

ARTIGO ORIGINAL

O impacto da hepatite C em Portugal



J. Anjo^{a,*}, A. Café^b, A. Carvalho^c, M. Doroana^d, J. Fraga^e, J. Gíria^f, R. Marinho^d, S. Santos^b e J. Velosa^d

^a Eurotrials, Consultores Científicos, Lisboa, Portugal

^b Roche Farmacêutica Química, Amadora, Portugal

^c Faculdade de Medicina e Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, HUC, Coimbra, Portugal

^d Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM, Lisboa, Portugal

^e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

^f Direção-Geral da Saúde, Lisboa, Portugal

Recebido a 20 de novembro de 2013; aceite a 3 de março de 2014

Disponível na Internet a 28 de março de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Hepatite C;
Cirrose;
Carcinoma
hepatocelular;
Portugal;
Carga da doença

Resumo

Introdução: A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial devido à elevada taxa de progressão para a cronicidade e ao potencial evolutivo para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC).

Objetivos: Caracterizar a história natural da infecção pelo VHC, a prática clínica atual e estimar o consumo anual de recursos de saúde associados ao tratamento e acompanhamento dos doentes nos vários estádios de progressão da doença em Portugal.

Métodos: Revisão de literatura publicada entre 1989-2013 nas bases de dados MEDLINE e Cochrane Library, utilizando termos-chave; pesquisa de informação em websites de organizações nacionais e internacionais relevantes; recolha de estimativas nacionais através de um painel de Delbecq com participação de peritos portugueses; medição de custos.

Resultados: Estima-se que o limite inferior para a incidência da infecção pelo VHC em Portugal seja de pelo menos um novo caso/100.000 habitantes por ano e a prevalência entre 1-1,5% (100.000-150.000 indivíduos). Apenas 30% dos doentes se encontram atualmente diagnosticados. Do total de mortes por cirrose hepática e CHC, estima-se que 20 e 50%, respetivamente, sejam devidas ao VHC. A cirrose hepática descompensada e o CHC são os estádios com maiores custos associados, 11.000€ e 17.000€/doente/ano, respetivamente.

Conclusões: Em Portugal, os gastos anuais relacionados com a hepatite C ascendem a cerca de 71 milhões de euros, sendo aproximadamente 83% deste valor (60 milhões de euros) devido às complicações da doença e ao transplante hepático, muitas vezes necessários no tratamento

* Autor para correspondência.

Correios eletrónicos: joana.anjo@eurotrials.com, catarina.silva@eurotrials.com (J. Anjo).

destas complicações. Os resultados deste estudo vêm sustentar que a infecção por VHC é uma doença com elevado impacto económico na perspetiva da sociedade, o que, consequentemente fundamentará a realização de um programa nacional de prevenção e rastreio na área da hepatite C reforçando ainda a importância do seu tratamento.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Hepatitis C;
Cirrhosis;
Hepatocellular carcinoma;
Portugal;
Burden of disease

The burden of hepatitis C in Portugal

Abstract

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) infection constitutes a major public health problem worldwide due to the high rate of progression to chronicity and potential evolution to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

Objectives: To characterize the natural history of HCV infection, the current clinical practice and to estimate the annual consumption of health resources associated to the treatment and follow-up of patients in the different progression stages of the disease in Portugal.

Methods: Review of the literature published between 1989 and 2013 in MEDLINE and Cochrane Library databases, using keywords; data search in websites of relevant national and international organizations; collection of national estimates through a Delbecq panel conducted with Portuguese experts; cost estimation.

Results: It is estimated that the lower limit for the incidence of HCV infection in Portugal is at least 1 new case/100,000 persons per year and that the prevalence ranges between 1 and 1.5% (100,000-150,000 subjects). Only 30% of the patients are currently diagnosed. From the total number of deaths by liver cirrhosis and HCC, it is estimated that 20% and 50% are due to HCV, respectively. Decompensated liver cirrhosis and HCC are the stages with the highest annual costs, € 11,000 and € 17,000/patient, respectively.

Conclusions: In Portugal, the annual costs associated to hepatitis C are about 71 million euros of which approximately 83% (60 million euros) being due to complications of disease and liver transplant, often required in the treatment of these complications. The results of this study support that, from a society's perspective, VHC infection is a disease with a considerable economic burden, which therefore justifies the conduction of a national screening and prevention program directed to hepatitis C, which would reinforce the relevance of its treatment.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial devido à elevada taxa de progressão para a cronicidade e potencial evolutivo para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), as principais causas de morte por VHC¹.

O objetivo da terapêutica antivírica é a cura da infecção, através da eliminação sustentada do vírus, prevenindo assim o desenvolvimento destas complicações.

Dada a evolução lenta da hepatite C, estima-se que, na ausência de tratamento, as complicações decorrentes do VHC venham a aumentar nos próximos anos, já que a maior ocorrência de novas infecções deverá ter acontecido em meados da década de 80².

Nos estádios mais avançados de progressão da doença, a hepatite C representa custos muito elevados devido ao consumo de recursos em saúde, nomeadamente hospitalizações, consultas médicas, medicamentos, análises e exames, e nalguns casos, necessidade de transplante hepático. O reconhecimento e caracterização do impacto da doença em Portugal torna-se assim essencial na sustentação

das tomadas de decisão relacionadas com a prevenção e tratamento da doença.

O presente estudo teve como objetivo caracterizar o impacto da infecção pelo VHC em Portugal, através da recolha de dados epidemiológicos e história natural da doença, da caracterização da prática clínica atual, do cálculo de custos associados aos diferentes estádios de progressão da doença e da avaliação do impacto do VHC na qualidade de vida dos doentes.

Material e métodos

Revisão da literatura

Com o objetivo de recolher e analisar a informação científica disponível sobre a infecção pelo VHC em Portugal, efetuou-se uma revisão da literatura médica publicada. Foram considerados estudos publicados entre 1989-2013, nas bases de dados MEDLINE e Cochrane Library, através de uma pesquisa do tipo *Free-Text Search*, utilizando os seguintes termos: («HCV» ou «Hepatitis C») e «Epidemiology»

e («Europe» ou «Portugal»); («HCV» ou «Hepatitis C») e «Global Burden of disease»; («HCV» ou «Hepatitis C») e «Natural history»; («HCV» ou «Hepatitis C») e («Therapy» ou «Triple Therapy»).

