopado, circular, de RNA fita simples com polaridade positiva, pertencente ao gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae* com um diâmetro de 50 nm. Ele tem seis principais genótipos (1 a 6) com múltiplos subtipos^(1,2). Os mais endêmicos no mundo são os genótipos 1 a 3. A genotipagem é mais significativa para o planejamento do tratamento na direção da cura das infecções⁽²⁾.

O HCV é um patógeno que causa grande dano ao fígado e é uma das principais causas de cirrose, carcinoma hepatocelular e transplante de fígado^(3,4). A hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo. A prevalência da infecção pelo HCV varia bastante, dependendo da região devido as características epidemiológicas e ainda do tipo de metodologia utilizada para realizar as estimativas⁽⁵⁾.

De acordo com dados do ministério da saúde, no Brasil, 20% a 58% dos pacientes com hepatopatia crônica têm anticorpos contra o HCV (anti-HCV). As complicações hepáticas causadas pelo HCV, que acabam levando a situações terminais, são as principais causas de transplante hepático em adultos. Dentre os fatores de risco ligados à infecção estão: o uso de drogas injetáveis, a transfusão sanguínea antes da introdução da pesquisa do anti-HCV em doadores de sangue e, em menor escala, acidentes de punção. Ainda com dados do ministério da saúde, da maioria dos pacientes infectados (70% a 80%) evolui para hepatite crônica; destes, 20% – se a contaminação ocorreu após os 40 anos de idade – desenvolverão cirrose em duas décadas. O risco de desenvolver hepatocarcinoma em pacientes cirróticos pode variar de 1 a 4%^(6,7,8).

Dos tratamentos utilizados: a monoterapia com interferon-alfa obteve pouco sucesso terapêutico, uma vez que permitia uma resposta virológica sustentada (RVS: é a situação em que, após 6 meses do final do tratamento a carga viral permanece indetectável, porém devendo ser acompanhada por mais 2 anos) na ordem de 6-12% em tratamentos de 6 meses e de 16-20% nos de 12 meses. A associação da ribavirina, desde 1998, aumentou a RVS para valores de 35-40%⁽⁹⁾.

Em julho de 2012, foi aprovado o uso da “terapia tripla”, onde além do uso de interferon-alfa e ribavirina, introduziu-se os inibidores de protease boceprevir ou

telaprevir para o tratamento do HCV. Com o uso dos inibidores de protease esperava-se aumentar as chances de cura entre 60 -80%⁽⁶⁾.

A ribavirina (RBV) tem sido usada para tratamento contra infecção crônica contra o HCV a mais de uma década, e apesar dos conhecidos efeitos colaterais e toxicidade, RBV continua essencial no tratamento de hepatites. A RBV é um análogo do nucleosídeo guanosina que foi identificado por ter um amplo espectro de ação contra vírus tanto de DNA quanto de RNA em modelos *in vitro*^(10,11). Os testes de combinação com o interferon alfa resultou numa melhora substancial no RVS (de 6-16% para 34-42%). Esse regime se mostrou muito mais eficaz que a droga administrada sozinha e esses resultados fizeram com que essa fosse a principal terapia por mais de anos^(10,12,13). Apesar do sucesso da ribavirina no tratamento do HCV, seus mecanismos de ação não estão completamente elucidados. Vários mecanismos foram propostos, incluindo: a inibição direta da replicação do genoma; a inibição a síntese ou diminuição da mesma de guanosina trifosfato (GTP) com consequente diminuição da replicação viral; alteração da resposta do hospedeiro através da resposta T helper, aumentando a atividade citotóxica para eliminação de células infectadas; e a potencialização do interferon por modulação de genes envolvidos com a sinalização do interferon dentro das células, diminuindo a falta de resposta^(10,14,16,17,18,20).

Dos seis genótipos da hepatite C, o genótipo 1 é o mais comum e o mais difícil de ser tratado. O tratamento combinado com interferon alfa peguilado e ribavirina (Peg-IFN RBV) é a abordagem preferida para obter a resposta viral sustentável em pacientes com infecção simples pelo HCV de genótipo 1.3SVR a taxa de RVS fica entre 40 – 50%, porém em outros genótipos e até mesmo com variação de raça essa taxa pode ficar abaixo dos 19%. Esse foi um dos fatores que levou a busca em melhorar o tratamento incluindo os inibidores de protease em adição ao regime existente de Peg-IFN RBV^(7,17).

