

# Relatório de **recomendação**

N° 545  
Agosto/2020

PROCEDIMENTO

Testagem universal para hepatite viral C em gestantes no pré-natal.

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração do Relatório*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Elaboração dos estudos*

Eduardo Freire de Oliveira - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Revisão*

Clementina Corah Lucas Prado

Gustavo Luís Meffe Andreoli

*Supervisão*

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário;

articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1-** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
<b>Revisão Sistemática com ou sem meta-análise</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
<b>Parecer Técnico-científico</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
<b>Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)</b>	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
<b>Análise de Impacto Orçamentário</b>	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
<b>Monitoramento do Horizonte Tecnológico</b>	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

  
SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	1
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	1
3. RESUMO EXECUTIVO.....	2
4. INTRODUÇÃO .....	5
5. CARACTERÍSTICAS DA TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO.....	6
6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA .....	7
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	7
7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	7
7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	8
7.3 Qualidade geral das evidências.....	9
7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	9
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	9
8.1 Avaliação econômica .....	10
8.2 Impacto orçamentário .....	10
9. ACEITABILIDADE.....	10
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	10
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS, ASSOCIAÇÕES MÉDICAS E AUTORIDADES SANITÁRIAS DO BRASIL E DE OUTROS PAÍSES.....	11
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	11
13. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC .....	12
14. CONSULTA PÚBLICA .....	12
14.1. Contribuições técnico-científicas .....	12
14.2. Contribuições sobre experiência ou opinião .....	16
14.3 Avaliação global das contribuições .....	19
15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	20
16. DECISÃO.....	20
17. REFERÊNCIAS.....	21
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....	23
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	55
ANEXO 3 – Análise de Impacto Orçamentário .....	72

## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à avaliação da demanda submetida pela Coordenação Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde em relação à ampliação do diagnóstico para hepatite C em gestantes no pré-natal para torna-lo universal no Sistema Único de Saúde. Os estudos que compõe este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário relacionados à testagem universal para hepatite C em gestantes no primeiro trimestre de gravidez durante o pré-natal.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores do relatório declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Testagem universal para hepatite C em gestantes no primeiro trimestre de gravidez durante o pré-natal.

**Indicação:** Intensificar as ações para ampliação da testagem, oferta de tratamento e prevenção da transmissão vertical de hepatite C na perspectiva da eliminação da doença como problema de saúde pública.

**Demandante:** Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

**Introdução:** Estima-se que a prevalência de hepatite C entre gestantes no Brasil varie entre 0,2 e 1,4%, entretanto, a partir de 2014 a taxa de detecção da doença entre mulheres em idade fértil dobrou no país, após a incorporação pelo Sistema Único de Saúde de antivirais de ação direta com alta efetividade e segurança. O risco de transmissão vertical é variável e depende de fatores como o correto planejamento de procedimentos obstétricos, da viremia materna, de coinfeção por HIV, entre outros. A hepatite C na gravidez está relacionada a desfechos em saúde desfavoráveis para a gestante e os recém-nascidos e, em longo prazo, a aumento de incidência de carcinoma hepatocelular, cirrose, necessidade de transplante de fígado, utilização de serviços de saúde e mortalidade. Atualmente a conduta para a detecção de hepatite C em gestantes depende da prospecção de fatores de risco pré-existentes, a qual postula-se ser ineficaz na identificação do número real de casos. O rastreamento é proposto como alternativa à testagem baseada em risco com a finalidade de aumentar a taxa de detecção de casos, diminuir a transmissão vertical e aumentar a cobertura de tratamentos atendendo a políticas públicas de eliminação da doença implementadas pelo Sistema de Saúde Pública brasileiro.

**Pergunta:** A estratégia de rastreamento para hepatite C em gestantes no primeiro trimestre de gravidez durante o pré-natal é eficaz, segura e custo-efetiva quando comparada à testagem baseada em fatores de risco de acordo com a conduta em vigência preconizada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hepatite C e Coinfeções do Ministério da Saúde?