A estratégia de pesquisa incluiu também recolha de informação em websites de organizações nacionais e internacionais (por exemplo, normas orientadoras da prática clínica)^{3,4}.

Painel de peritos

Após revisão da literatura, foi conduzido, em janeiro de 2013, um painel de peritos para recolha de estimativas e validação de dados extraídos da literatura sobre a infecção por VHC em Portugal. Seis peritos com experiência na área do VHC, provenientes de diferentes zonas geográficas do país (Norte, Centro e Sul) estiveram reunidos, tendo o painel decorrido segundo o método de Delbecq na presença de um moderador^{5,6}.

Cálculo dos custos associados à infecção por vírus da hepatite C

Para analisar as implicações económicas da infecção por VHC em Portugal, recorremos à estimativa dos custos diretos e indiretos decorrentes desta doença. Os custos foram estimados em euros, segundo a perspetiva da sociedade e calculados para o ano de 2013.

Após a identificação e quantificação dos recursos pelo painel de peritos, procedeu-se à alocação dos respetivos custos unitários, com base em preços/tarifas obtidos a partir de fontes oficiais e literatura, nomeadamente: Catálogo da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS)⁷ para custos da medicação reservada a utilização em meio hospitalar; base de dados INFOMED⁸ para custos da medicação dispensada em ambulatório; Relatório de Contabilidade Analítica dos Hospitais⁹ para custos das consultas de especialidade; tabelas de GDH^{10,11} para custos de hospitalizações e exames complementares de diagnóstico e terapêutica; estudo de Elbasha et al. para custos da medicação nos doentes transplantados¹².

Os custos indiretos mensurados foram os associados à perda de produtividade de trabalhadores vivos (absentismo)¹³.

Resultados

Perfil epidemiológico

Incidência

Os dados existentes sobre a incidência de hepatite C em Portugal são escassos e resultam do número de notificações efetuadas, estando por isso associados a um baixo nível de evidência científica. Dado o perfil assintomático da infecção aguda, é reconhecido que nem todos os novos casos são notificados e que muitos dos notificados correspondem a novos diagnósticos de infecção crónica.

A partir de uma revisão sistemática da literatura, Muhlberger et al. estimaram para a região europeia da Organização Mundial de Saúde (OMS), uma taxa média anual

de incidência de hepatite C de 6,19 casos por 100.000 habitantes (intervalo de confiança (IC) a 95%: 4,90-7,48), no período de 1997-2004¹⁴. Neste período, os dados publicados relativos à incidência da hepatite C em Portugal indicam um valor máximo de 6,9 novos casos/100.000 habitantes em 1998^{15,16}.

Os dados bibliográficos disponíveis para Portugal refletem ainda uma tendência decrescente na taxa de incidência entre 1998 (6,9 casos/100.000 habitantes) e 2010 (0,37 casos/100.000 habitantes)¹⁵⁻¹⁷. No entanto, a validade desta análise é limitada pelos motivos supramencionados.

O painel de peritos estimou que a taxa anual de incidência da hepatite C em Portugal seja de pelo menos um novo caso por 100.000 habitantes, o que corresponderá a um número mínimo de 100 novos casos por ano.

Prevalência

A verdadeira prevalência da hepatite C não é conhecida devido à inexistência de estudos epidemiológicos que envolvam amostras representativas da população.

Atualmente estima-se que 2-3% da população mundial (130-170 milhões de pessoas) esteja infetada pelo VHC¹⁸. Considerando apenas a União Europeia, a prevalência estimada decresce para aproximadamente metade (1,1-1,3%), correspondendo a 7,3-8,8 milhões de infetados¹⁸.

Na população portuguesa, Marinho et al. estimaram uma prevalência de aproximadamente 1,5% com base nos dados de seroprevalência em dadores de sangue e utilizadores de drogas por via endovenosa¹⁹. De acordo com o painel de peritos, estima-se que a prevalência atual da doença permaneça entre 1-1,5%, ou seja, existirão atualmente em Portugal cerca de 100.000 a 150.000 doentes infetados pelo VHC. Destes, assume-se que apenas 30% se encontrem diagnosticados, correspondendo a aproximadamente 37.500 doentes.

A distribuição dos doentes diagnosticados pelos diferentes estádios de desenvolvimento da doença foi também caracterizada pelo painel de peritos, que estimou que a grande maioria destes doentes se encontrem atualmente com hepatite C crónica (60%), estando os restantes distribuídos pelos estádios de cirrose hepática compensada (30%), descompensada (6%) e CHC (4%).

O painel de peritos caracterizou ainda a prevalência da infecção pelo VHC em subpopulações de risco através da prática clínica e da validação de dados bibliográficos²⁰. Estimaram-se percentagens muito elevadas de VHC nos utilizadores de drogas por via endovenosa (50%), em particular nos utilizadores de longa duração (80%) e nos doentes coinfetados pelo VIH (30%). Outros grupos de risco identificados, ainda que com menor prevalência, foram os doentes em hemodiálise (5%), recetores de transfusões sanguíneas antes de 1992 (2%) e bebés de mulheres infetadas pelo VHC (transmissão vertical: 1,5%).

Genótipo

O VHC é um vírus de RNA de cadeia simples que apresenta grande variabilidade genética. Atualmente existem 6 genótipos identificados²¹.

A determinação do genótipo (G) do VHC é de importância clínica fulcral, pois determina a probabilidade de resposta, o tipo de tratamento e sua duração, bem como a dose de ribavirina (RBV) a utilizar²².

Tabela 1 Estimativas do número de mortes devidas ao VHC em Portugal

Causas de morte	Mortalidade		Mortes devidas ao VHC	
	N.º de mortes ^b	Mortes/100.000 hab	%	N.º de mortes
Hepatite C ^a	51	0,47	100 ^b	51
Cirrose hepática	1.537	14,4	20 ^c	307
CHC	893	8,34	50 ^c	447
VIH	894	8,37	20 ^c	179
Total	3.375	31,61	30	984

^a Excluindo as mortes devidas a cirrose hepática e CHC.