Boceprevir é um inibidor de protease não estrutural do vírus da hepatite C aprovado para o tratamento de pacientes com genótipo 1 do HCV. Nas fases de pesquisa clínica 2 e 3, o tratamento com boceprevir combinado com Peg-IFN RBV foi associado a uma elevada supressão viral, e um significativo aumento nas taxas de RVS comparada a pacientes que receberam apenas Peg-IFN RBV^(19,20). Em pacientes recebendo terapias com inibidores de protease, o desenvolvimento de resistência pode contribuir para a falha do tratamento. Estudos *in vitro* confirmaram que o vírus

selvagem de HCV é sensível ao boceprevir, enquanto variantes do vírus contendo substituições de aminoácidos podem apresentar resistência a droga^(19,21). A presença do boceprevir frente essas cepas de vírus variantes se mostrou como uma vantagem seletiva para essas variantes, o que leva a falha terapêutica em alguns pacientes⁽²¹⁾. Nos estudos de fase 2, 53% dos pacientes tratados com boceprevir falharam em alcançar a RVS, sendo detectado nesses pacientes cepas variantes do vírus HCV. Entretanto, estudos in vitro tem mostrado que mesmo as variantes do vírus do HCV em presença do boceprevir apresentar uma taxa de replicação menor se comparada ao vírus selvagem livre de tratamento^(19,22).

Telaprevir é o segundo inibidor de protease do vírus do HCV com ação direta antiviral aprovado pelo US Food and Drug Administration (FDA) para uso com Peg-IFN RBV para o tratamento de infecção crônica pelo HCV em pacientes com genótipo 1. Ele pode ser usado em pacientes adultos com a infecção crônica compensada (incluindo com cirrose). Os pacientes podem ser virgens de tratamento ou terem falhado previamente com a terapia de Peg-IFN RBV. Em estudos bioquímicos, o telaprevir inibiu a atividade proteolítica da protease recombinante NS3 do HCV com um IC50 da ordem de 10 nM⁽²³⁾. Telaprevir é disponível pela via oral, sendo absorvido no intestino delgado, sem evidências de absorção no cólon. A concentração máxima no plasma após uma única dose de telaprevir é alcançada geralmente de 4 a 5 horas após a ingestão⁽²³⁾. A princípio a terapia envolvendo telaprevir, interferon e ribavirina para o tratamento do HCV de genótipo 1 leva um período de 48 semanas. Os desfechos clínicos determinados pela RVS para o telaprevir varia dependendo do genótipo do HCV. Para o genótipo 1, as taxas são baixas, variando de 42% a 52% enquanto para o genótipo 2 e 3 varia de 76 a 82%. Para os pacientes infectados com genótipos de 4 a 6 a RVS varia da seguinte forma: 4 (61%–69%), 5 (55%–60%), e 6 (74%–85.7%)⁽²⁴⁾.

De acordo com o Suplemento 2 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite Viral C e Coinfecções algumas regras devem ser aplicadas durante o tratamento. Dentre elas as regras de parada são de grande importância por determinarem pontos de não resposta durante o tratamento e desta forma evitando gastos e poupando os pacientes dos efeitos adversos. Para o telaprevir as regras de parada estão nas semanas 4 e 8 caso a carga viral (CV) seja maior que 1000 ui/mL e na semana 24 caso seja detectável qualquer valor, e para o boceprevir até a semana 12 é avaliada o decréscimo da carga viral, sendo a carga médica

avaliação, após a semana 12 o valor limite da CV é de 100 ui/mL, e após a semana 24 deve ser indetectável. Ainda podem ser tratamentos com lead-in, situação onde nas primeiras 4 semanas os pacientes são tratados com INF e RBV, e caso não ocorra a redução de pelo menos 1 log na CV, o início com os inibidores de protease não é aconselhável devido a provável falha do tratamento.

Objetivo

Esse trabalho tem por objetivo analisar o desfecho do tratamento da terapia tripla utilizada em pacientes atendidos pela farmácia de um hospital universitário do sul do Brasil. Expor os resultados obtidos e compará-los entre si e entre outros dados já publicados na literatura.

Métodos

Foi realizado um estudo de séries de casos de pacientes atendidos na Farmácia de Medicamento Especiais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A Farmácia Ambulatorial do HCPA é um dos centros de referência no município de Porto Alegre para o atendimento de pacientes em tratamento com terapia tripla para hepatite C. Com base no modelo já implementado para terapias de alta complexidade, HIV/AIDS e protocolos de quimioterapia. O farmacêutico realizaram consultas nas quais foram dispensados medicamentos para 30 dias de acordo com as prescrições médicas e LME (Laudo Médico Especializado) e efetuados registros no sistema de dispensação de medicamentos do estado do Rio Grande do Sul (AME). Os pacientes foram orientados quanto ao uso dos medicamentos, armazenamento, possíveis reações adversas, adequação da dieta e aplicação do interferon peguilhado e adjuvantes, como eritropoietina e filgrastima. Parâmetros laboratoriais foram acompanhados como PCR para carga viral e hemograma.