**Evidências clínicas:** Identificou-se pela avaliação de estudos observacionais e transversais descritivos que a estratégia de testagem baseada em risco está associada a baixos rendimentos diagnóstico e sensibilidade, ou a uma baixa detecção de casos efetivamente diagnosticados de hepatite C em gestantes durante o pré-natal. Em estudo realizado no Canadá, país em que a prevalência estimada de hepatite C em gestantes é de 0,6%, identificou-se que uma resposta positiva (a questionário estruturado) a pelo menos um dos fatores de risco foi relacionada com uma sensibilidade de 67%, uma especificidade de 28%, um valor preditivo positivo de 0,4% e um valor preditivo negativo de 99% para identificação de gestantes com HCV. Além disso, identificou-se que o valor preditivo positivo para essa estratégia é dependente dos fatores de risco avaliados. É possível que essa variabilidade se traduza em diferentes taxas de detecção da doença por meio da estratégia de abordagem por risco, com número de casos verdadeiramente positivos não identificáveis variando amplamente entre 2,5% e 27%, mas podendo chegar a 50%. De fato, na maioria dos estudos não se identificou associação estatisticamente significativa entre a presença de fatores de risco e ter um diagnóstico positivo para hepatite C em gestantes. Em relação aos critérios de Wilson e Jungner, utilizados na avaliação de estratégias de rastreamento, identifica-se que a maioria deles seriam atendidos, entretanto, ainda não há estudos em que se avaliem desfechos em saúde relevantes de curto (de importância obstétrica e transmissão vertical) e longo prazos (evolução da doença e transmissibilidade) associados à implementação de programa de rastreamento para hepatite C em gestantes. Outro critério não atendido é a inexistência atualmente de tratamento antiviral aprovado para o uso em gestantes. (**Anexo 1**).

**Avaliação econômica:** Foi conduzida uma análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde para comparar as duas estratégias utilizando-se um modelo estático de árvore de decisão em combinação com cadeias de Markov. O rastreamento foi associado a custos incrementais de R\$ 288,78 e aumento incremental em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ-QALY) de 0,18 por gestante rastreada em comparação com a triagem baseada em risco, com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$1.617,95 por QALY para rastreamento versus estratégia baseada em risco (**Anexo 2**).

**Análise de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário anual associado à implementação de um programa de rastreamento para hepatite C em gestantes na perspectiva do Sistema Único de Saúde foi de R\$ 49 milhões, com estimativa de gastos de 250 milhões em cinco anos. Foram considerados os gastos diretos com diagnósticos, exames e procedimentos médicos complementares e tratamento. A variação de parâmetros como a taxa de cobertura de gestantes testadas no sistema público de saúde em relação às testadas no sistema suplementar, a taxa de gestantes testadas no primeiro trimestre de gravidez, o número de gestantes coinfectadas com HIV e a taxa de oferta de tratamento causam reduções no impacto orçamentário que variam entre 41 e 55%. (**Anexo 3**).

**Recomendações internacionais:** As Agências inglesa *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), a canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e a *European Association for the Study of the Liver* recomendam a testagem baseada na detecção de fatores de risco. Nos Estados Unidos o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) e a *American Association for the Study of Liver Diseases* e a *Infectious Diseases Society of America* recomendam o rastreamento para hepatite C em gestantes. O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) está atualmente revisando as recomendações publicadas em 2017. Na Austrália e Nova Zelândia, em documento de 2020, o *The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists* (RANZCOG) recomenda o rastreamento para hepatite C em gestantes.