^b Dados OMS 2008.

^c Dados do painel de peritos.

À semelhança do que acontece a nível mundial, o G1 foi o genótipo mais prevalente em 2 estudos epidemiológicos realizados em Portugal (2001 e 2009), estando presente em 50-60% dos doentes²⁰. De acordo com o painel de peritos, a distribuição obtida em 2009 corresponde à atual distribuição dos genótipos em Portugal, sendo o mais frequente o G1 (60%), seguido do G3 (25%), G4 (7%) e G2 (2%)^{20,23}.

Mortalidade

Muhlberger et al. estimaram um número de 1.117 mortes/ano (11,12 mortes/100.000 habitantes) devidas ao VHC em Portugal com base nos dados de mortalidade da OMS de 2002¹⁴. Uma vez que os dados de mortalidade da OMS relativos à hepatite C crónica excluem as mortes por cirrose hepática e CHC²⁴, as principais causas de morte associadas ao VHC, os autores utilizaram as frações de cirrose hepática e CHC atribuíveis ao VHC na Europa (38 e 44%, respetivamente), publicadas por Perz et al.^{14,25}, para calcular o número total de mortes associadas ao VHC.

De acordo com o painel de peritos, atualmente serão atribuíveis ao VHC 20% do número total de mortes devidas a cirrose hepática e 50% do número total de mortes devidas ao CHC em Portugal.

Recorrendo ao método de cálculo de Muhlberger et al. e utilizando os dados de mortalidade da OMS de 2008 e as frações atribuíveis para Portugal supramencionadas, a estimativa para Portugal é de 984 mortes/ano devidas ao VHC, correspondente a uma taxa de mortalidade de 9,21 mortes/100.000 habitantes (tabela 1). Por outro lado, se o cálculo relativo à mortalidade for efetuado com base numa taxa de mortalidade de 4% em doentes cirróticos devido ao VHC e na distribuição atual dos doentes pelos diferentes estádios de progressão da doença em Portugal, ambas obtidas através do painel de peritos, estima-se que ocorram 600 mortes/ano em doentes com cirrose hepática (incluindo descompensação hepática e CHC). O número estimado de mortes devidas ao VHC em Portugal poderá assim oscilar entre as 600-984 mortes/ano.

História natural da infeção pelo vírus da hepatite C

Durante a fase aguda da infeção, a maioria dos doentes mantém-se assintomática, pelo que é frequente a ausência de diagnóstico^{26,27}. Em alguns doentes a infeção é

autolimitada, com erradicação espontânea do vírus. No entanto, em 54-86% dos doentes adultos há evolução para cronicidade²⁶ (fig. 1).

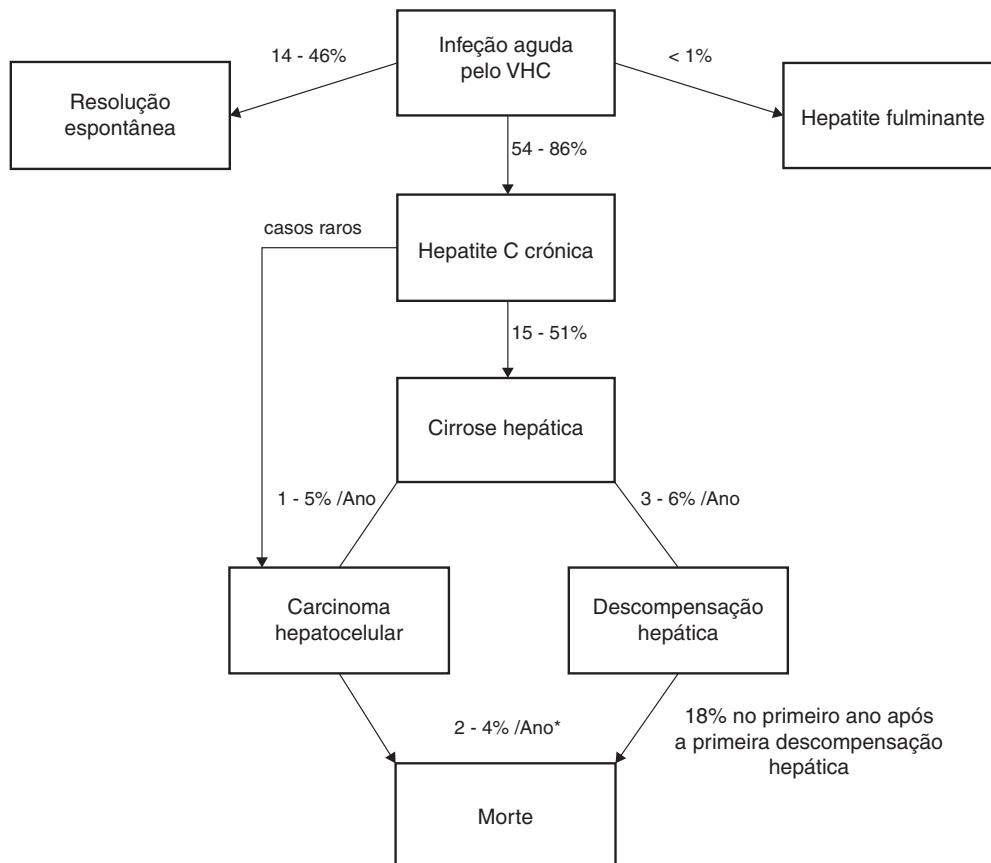
Uma vez estabelecida a hepatite C crónica, a erradicação espontânea do VHC raramente ocorre e a doença poderá progredir, causando lesão celular do fígado e cirrose hepática. Estima-se que 15-51% dos doentes com hepatite C crónica desenvolvam cirrose hepática num determinado momento da sua vida (fig. 1). A progressão para este estádio decorre durante várias décadas, sendo influenciada por diversos cofatores, como consumo de álcool, diabetes, idade avançada, coinfeção pelo VIH ou outros vírus hepatotrópicos²⁶.

Numa meta-análise de 111 estudos realizados em doentes com hepatite C crónica, Thein et al. estimaram que a probabilidade cumulativa da progressão para cirrose 20 e 30 anos após a infecção é de 16% (IC 95%: 14-19%) e 41% (IC 95%: 36-45%), respetivamente²⁸.