Os dados referentes ao tratamento dos pacientes foram obtidos diretamente pela pesquisa em prontuário e, apenas o que foi relatado pelos médicos foi utilizado na coleta de dados. Resultados laboratoriais registrados nos prontuários também serviram como fonte de dados.

Resultados

Foram avaliados 112 pacientes com tratamentos realizados de agosto de 2013 até junho de 2015, destes 50 eram homens e 62 eram mulheres. Deste total 28 não apresentavam prontuário por serem pacientes particulares, estes apenas faziam a retirada dos medicamentos da farmácia do hospital. Dos 112 pacientes inicialmente atendidos, 54 chegaram ao final do tratamento e destes 47 apresentaram carga viral indetectável ao final do tratamento, como mostrado na figura 1. Na tabela 1 são apresentados os números de pacientes totais em previstos com cada inibidor de protease, assim como as taxa de resposta viral sustentável no final de tratamento e número de tratamentos suspensos.

Figura 1. Fluxograma do resultado do uso da terapia tripla por pacientes da Farmácia de Medicamentos Especiais do HCPA no período de agosto/2013 à junho/2015.

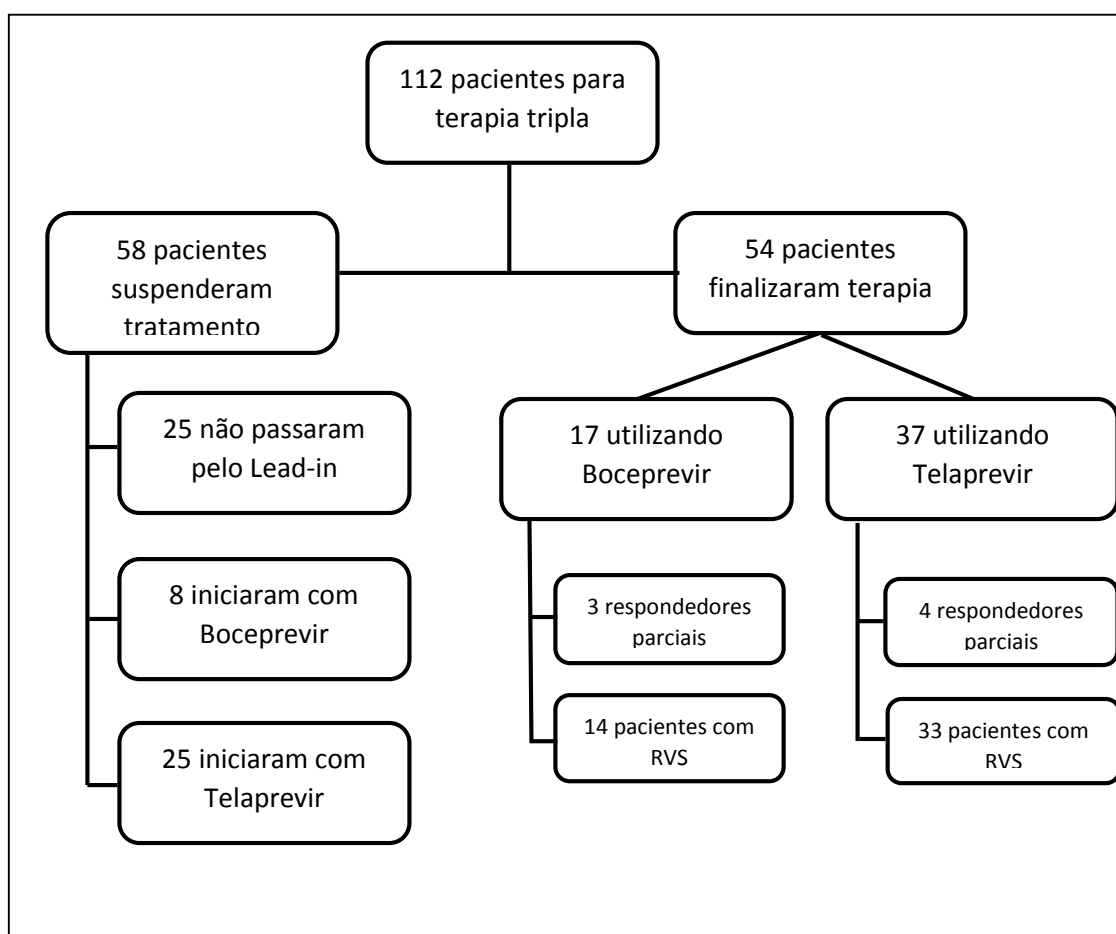


Tabela 1. Apresentação do número total de pacientes avaliados, o número de suspensões e a taxa de Resposta Viral Sustentável.