**Considerações finais:** Há evidência de moderada qualidade que a estratégia de seleção para testagem de gestantes baseada na identificação de risco é ineficaz, com baixo valor preditivo positivo e baixa sensibilidade. Apesar de não existem estudos controlados randomizados ou estudos observacionais com braço comparador em que se avaliem as consequências em saúde e os riscos associados a ambas as estratégias, é possível que o número de mulheres não detectadas pela estratégia baseada em risco seja significativo com consequências deletérias para a saúde das gestantes e recém-nascidos. Na perspectiva do Sistema Único de Saúde a estratégia de rastreamento se demonstrou mais efetiva que a detecção baseada em risco com um acréscimo de R\$ 288 por gestante testada. Algumas autoridades de saúde mundiais vêm reformulando as recomendações a respeito do diagnóstico da hepatite C em gestantes para indicar o rastreamento, principalmente frente ao aumento da taxa de detecção dos casos mundiais em mulheres, como ocorre no Brasil. A implementação do programa de rastreamento atende a maioria dos critérios de Wilson e Jungner, exceto a possibilidade de tratamento, que ainda não é possível em gestantes. A adoção do rastreamento estaria associada a um incremento de 49 milhões por ano no orçamento do Ministério da Saúde, principalmente em função do alto custo dos tratamentos.

**Recomendação inicial da Conitec:** Os membros presentes na 87ª reunião ordinária da Conitec, que ocorreu no dia 03/06/2020, decidiram, por unanimidade, recomendar a incorporação da testagem universal para hepatite C em gestantes no pré-natal.

**Consulta pública:** A consulta pública nº 19/2020, publicada no Diário Oficial da União de 15/06/2020, foi realizada entre os dias 16/06/2020 e 06/07/2020. Foram recebidas 50 contribuições, sendo 8 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 42 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Entre as 8 contribuições recebidas e avaliadas de cunho técnico-científico, 4 foram consideradas para inclusão nesse parecer, todas concordantes com a recomendação inicial da Conitec. Houve duas contribuições de pessoa jurídica, da Iniciativa Medicamentos Doenças Negligenciadas (DNDi América Latina) e da Sociedade Brasileira de Infectologia. Os estudos submetidos reforçam a importância da detecção acurada de gestantes infectadas pela hepatite C em função dos piores desfechos relacionados à gestação nesse contexto e clínico e da possibilidade de encaminhamento das mulheres para acompanhamento para gestação de alto risco, do melhor planejamento de procedimentos obstétricos, de tratamento das mulheres e crianças em momento oportuno após o parto e do alinhamento com as metas para a eliminação da doença no país, diminuindo a transmissão vertical. Considerou-se a abordagem de testagem por risco como ineficaz. Todas as 42 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação traziam contribuições em algum dos campos do formulário disponível para submissão e foram concordantes com a recomendação inicial da Conitec, incluindo as submetidas pelo Grupo Otimismo de Apoio ao Portador de Hepatite e da Sociedade Brasileira de Hepatologia,

observando-se grande convergência entre o conteúdo dessas contribuições e as de cunho técnico-científico. Após avaliação das contribuições a Conitec manteve a recomendação inicial favorável à incorporação da testagem universal para hepatite C em gestantes no pré-natal.

**Recomendação final da Conitec:** Na 89ª reunião ordinária da Conitec, a Comissão entendeu que, apesar da maioria das evidências em que se avalia a testagem universal para hepatite C em gestantes no pré-natal serem consideradas de baixa qualidade metodológica, o conjunto de estudos incluídos nesse parecer indica uma alta ineficácia da estratégia de testagem baseada na análise de fatores de risco. Esse aspecto, dado o conhecimento da história natural da doença e dos riscos bem estabelecidos da infecção para a gestação, para mulher e para o recém-nascido e a possibilidade de se qualificar o planejamento obstétrico, o acompanhamento e o atendimento a esses indivíduos pela correta identificação de casos, foi considerado para manter a recomendação inicial. Foi ressaltada a necessidade de realização de PCR e carga viral, confirmatórios, após a realização de sorologia com resultado positivo. Dessa forma, os membros presentes da Conitec deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da testagem universal para hepatite viral C em gestantes no pré-natal, conforme protocolo do Ministério da Saúde. Assinou-se o registro de deliberação nº 537/2020.