A cirrose hepática tem uma fase de doença compensada e outra, mais tardia, de descompensação, quando surgem complicações da doença associadas à hipertensão portal e/ou insuficiência hepática (por exemplo, ascite, icterícia, encefalopatia hepática, rotura de varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea, sépsis)^{2,26,27}. Estima-se que anualmente 3-6% dos doentes com cirrose hepática compensada sofram uma descompensação clínica grave²⁶ (fig. 1). Após a primeira descompensação, a mortalidade aumenta para 18% no ano seguinte²⁶. A taxa de sobrevivência a 5 anos é de 50%².

O VHC é também um vírus com potencial oncogénico, encontrando-se associado a 25-30% dos casos de CHC em todo o mundo²⁹. Na Europa, esta percentagem varia entre 40-70%^{25,29}. Estes dados são concordantes com os obtidos no painel de peritos, cujas estimativas apontam para que 50% dos casos de morte por CHC em Portugal sejam devidos ao VHC.

A grande maioria dos casos de CHC (80%) ocorre em doentes cirróticos, principalmente naqueles com fibrose avançada³⁰. O risco de desenvolvimento de CHC nestes doentes é de 1-5%/ano e as estimativas do risco global de CHC a 5 anos situam-se entre 7-30%^{26,31,32}. O risco de mortalidade no primeiro ano após o diagnóstico de CHC é de 33%²⁷. As terapêuticas atualmente disponíveis parecem ter impacto modesto na taxa de mortalidade do CHC³², pelo que se torna crucial evitar o desenvolvimento desta complicação.



* em doentes com cirrose hepática

Figura 1 História natural da infecção pelo VHC (adaptado de Maasoumy e Wedemeyer, 2012)²⁶.

Prática clínica atual

O principal objetivo da terapêutica do VHC é a cura ou erradicação da infecção após cessação do tratamento, avaliada na prática clínica através da resposta virológica mantida (RVM) ao tratamento, isto é, nível indetectável de RNA-VHC (< 50 UI/ml) no sangue 24 semanas após o final do tratamento²⁷. A RVM encontra-se normalmente associada à resolução da doença hepática em doentes sem cirrose²⁷ e a uma diminuição muito significativa do risco de descompensação hepática, CHC e morte por doença hepática em doentes cirróticos, existindo mesmo em alguns casos reversão da cirrose³³⁻³⁷.

A terapêutica dupla com interferão-alfa peguilado (Peg-IFN) e RBV é a terapêutica atualmente aprovada em Portugal para a infecção crónica pelo VHC^{22,27}. Presentemente encontram-se disponíveis no mercado 2 formulações de Peg-IFN (2a e 2b).

A taxa global de RVM nos doentes monoinfetados tratados com terapêutica dupla é de 50-60%, sendo superior nos doentes portadores de G3/G4 (65-82%) e inferior nos doentes portadores de G1 (40-54%). Nos doentes coinfectados (VIH/VHC) estas taxas são inferiores: 50% nos doentes portadores de G3/G4 e 20% nos de G1^{27,30,35}.

O facto de 46-60% dos doentes portadores de G1 não atingirem a RVM revela a existência de uma importante lacuna

terapêutica, recentemente colmatada pelos inibidores da protease do VHC, boceprevir e telaprevir, especificamente desenvolvidos para o tratamento de doentes com hepatite C crónica portadores de G1, em combinação com o Peg-IFN e RBV²².

Nos doentes portadores de G1 sem tratamento prévio, o ganho de eficácia com a terapêutica tripla com boceprevir ou telaprevir oscilará entre os 20-30%, comparativamente à utilização da terapêutica dupla, verificando-se assim um aumento da taxa de RVM para cerca de 60-70%^{38,39}.

À data de elaboração deste estudo, o boceprevir e o telaprevir não são de livre aquisição pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) e a sua cedência nos hospitais públicos é apenas possível mediante a concessão de uma autorização de utilização especial pelo INFARMED.

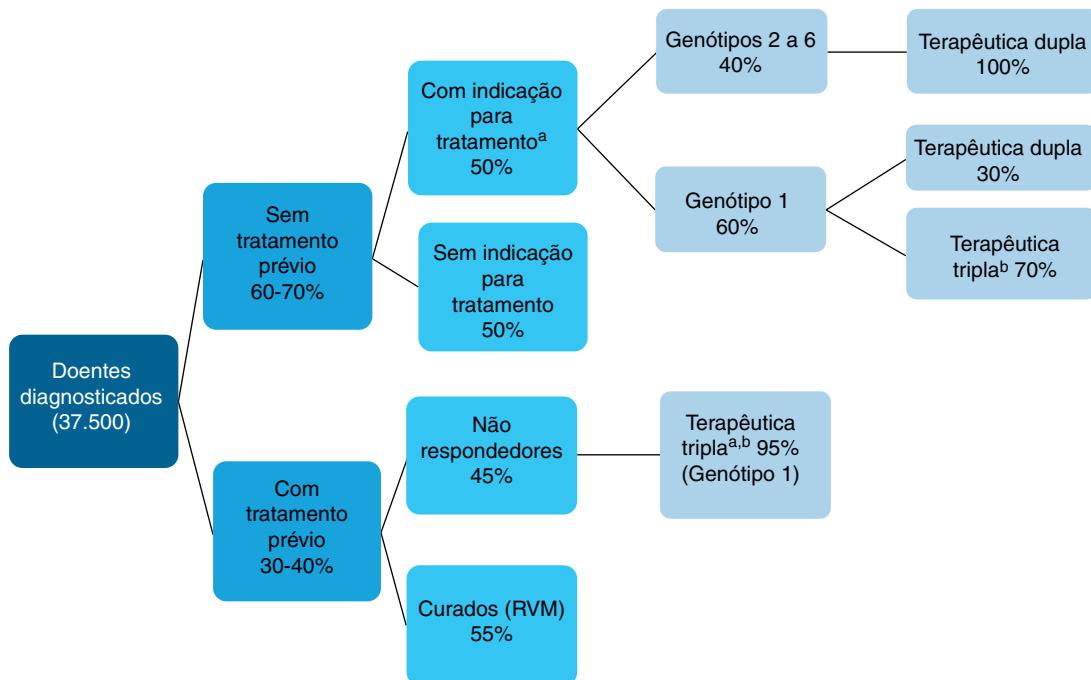
De acordo com o painel de peritos, se a terapêutica tripla fosse de livre aquisição no SNS, atualmente 80% dos doentes portadores de G1 seriam tratados com a mesma. As estimativas do painel indicam ainda que, dos doentes portadores de G1, serão candidatos a terapêutica tripla 70% dos doentes sem tratamento prévio e 95% dos não respondedores à terapêutica dupla.