Inibidor de Protease*	Total de pacientes**	Suspenderam tratamento	Atingiram RVS	Taxa de RVS (%)
Boceprevir	22	10	9	41%
Telaprevir	62	35	23	37%

*Inibidor de protease que era previsto para o tratamento
**Pacientes com informações em prontuário

Os motivos que levaram a decisão de suspender o tratamento estão relacionados na tabela 2. Nessa relação aparecem os pacientes que foram atendidos pela farmácia mas não eram atendidos no serviço de gastrologia, apesar de não apresentarem prontuário foi possível saber que tiveram seus tratamentos suspensos devido as informações em seus cadastros de retirada.

Tabela 2. Motivos que levaram a suspensão do tratamento de acordo com o inibidor de protease utilizado.

Motivos da Suspensão	Nº de Pacientes
Utilizando Boceprevir	
CV detectável após semana 8	3
Complicações não relacionadas	1
Sem informação*	2
Plaquetopenia	1
Tentativa fora do protocolo**	1
TOTAL	8
Utilizando Telaprevir	
Acidente isquêmico	1
Anemia severa	4
CV detectável após semana 24	6
Depressão	1
Descompensação da cirrose	1
Edema generalizado	1
Erisipela	1
Sem informação*	10
TOTAL	25

*Pacientes com retirada de medicamento na farmácia, porém sem prontuário

**Mesmo atendendo outros quesitos para suspensão, foi feita uma tentativa de prolongamento do tratamento.

Tabela 3. Os principais efeitos adversos relatados nos prontuários. Mostrando os resultados em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (fr) em relação ao total de pacientes atendidos pela farmácia que usavam determinado IP: 12 pacientes com boceprevir e 27 com telaprevir.

Principais Efeitos Adversos					
Telaprevir	Fa	fr	Boceprevir	Fa	fr
Anemia	23	85%	Anemia	10	83%
Dores pelo corpo	13	48%	Neutropenia	4	33%
Rash	11	41%	Dores pelo corpo	6	50%
Leucopenia	4	15%	Depressão	1	8%
Redução do apetite	12	44%	Astenia	10	83%
Prurido	15	56%	Redução do apetite	7	58%
Depressão	9	33%	Prurido	3	25%
Astenia	9	33%	Câimbras	3	25%
Neutropenia	5	19%	Dispinéa	2	17%
Disgeusia	2	7%			

Além destes 33 pacientes que interromperam o tratamento após o início dos inibidores de protease, outros 25 pacientes também tiveram o tratamento suspenso antes mesmo de iniciar os IPs. O principal motivo desse grupo foi a queda menor que 1 log na carga viral após as primeiras 4 semanas utilizando apenas a terapia de interferon e ribavirina (52%), os outros motivos foram: risco/benefício (20%), depressão (12%), abandono (8%), e ainda ocorreu um óbito e uma reação alérgica grave relacionada ao interferon.

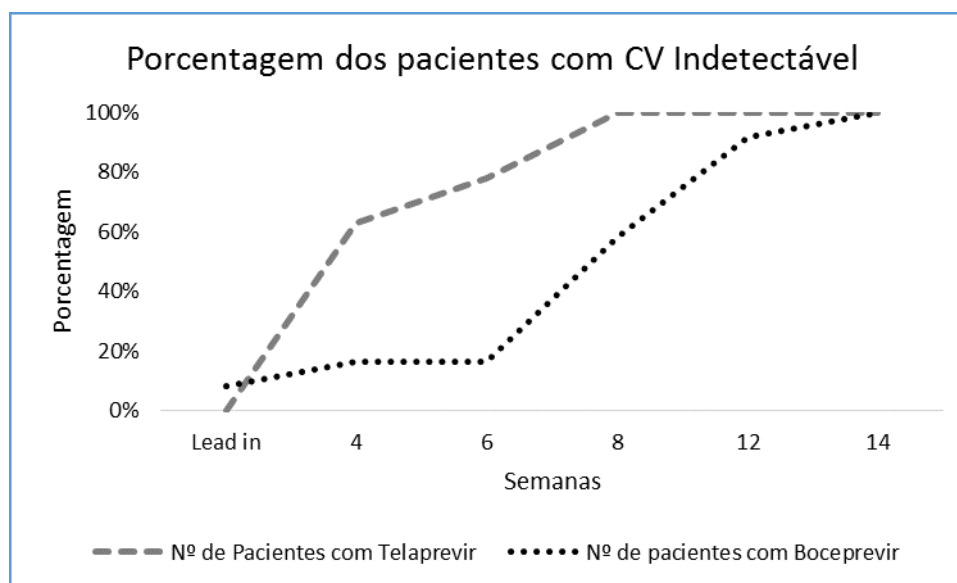


Gráfico 1. Demonstrando a porcentagem de pacientes com carga viral indetectável com o passar das semanas de tratamento.