Prática clínica em Portugal

De acordo com o painel de peritos, atualmente estimase que 35% dos doentes diagnosticados com infecção pelo

Tabela 2 Distribuição atual dos doentes diagnosticados, não tratados e tratados, pelos estádios de progressão da doença em Portugal

	Doentes não tratados (65%)	Doentes tratados (35%)	
		Não curados (45%)	Curados (55%)
Hepatite C crónica	59	40	79,5
Cirrose hepática compensada	29	45	20
Cirrose hepática descompensada	6	13	0
Carcinoma hepatocelular	6	2	0,5



^aApenas doentes com hepatite C crónica ou cirrose hepática (n = 21.500).

^bAssumindo que a mesma já se encontraria disponível. RVM: Resposta virológica mantida.

Figura 2 Cálculo do número de doentes elegíveis para tratamento por ano.

VHC já tenham efetuado tratamento e que 55% destes casos estejam curados da infecção (RVM). Dos doentes tratados e curados, 79,5% já não se encontram em seguimento clínico, mas 20% dos doentes permanecem em seguimento. Estes doentes têm cirrose hepática compensada pelo que, apesar de atingida a RVM, têm um prognóstico pós-tratamento diferente, sendo necessário efetuar o rastreio de possíveis complicações hepáticas, como CHC e varizes esofágicas²⁷; 0,5% dos doentes progride para CHC (tabela 2).

A estimativa atual do número de doentes elegíveis para terapêutica antivírica, obtida a partir do painel de peritos, é apresentada na figura 2. O número estimado de doentes sem tratamento prévio elegíveis para tratamento ascende a aproximadamente 11.000. Destes, espera-se que 20% sejam tratados anualmente (cerca de 2.150 doentes/ano).

Transplante hepático

O VHC constitui a principal indicação para transplantação hepática associada a infeções víricas³⁰.

Em Portugal, o painel de peritos estimou que 20% dos transplantes hepáticos realizados sejam devidos ao VHC. Considerando uma média de 250 transplantes hepáticos realizados anualmente em Portugal, cerca de 50 destes transplantes serão devidos ao VHC⁴⁰.

Dado o curso lento da hepatite C crónica, é expectável que a necessidade de transplante hepático aumente nos próximos anos devido ao incremento do número de casos de descompensação hepática e CHC^{41,42}.

Custos da doença em Portugal

Custo anual dos novos tratamentos com terapêutica dupla

O esquema posológico da terapêutica dupla difere entre portadores de G1/4 e G2/3, relativamente à dose de RBV e à duração média do tratamento. Assim, o cálculo do custo anual da terapêutica dupla baseou-se primeiramente

Tabela 3 Custo total anual dos novos tratamentos com terapêutica dupla (apenas medicação antivírica) em Portugal

Genótipos	n	% doentes ^a	Terapêutica ^b	Custo semanal	Duração média ^a (semanas)	Custo médio doente/ano	Custo total dos novos tratamentos/ano
1/4	1.550	70	PegIFN-2a + RBV	185,50 €	36	6.186 €	9.585,626 €
		30	PegIFN-2b + RBV	139,91 €			
2/3	605	70	PegIFN-2a + RBV	184,09 €	30	5.112 €	3.093,204 €
		30	PegIFN-2b + RBV	138,50 €			
					Total		12.678,830 €

Peg-IFN: interferão peguilado α ; RBV: ribavirina.

^a Dados do painel de peritos.

^b Consideraram-se as posologias de referência dos medicamentos, assumindo, quando necessário, um peso médio de 70 kg. Preço dos medicamentos retirado do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde da ACSS⁷.

na distribuição do número de doentes a tratar/ano por genótipo, utilizando as estimativas do painel de peritos mencionadas anteriormente (G5/6 não incluídos na estimativa, dada a prevalência residual em Portugal).

Para efeitos de cálculo assumiu-se ainda, com base no painel de peritos, que 70% dos doentes serão tratados com Peg-IFN 2a e 30% com Peg-IFN 2b.

Globalmente, estima-se que o custo anual da medicação antivírica (PegIFN + RBV) utilizada no tratamento de novos casos seja de 12,7 milhões de euros (tabela 3). Estima-se ainda que os custos anuais da monitorização destes doentes (consultas e exames complementares de diagnóstico) correspondam a aproximadamente 5 milhões de euros, perfazendo um custo total de 17,7 milhões de euros.

Custo anual dos novos tratamentos considerando a terapêutica tripla

Os custos unitários dos novos tratamentos com terapêutica tripla foram calculados com base na duração estimada do tratamento, definida pelo estádio do doente (com ou sem cirrose) e pela obtenção da resposta virológica extensiva, oscilando entre 24.000-45.000 €/doente (tabela 4).

O custo médio da terapêutica tripla/doente foi estimado em 33.838 €. Este cálculo teve em consideração 4 variáveis: os custos unitários supramencionados, a distribuição atual dos doentes elegíveis para tratamento em cirróticos (20%) e não cirróticos (80%), a taxa esperada de resposta virológica extensiva para cada um dos tratamentos disponíveis^{38,39} e as estimativas de utilização de boceprevir (40%) ou telaprevir (60%), obtidas a partir do painel de peritos.

Globalmente, se a terapêutica tripla fosse de livre aquisição no SNS, estima-se que o custo anual total dos novos tratamentos em doentes sem tratamento prévio ($n=2.155$) seria de cerca de 48 milhões de euros (tabela 5).

A análise deste valor deverá ser sempre contextualizada considerando a existência de um incremento de eficácia de 30%, associado à utilização da terapêutica tripla nos doentes sem tratamento prévio portadores de G1 e ao facto desta terapêutica ser realizada uma única vez por doente.

Custo anual por doente por estádio

O custo anual médio, por doente e por estádio, foi estimado em 432 € na hepatite C crónica, 522 € na cirrose hepática

Tabela 4 Custo da terapêutica tripla em doentes sem tratamento prévio em Portugal

	Duração total do tratamento/duração da terapêutica tripla	Custo total do tratamento ^a
Boceprevir		
Doentes sem cirrose c/eRVR	28 semanas/24 semanas	24.663,66 €
Doentes sem cirrose s/eRVR	48 semanas/32 semanas	34.717,66 €
Doentes com cirrose	48 semanas/44 semanas	44.643,97 €
Telaprevir		
Doentes sem cirrose c/eRVR ^b	28 semanas/12 semanas	32.444,73 €
Doentes sem cirrose s/eRVR ^b	48 semanas/12 semanas	35.881,19 €
Doentes com cirrose	48 semanas /12 semanas	35.881,19 €

^a Consideraram-se as posologias de referência dos medicamentos e assumiu-se que 70% dos doentes serão tratados com Peg-IFN alfa-2a e 30% com Peg-IFN alfa-2b.

^b Considerou-se uma fase de lead-in de 4 semanas^{2,22}. Preço dos medicamentos retirado do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde da ACSS e INFOMED^{7,8}.

Tabela 5 Custo total anual dos novos tratamentos considerando a disponibilidade da terapêutica tripla em Portugal

	Terapêutica	% doentes tratados ^a (n)	Custo médio/doente		Custo total
			Medicamentos	Monitorização ^a	
Genótipo 1	Dupla	30 (404)	6.186€	2.312€	41.911.013€
	Tripla	70 (944)	33.838€	6.937€	
Genótipos 2/3	Dupla	100 (605)	5.112€	2.312€	4.492.280€
Genótipo 4	Dupla	100 (202)	6.186€	2.312€	1.713.876€
Total			51.321€	13.874€	48.117.170€

^a Dados do painel de peritos. Com base na informação recolhida no painel de peritos assumiu-se que o custo da monitorização da terapêutica tripla é 3 vezes superior aos custos da monitorização da terapêutica dupla.

compensada, 11.103€ na cirrose hepática descompensada e 17.128€ no CHC. Estes valores foram calculados considerando apenas o seguimento clínico do doente (excluindo os custos associados ao diagnóstico da doença e custos de um eventual tratamento antivírico).

Custo anual de doentes transplantados hepáticos devido ao vírus da hepatite C

O custo anual médio por doente transplantado foi estimado em 116.154€ no primeiro ano (incluindo transplante) e 6.886€ nos seguintes. O número de doentes em seguimento foi calculado utilizando a estimativa do número de transplantes hepáticos efetuados nos últimos 10 anos devido à hepatite C e as taxas de sobrevivência a 10 anos do European Liver Transplant Registry em doentes transplantados devido a cirrose hepática⁴.

Deste modo, o custo total anual de novos transplantados hepáticos devidos ao VHC (n=50) foi estimado em 5,85 milhões de euros e o custo total de seguimento dos doentes transplantados em anos posteriores (n=320) em 2,2 milhões de euros.

Globalmente, o custo anual de doentes transplantados devido ao VHC totaliza cerca de 8,1 milhões de euros, dos quais 72,8% se devem a novos transplantes.

Custo anual do acompanhamento de doentes infetados pelo vírus da hepatite C

Este custo foi estimado em 70,9 milhões de euros/ano (fig. 3) e calculado com base na estimativa do número de doentes em cada estádio de progressão da doença e no custo anual médio/doente/estádio. Os custos mais elevados estão inequivocavelmente associados aos estádios mais avançados da doença hepática: cirrose hepática descompensada (25 milhões de euros) e CHC (26,7 milhões de euros).

Custo anual do acompanhamento de doentes tratados e não tratados

Este custo foi obtido considerando o custo anual médio/doente/estádio e o número de doentes tratados e não tratados em cada estádio (tabela 2). Em todos os subgrupos, pode observar-se que a maior proporção dos custos está associada aos estádios mais avançados da doença: cirrose hepática descompensada e CHC (fig. 4). Os custos associados aos doentes curados são muito reduzidos (1,4 milhões de euros), já que em cerca de 80% dos doentes se observou resolução da doença.

Custos indiretos

Com base no consenso obtido em painel de peritos, enumeram-se as seguintes conclusões: (a) não existe absentismo resultante da doença nos doentes com hepatite C e

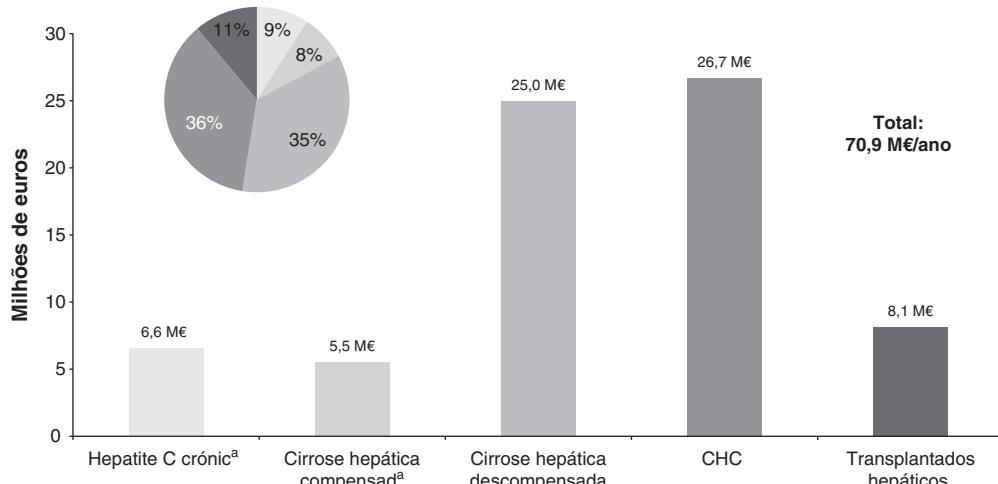


Figura 3 Custo anual do acompanhamento de doentes infetados pelo VHC em Portugal. ^aExcluíram-se os doentes em terapêutica antivírica no ano em análise.