Analisando os prontuários foi possível elaborar uma lista dos principais efeitos adversos que eram descritos ou apontados nos prontuários dos pacientes. A tabela 3 coloca em porcentagem essas reações, levando em conta quantos pacientes do

total apresentaram cada um dos sintomas. Anemia, dores pelo corpo, astenia e prurido foram as reações mais prevalentes em ambos os tratamentos.

Um dos principais exames avaliados durante o tratamento é a carga viral. Como definido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, a carga viral é um dos indicadores do nível de resposta ao tratamento, e por consequência sendo usado para determinar a descontinuação ou não da terapia. O gráfico 1 mostra quantos pacientes se encontram com a carga viral indetectável com o passar das semanas de tratamento de acordo com IP usado em cada grupo. Nessa contagem levou-se em conta apenas os pacientes com prontuários disponíveis e que completaram todo o tratamento, totalizando 39 pacientes.

Ao final do período proposto, com 112 pacientes avaliados, houve 43% de pacientes que chegaram ao final do tratamento com CV indetectável, o que os permite serem acompanhados pelos próximos 2 anos para avaliar a manutenção da resposta viral sustentável. Infelizmente 6% desses pacientes apresentaram o primeiro exame após terminarem a terapia uma CV detectável, se mostrando respondedores parciais.

Discussão

Dos resultados obtidos, a taxa de resposta viral sustentável se mostrou inferior ao que era esperado se comparado aos estudos clínicos de fase 2 e 3. Como comentado por Almeida e colaboradores, as taxas esperadas deveriam ser de 70 a 80%, enquanto o observado foi de apenas 43%. Em um estudo francês, de Fountaine e colaboradores(2014), foram apresentados valores também abaixo do esperado. Nesse estudo houve uma grande variação nos resultados, porém os dados foram apresentados dividindo a população estudada, os resultados apresentados para os pacientes tratados com telaprevir variaram de 19% (que seriam os respondedores nulos) a 74% (dos que finalizaram tratamento) e para o boceprevir esses números seriam de zero a 53%. Essa variação pode ser explicada devido a realidade em que os estudos foram realizados. Nos estudos de fase clínica os pacientes são avaliados e incluídos ou excluídos do estudo por diversos fatores, mantendo dessa forma uma população bem definida para os estudos, porém nos estudos que são baseados nas experiências reais a população em estudo não está tão bem definida, os pacientes podem apresentar diversas características que podem influenciar no desfecho final do tratamento, um exemplo simples é variação no nível de cirrose. Outra observação feita foi quanto a diferença

entre os inibidores de protease, enquanto esperava-se que o telaprevir fosse apresentar maior RVS, acabou o boceprevir por apresentar melhores resultados. Isso provavelmente se deve ao baixo número de pacientes com uso do boceprevir.

Considerando as recomendações do Ministério da Saúde para as regras de parada do tratamento, os pacientes com boceprevir tiveram uma maior dificuldade em reduzir a carga viral nas primeiras semanas. Como mostrado na 8ª semana de tratamento alguns pacientes ainda apresentavam uma carga viral maior que 1000 ui/mL, enquanto que pacientes com telaprevir só usaram a regra de parada na 24ª semana por apresentarem CV positiva, apesar de estar abaixo dos 1000 ui/mL.

Os efeitos adversos relatados ficaram dentro esperado. Grande parte está relacionado ao tratamento com interferon e ribavirina, como anemia, leucopenia, perda de apetite e depressão. Não foi relato por parte dos pacientes alguns sintomas como alteração de gosto, boca seca e tonturas, que são efeitos comuns e esperados. Provavelmente isso se deve pelo fato de serem sintomas que são explicados pela equipe médica e farmacêuticos logo no início do tratamento, fazendo com que os pacientes apenas confirmem a presença sem relatar como uma reclamação, por saberem que esses sintomas iriam aparecer.