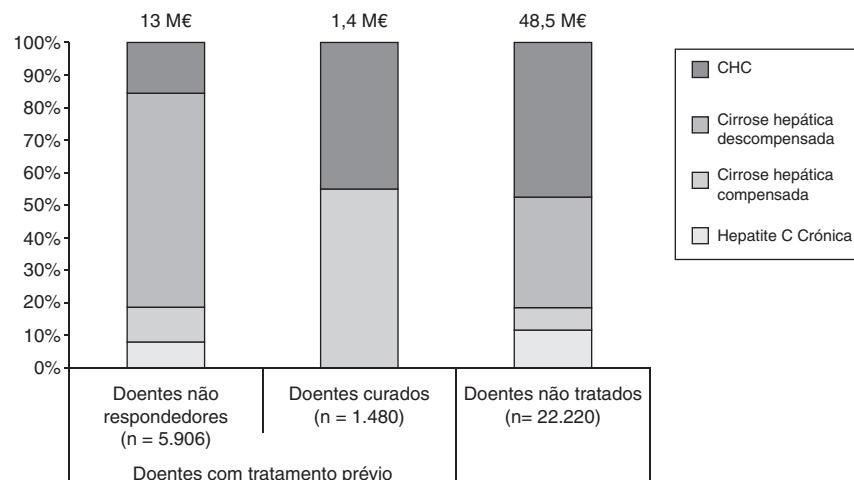


Figura 4 Custo total anual do acompanhamento de doentes tratados e não tratados. Nota: excluíram-se os doentes em terapêutica antivírica no ano em análise e os doentes curados com resolução da doença para os quais não existem custos associados.

cirrose hepática compensada; (b) menos de 20% dos doentes com cirrose hepática descompensada e CHC encontra-se em situação profissional ativa (e apenas 10% dos doentes se encontra nestes estádios); (c) a idade média nos estádios mais avançados é de 58 e 69 anos, respetivamente. Decorrente destas 3 considerações, considera-se assim que o custo indireto anual associado à perda de produtividade dos doentes com VHC é totalmente desprezável mediante os custos diretos estimados anteriormente.

Qualidade de vida

Nos estudos de *Global Burden of Disease* (2002 e 2004)²⁴ a OMS apresenta estimativas dos anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability-Adjusted Life Years*, DALY) para a hepatite C na região europeia e em Portugal, sem contabilizar, no entanto, os DALY associados à cirrose e ao CHC devidos a VHC, que constituem as principais causas de morte e de perda de qualidade de vida.

No estudo de Mulhberger et al. são apresentadas estimativas de DALY associados à hepatite C em diferentes países europeus, incluindo Portugal, sendo contabilizados nessas estimativas os DALY devidos aos casos de cirrose hepática e CHC resultantes da infecção pelo VHC¹⁴. À semelhança do método utilizado para o cálculo da mortalidade, o cálculo dos DALY baseou-se nos dados da OMS de 2002 e nas frações de cirrose hepática e CHC atribuíveis à infecção por VHC, reportadas por Perz et al.^{14,25}. Neste estudo, Portugal figura entre os países europeus com maiores taxas de DALY associados ao VHC (152,2 DALY/100.000 habitantes)¹⁴.

O cálculo apresentado na tabela 6 segue o método de Mulhberger et al., mas utiliza os dados da OMS de 2004 e as frações dos casos de cirrose hepática e CHC atribuíveis ao VHC em Portugal (20 e 50%), estimadas a partir dos dados de mortalidade recolhidos no painel de peritos.

Com base neste cálculo, o VHC encontra-se associado a uma taxa de 87 DALY/100.000 habitantes, estando 85% destes DALY associados aos estádios mais avançados da doença (tabela 6). Esta estimativa é inferior à de Mulhberger et al. (2009) para Portugal, o que se justifica pelas diferenças na

base de dados utilizada e frações de cirrose hepática e CHC atribuíveis ao VHC.

Ainda assim, a taxa de DALY associada ao VHC em Portugal é semelhante à estimada para o cancro da próstata (95) e leucemia (85) e superior à do cancro do pâncreas (74), esófago (54) e colo do útero (42)²⁴.

Limitações do estudo

Devido à escassez de estudos e literatura publicada relativamente à epidemiologia e aos custos associados à infecção pelo VHC em Portugal, a maioria dos cálculos efetuados foram baseados em estimativas, obtidas a partir de um painel de peritos realizado segundo o método de Delbecq. De modo a maximizar a validade externa das estimativas obtidas a partir deste método e capturar a população portuguesa de doentes que se encontra em tratamento/acompanhamento em meio hospitalar, foram selecionados peritos de diferentes áreas geográficas e das diferentes especialidades que acompanham estes doentes. De salientar ainda que, no decorrer da reunião, o consenso foi atingido em todas as questões efetuadas, após discussão entre os vários intervenientes, o que constitui um indicador de validade interna das estimativas obtidas.

Os cálculos dos custos da medicação utilizada em meio hospitalar basearam-se nos preços publicados no catálogo da ACSS e correspondem aos preços máximos praticados. Os preços efetivamente praticados entre os detentores dos medicamentos e os hospitais não são do domínio público, pelo que os custos apresentados poderão estar inflacionados relativamente aos custos reais.

Discussão

Em Portugal, os gastos anuais relacionados com a hepatite C ascendem a cerca de 71 milhões de euros, sendo aproximadamente 83% deste valor (60 milhões de euros) devido às complicações da doença, nomeadamente cirrose hepática descompensada e CHC, e ao transplante hepático, muitas vezes necessário no tratamento destas complicações.

Tabela 6 Estimativas de DALY por VHC em Portugal

Estádio da doença	Estimativas de DALY por VHC em Portugal (2004)	
	Total de DALY	Taxa (DALY/10 ⁵ hab.)
Hepatite C ^a	844	8
Cirrose hepática por VHC	5.332	51
CHC por VHC	2.935	28
Total	9.110	87

Fonte: Painel de peritos (frações atribuíveis), OMS²⁴.