Conclusão

Considerando as dificuldades do tratamento, o longo tempo da terapia e uma redução de 52% no número de pacientes que chegaram até o final do tratamento, pode-se avaliar como positivo que apenas 7 pacientes foram respondedores parciais. Com o avanço nas pesquisas e o desenvolvimento de novos fármacos, os abandonos de tratamento e as suspensões deverão ter uma baixa expressão nos próximos tratamentos. Em dezembro desse ano (2015) se iniciará um novo protocolo para o tratamento da hepatite C com os fármacos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir com grandes expectativas visto que a terapia proposta não utilizaria mais interferon e ribavirina para os casos mais simples, além do melhor tempo de tratamento (em média 12 semanas) e da elevada taxa de cura esperada em torno de 90%. Provavelmente nos próximos anos estaremos nos deparando com a possibilidade de erradicação do HCV com a criação de fármacos com grande efetividade, seguros, com ação em todos os genótipos e que se apresentem como formas farmacêuticas orais e de baixo custo para alcançar todos pacientes que necessitarem.

Referências

- 1- Hepatites Virais. Disponível em <<http://icb.ufmg.info/mic/diaadia/wp-content/uploads/2014/03/130401-hepatites.pdf>> Acesso em outubro de 2015.
- 2- MARTINS, T., et al. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. Tese (Ciências da Saúde. Universidade do Sul de Santa Catarina) Tubarão. Santa Catarina. 2010.
- 3- Faisal Nouroza, Sidra Shaheena, Ghulam Mujtabab, Shumaila Noreenc. **An overview on hepatitis C virus genotypes and its control.** Egyptian Journal of Medical Human Genetics. Volume 16, Issue 4, Outubro 2015, Pág 291–298
- 4- Ferreira, P. R. A., et al. **Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases Volume 19, Issue 4, Julho-Agosto 2015, Pág 363–368
- 5 - Tatiana Martins, Janaína Luz Narciso-Schiavon, Leonardo de Lucca Schiavon. **Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C.** Revista da Associação Médica Brasileira. Volume 57, Issue 1, Janeiro - Fevereiro 2011, Páginas 107–112
- 6- Suplemento 2 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite Viral C e Coinfecções - Genótipo 1 do HCV e fibrose avançada / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; Coordenação de Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- 7- MARQUES, N. et al . **Caracterização da Resposta Viroológica Sustentada na Terapêutica da Hepatite C Crônica pela Avaliação à 4ª Semana.** J Port Gastroenterol., Lisboa , v. 14, n. 5, dez. 2007 .
- 8- ALVES, Alexandro Vaesken et al . **Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon-alfa e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul.** Arq. Gastroenterol., São Paulo , v. 40, n. 4, p. 227-232, Dez 2003.
- 9- Mugdha Sitole, Matthew Silva, Linda Spooner, Morgan K. Comee, Michael Malloy. **Telaprevir Versus Boceprevir in Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Data From Phase II and III Trials.** Clinical Therapeutics. Volume 35, Number 2, 2013
- 10- Christopher Koh, T. Jake Liang. **What is the future of ribavirin therapy for hepatitis C?.** Antiviral Research. Volume 104. Janeiro de 2014.
- 11- **INCIVEK - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION.** Disponível em: <http://www.drugbank.ca/system/fda_labels/DB05521.pdf?1368392685> Acesso em: Outubro de 2015.
- 12- Brillanti, S., Garson, J., Foli, M., et al. **A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C.** Gastroenterology 107, 812–817. Julho 1994.
- 13- Ogert, R.A., Howe, J.A., Vierling, J.M., et al. **Resistance-associated amino acid variants associated with boceprevir plus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin**

- in patients with chronic hepatitis C in the SPRINT-1 trial.** *Antiviral Ther.* 18, 387–397. 2013
- 14- Hofmann, W.P., Polta, A., Herrmann, E., et al. **Mutagenic effect of ribavirin on hepatitis C nonstructural 5B quasispecies in vitro and during antiviral therapy.** *Gastroenterology* 132, 921–930. 2007
- 15- Chung, R.T., Gale Jr., M., Polyak, S.J., Lemon, S.M., Liang, T.J., Hoofnagle, J.H., 2008. **Mechanisms of action of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: Summary of a workshop.** *Hepatology (Baltimore, Md.)* 47, 306–320. 2008
- 16- Chevaliez, S., Brillet, R., Lazaro, E., Hezode, C., Pawlotsky, J.M. **Analysis of ribavirin mutagenicity in human hepatitis C virus infection.** *J. Virol.* 81, 7732–7741. 2007
- 17- Rotman, Y., Nouredin, M., Feld, J.J., et al. **Effect of ribavirin on viral kinetics and liver gene expression in chronic hepatitis C.** *Gut.* 63 (1), 161–169. 2014
- 18- Dietz, J., Schelhorn, S.E., Fitting, D., et al. **Deep sequencing reveals mutagenic effects of ribavirin during monotherapy of hepatitis C virus genotype 1-infected patients.** *J. Virol.* 87, 6172–6181. 2013
- 19- Howe, A. Y. M., et al. **Long-term follow-up of patients receiving boceprevir for treatment of chronic hepatitis C.** *Antiviral Research.* Volume 104. Outubro de 2014.
- 20- Bacon, B., Gordon, S.C., Lawitz, E., et al. **Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection.** *N. Engl. J. Med.* 364, 1207–1217. 2011
- 21- Wu JZ, Walker H, Lau JYN, Hong Z. **Activation and Deactivation of a Broad-Spectrum Antiviral Drug by a Single Enzyme: Adenosine Deaminase Catalyzes Two Consecutive Deamination Reactions.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 47.1 (2003): 426–431. PMC. Web. 21 Nov. 2015.
- 22- Shimakami, T., Welsch, C., Yamane, D., et al. **Protease inhibitor-resistant hepatitis C virus mutants with reduced fitness from impaired production of infectious virus.** *Gastroenterology* 140, 667–675. 2011
- 23- Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L., Seeff, L.B. **Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C.** *Hepatology (Baltimore, Md.)* 39, 1147–1171. 2004
- 24- Samuel James Matthews; Jason W. Lancaster. **Telaprevir: A Hepatitis C NS3/4A Protease Inhibitor.** *Clinical Therapeutics.* Volume 34, Número 9, 2012
- 25- Almeida, P. R. L., et al. **TRIPLE THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS C: initial series in a public health program in the South of Brazil.** *Arq Gastroenterol.* Volume 52 no. 1 - jan./mar. 2015

Anexo I

Escopo e política

Política editorial: Veicular produção científica de caráter crítico e reflexivo em torno do campo da saúde pública/coletiva de modo a socializar novas formas de abordar o objeto. Igualmente, veicular produção de técnicos de diversos órgãos, tais como secretarias estaduais e municipais de saúde, que divulgam resultados de seus trabalhos, com contribuições importantes e que não devem ficar restritas a relatórios de circulação interna, contribuindo para o avanço do debate e da troca de ideias sobre temas desafiantes, cujas raízes encontram-se na própria natureza multidisciplinar da área.

São particularmente valorizados artigos que façam interface da saúde com as ciências sociais e humanas.

Áreas de interesse: Desde sua criação, em 1992, Saúde e Sociedade tem publicado trabalhos de diferentes áreas do saber que se relacionam ou tenham como objeto de preocupação a saúde pública/coletiva. Nesse sentido, abarca a produção de diferentes ramos das ciências humanas e sociais e da ciência ambiental, incorporando a produção científica, teórica e aquela mais especificamente relacionada às propostas de intervenção e prática institucional.

Tipos de artigos: Publica matéria inédita de natureza reflexiva, de pesquisa e atualização do conhecimento, sob a forma de:

- a) artigos de pesquisas originais;
- b) análise de grandes temas de interesse da área;
- c) ensaios de natureza teórica, metodológica ou técnica, que estimulem a polêmica ou o tratamento de temas específicos sob diferentes enfoques;
- d) dossiês - textos ensaísticos ou analíticos resultantes de estudos ou pesquisas originais sobre tema indicado pelos editores e a convite deles.
- e) relatos de experiências nas áreas de pesquisa, do ensino e da prestação de serviços de saúde;
- f) cartas à redação com comentários sobre ideias expressas em matéria já publicada pela revista, tendo em vista fomentar uma reflexão crítica acerca de temas da área;
- g) comentários curtos, notícias ou críticas de livros publicados e de interesse para a área, definidos pelo Conselho Editorial;
- h) entrevistas / depoimentos de personalidades ou especialistas da área visando, quer a reconstrução da história da saúde pública/coletiva, quer a atualização em temas de interesse definidos pelo Conselho Editorial; e
- i) anais dos congressos paulistas de saúde pública promovidos pela APSP, bem como de outros eventos científicos pertinentes à linha editorial da Revista.

A Revista veicula contribuições espontâneas que se enquadrem na política editorial da Revista bem como matéria encomendada a especialistas.

São particularmente valorizados artigos que façam interface da saúde com a área de humanas.

Procedimentos de avaliação por pares: O Conselho Editorial (CE) conta com a colaboração de pareceristas que são os co-participantes do processo de julgamento dos manuscritos submetidos. Os pareceristas são indicados ad-hoc, pelo CE, dentre os especialistas de confirmada competência técnica e científica, com a função de colaborar na apreciação dos manuscritos submetidos à publicação. Estes dispõem de autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo apresentar sugestões de modificações aos autores. Cada trabalho é apreciado por no mínimo dois relatores, cujos nomes são mantidos em sigilo, omitindo-se, também, o(s) nome(s) dos autores perante os relatores.