^a Excluindo cirrose hepática e CHC resultantes da infecção pelo VHC.

Atendendo a que a resolução da infecção por VHC obtida após tratamento antivírico está associada a uma diminuição muito significativa do risco de complicações hepáticas, CHC e morte por doença hepática, mesmo nos doentes com cirrose hepática compensada, o tratamento precoce irá reduzir a incidência destas complicações e consequentemente diminuir os custos associados.

Os resultados deste estudo confirmam a infecção por VHC como sendo uma doença com um elevado impacto na perspectiva da sociedade e do doente, assinalando a importância do diagnóstico e tratamento antivírico atempado nos doentes passíveis de beneficiar do mesmo.

Existe expressa necessidade de alocação eficiente de recursos (económicos e humanos) no sentido de melhorar a taxa de diagnóstico e tratar precocemente a doença, evitando desta forma a sua evolução para estádios mais avançados e, tal como demonstrado, mais onerosos. Para tal, poderá justificar-se uma política de rastreio mais agressiva, a ser implementada a nível nacional, que permita a identificação dos 70% de portadores do vírus atualmente não diagnosticados.

Um programa nacional de prevenção e diagnóstico na área da hepatite C é assim premente, entendendo-se que este problema deverá ser reconhecido nas várias vertentes da sociedade portuguesa: população geral, profissionais de saúde e decisores políticos.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Financiamento

Este estudo foi financiado pela Roche Farmacêutica Química Lda, Portugal.

Conflito de interesses

Este estudo foi financiado pela Roche Farmacêutica Química Lda, Portugal.

Bibliografia

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29:74-81.
2. Direção Geral de Saúde (DGS). Norma da Direção Geral de Saúde: Tratamento da Hepatite C Crónica, Genótipo 1 em doentes Monoinfetados. N.º 011/2012 de 16/12/2011. (Documento em discussão pública) [consultado 7 Jan 2013]. Disponível em: <http://www.dgs.pt>
3. Marinho RT, Macedo G. Guia Prático: O essencial sobre... hepatite C. Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado (APEF). 2009 [consultado 20 Jan 2013]. Disponível em: http://www.apef.com.pt/download.php?path=pdfs&filename=APEF_200904_16155140_GuiaHepatiteC.pdf
4. European Liver Transplant Registry (ELTR). Specific Results by Disease [consultado 5 Fev 2013]. Disponível em: <http://www.eltr.org/spip.php?article162>
5. Jairath N, Weinstein J. The Delphi methodology (Part one): A useful administrative approach. *Can J Nurs Adm.* 1994;7:29-42.
6. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 1995;311:376-80.
7. Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS). Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde [consultado 1 Fev 2013]. Disponível em: <http://www.catalogo.min-saude.pt/caps/publico/default.asp>
8. INFOMED [consultado 1 Fev 2013]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
9. Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS). Contabilidade Analítica 2006, Hospitais do SNS. Ministério da Saúde, ACSS. Edição 2007.
10. Diário da República, 1ª série, N.º 21, Portaria n.º 132, de 30 de janeiro de 2009.
11. Diário da República 1.ª série, N(147, Portaria n.º 839-A/2009, de 31 de julho de 2009.
12. Elbasha EH, Chhatwal J, Ferrante SA, El Khoury AC, Laires PA. Cost-effectiveness analysis of boceprevir for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Portugal. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013;11:65-78.
13. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação de Medicamentos. Infarmed, Novembro de 1998.
14. Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeyer B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: A systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health.* 2009;9:34.
15. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill.* 2008;13.

16. Direção Geral de Saúde. Elementos estatísticos – Informação geral. Saúde/2008 [consultado 27 Fev 2013]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i013685.pdf>
17. Organização Mundial de Saúde (OMS). European health for all database (HFA-DB) [consultado 20 Fev 2013]. Disponível em <http://data.euro.who.int/hfadb>
18. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:107–15.
19. Marinho RT, Moura MC, Giria JA, Ferrinho P. Epidemiological aspects of hepatitis C in Portugal. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1076–7.
20. Viral Hepatitis Prevention Board (VHPB). Burden and prevention of viral hepatitis in Portugal. *Viral Hepatitis.* 2011;19 [consultado 7 Jan 2013]. Disponível em: http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Viral_Hepatitis_Newsletters/vhv19n2.pdf
21. Naggie S. Management of hepatitis C virus infection: The basics. *Top Antivir Med.* 2012;20:154–61.
22. Velosa J, Caldeira L, Lopes AI, Guerreiro L, Marinho R. Recomendações para a terapêutica da hepatite C. *GE J Port Gastroenterol.* 2012;19:133–9.
23. Velosa J, Serejo F, Bana T, Redondo I, Simão A, Vale AM, et al. Chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa plus ribavirin in clinical practice. *Hepatogastroenterology.* 2011;58:1260–6.
24. Organização Mundial de Saúde (OMS). Global Burden of Disease: Disease and injury country estimates [consultado 20 Fev 2013]. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html
25. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45:529–38.
26. Masooumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26:401–12.
27. European Association of the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245–64.
28. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krah M. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48:418–31.
29. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362:1907–17.
30. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58:593–608.
31. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43:1303–10.
32. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2009;136:138–48.
33. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.* 2007;147:677–84.
34. Singal AG, Volk ML, Jensen D, di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:280–8.
35. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to anti-viral therapy for chronic hepatitis C virus infection: A cure and so much more. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52:889–900.
36. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Part 1):329–37.
37. Marinho RT, Barreira DP. Hepatitis C, stigma and cure. *World J Gastroenterol.* 2013;19:6703–9.
38. Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1195–206.
39. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405–16.
40. Autoridade para os Serviços do Sangue e Transplantação (ASST). Colheita e transplantação. Dados preliminares 2011 [consultado 5 Fev 2013]. Disponível em: <http://www.asst.minsaudade.pt/transplantacao/Paginas/RelatoriosActividade.aspx>
41. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: A multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology.* 2010;138:513–21.
42. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology.* 2012;143:974–85.