Público: Profissionais do campo da saúde em geral, docentes, pesquisadores e especialistas de saúde pública/coletiva e de áreas afins.

Do ineditismo do material

O conteúdo dos artigos enviados para publicação não pode ter sido publicado anteriormente ou encaminhado simultaneamente a outro periódico. Os artigos publicados na Saúde e Sociedade, para serem publicados em outros locais, ainda que parcialmente, necessitam de aprovação por escrito por parte dos Editores.

Da autoria

As pessoas designadas como autores devem ter participado na elaboração dos artigos de modo que possam assumir publicamente a responsabilidade pelo seu conteúdo. A qualificação como autor deve pressupor: concepção e o delineamento ou a análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou a sua revisão crítica; e aprovação da versão a ser publicada.

No final do texto devem ser especificadas as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

Da seleção de artigos e revisão por pareceristas

Na seleção de artigos para publicação, avalia-se o mérito científico do trabalho e sua adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Nos trabalhos de investigação envolvendo seres humanos deve ser explicitada a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição onde foi realizada a pesquisa.

Saúde e Sociedade submete todos os originais à apreciação da Comissão Editorial apoiada por consultores ad hoc, que recomendam sua aceitação ou rejeição, podendo apresentar aos autores sugestões de alterações. Cada trabalho será apreciado por, no mínimo, dois relatores, cujos nomes serão mantidos em sigilo, omitindo-se também o(s) nome(s) do(s) autor(es) perante os relatores.

Forma e preparação de manuscritos

Formato

Papel tamanho A4, margens de 2,5 cm, espaço 1,5, letra Times New Roman 12. Número máximo de páginas: 20 (incluindo ilustrações e referências bibliográficas).

Estrutura

Título: Conciso e informativo. Na língua original. Incluir como nota de rodapé a fonte de financiamento da pesquisa.

Nome(s) do(s) autor(es): todos devem informar a afiliação institucional (em ordem decrescente, por exemplo: Universidade, Faculdade e Departamento) e e-mail. O autor responsável pela correspondência também deve informar seu endereço completo (rua, cidade, CEP, estado, país).

Resumos: Devem refletir os aspectos fundamentais dos trabalhos, com no mínimo 150 palavras e no máximo 250, incluindo objetivos, procedimentos metodológicos e resultados. Devem preceder o texto e estar na língua do texto e em inglês (abstract).

Palavras-chave: De 3 a 6, na língua do texto e em inglês, apresentados após o resumo.

Gráficos e tabelas: Os gráficos e tabelas devem ser apresentados em seus programas originais (por exemplo, em Excel: arquivo.xls), devidamente identificados, em escala de cinza.

Imagens: As imagens (figuras e fotografias) devem ser fornecidas em alta resolução (300 dpi), em JPG ou TIF, com no mínimo 8 cm de largura.

Citações no texto: Devem ser feitas pelo sobrenome do autor (letra minúscula), ano de publicação e número de página quando a citação for literal, correspondendo às respectivas referências bibliográficas. Quando houver mais de dois autores, deve ser citado o primeiro, seguido de e “col.”. Exemplo: Martins e colaboradores (2014) ou (Martins e col., 2014).

Referências

Será aceito no máximo 40 referências por artigo com exceção dos artigos de revisão bibliográfica. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências bibliográficas citadas no texto. As referências deverão seguir as normas da ABNT NBR 6023, serem apresentadas ao final do trabalho e numeradas. A seguir alguns exemplos:

Livro

FORTES, P. A. de C.; RIBEIRO, H. (Org.). Saúde global. São Paulo: Manole, 2014.

Capítulo de Livro

GOTLIEB, S. L. D.; LAURENTI, R.; MELLO JORGE, M. H. P. Crianças, adolescentes e jovens do Brasil no fim do século XX. In: WESTPHAL, M. F. Violência e criança. São Paulo: EDUSP, 2002. p. 45-72.

Artigo de Periódico

BASTOS, W. et al. Epidemia de fitness. Saúde e Sociedade, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 485-496, 2013.

Tese

SANTOS, A. L. D. dos. Histórias de jovens que vivenciaram a maternidade na adolescência menor: uma reflexão sobre as condições de vulnerabilidade. 2006. Tese (Doutorado em Saúde Materno-Infantil)-Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

Documento on-line

WHO GLOBAL MALARIA PROGRAMME. World malaria report: 2010.

Geneva: WHO, 2010. Disponível em:

<http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/worldmalariareport2010.pdf

>. Acesso em: 7 mar. 2011.