**Decisão:** Incorporar a testagem universal para hepatite viral C em gestantes no pré-natal, conforme protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 32, publicada no Diário Oficial da União nº 160, seção 1, página 118, em 20 de agosto de 2020.

## 4. INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV) pertence ao gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae*. A infecção pelo HCV ocorre pela via percutânea, através da exposição ao sangue contaminado, por via sexual e por transmissão vertical, que é a principal via de transmissão em crianças infectadas pelo vírus. A forma aguda da doença apresenta evolução subclínica e a maioria dos casos tem apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, em média, 20% evoluem para cirrose ao longo do tempo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1% a 5%.

Entre 1999 a 2018 foram notificados no Brasil 359.673 casos de hepatite C. Desde 1999, entre os 228.695 casos confirmados de hepatite C, 96.657 (42,3%) ocorreram em indivíduos do sexo feminino. No período de 2007 a 2018, 9,1% (18.057) do total de casos notificados de hepatite C apresentaram coinfeção com o HIV. Os óbitos por hepatite C são a principal causa de morte entre as hepatites virais. O número de óbitos devidos a essa infecção vem aumentando ao longo dos anos em todas as regiões do Brasil. De 2000 a 2017, foram identificados 53.715 óbitos associados à hepatite C.

Há evidências de que gestantes diagnosticadas com hepatite C estão sob maior risco de piores desfechos maternos e neonatais, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento, hemorragia pré-parto e parto pré-termo<sup>(1-5)</sup>. A colestase intra-hepática é mais comum em mulheres com HCV-RNA positivo, chegando a taxas de 20%<sup>(6-8)</sup>. Ao mesmo tempo, diversos estudos demonstraram uma queda dos níveis de transaminases durante o segundo e terceiros trimestres, mediada por fatores imunológicos característicos da gestação<sup>(9-10)</sup>, dificultando a suspeita clínica.

No município de São Paulo, de 2013 a 2017, foram notificados 156 recém-nascidos de mães diagnosticadas com HCV. Segundo a evolução dos recém-nascidos notificados, 12 (7,6%) casos foram encerrados como infectados. A testagem para HCV com uso de dispositivo de teste rápido poderá ser utilizado no pré-natal da gestante, preferencialmente no primeiro trimestre.

Atualmente, a recomendação para realização de testagem para HCV em gestantes, descrita no PCDT para HCV, e coinfeções depende da identificação por profissionais de saúde de fatores de risco para infecção por HCV tais como: infecção pelo HIV, histórico de uso de drogas ilícitas, antecedentes de transfusão ou transplante antes de 1993, mulheres submetidas a hemodiálise, aquelas com elevação de aminotransferases sem outra causa clínica evidente e profissionais de saúde com história de acidente com material biológico.

Entretanto, estudos demonstram que a testagem baseada em fatores de risco em gestantes não é efetiva, com baixa sensibilidade, podendo gerar consequências em saúde deletérias para as mulheres, recém-nascidos e para a sociedade. A gestação é um importante fator para busca e retenção nos serviços de saúde, sendo essa uma oportunidade única para testagem e diagnóstico.

A principal vantagem de conhecer o quadro clínico e laboratorial da mulher quanto à hepatite C na gestação é a possibilidade de referenciar aquelas infectadas para serviços especializados e de tratá-las após o término da gestação, porque, atualmente, não há tratamento antiviral que possa ser utilizado em gestantes. Além disso, é possível realizar o acompanhamento das crianças expostas à transmissão vertical do HCV<sup>(11)</sup>.

A principal fonte de infecção de HCV em crianças é a transmissão vertical (TV), sendo rara a via intrauterina<sup>(12)</sup>. Demonstrou-se em metanálise recente uma taxa de TV de hepatite C de 5,8%<sup>(13)</sup>, embora as taxas variem a depender de fatores geográficos, gravidade da doença e altos títulos de CV-HCV, comorbidades como a coinfeção com o HIV ou presença de monócitos infectados pelo HCV em sangue periférico.

A maioria das infecções crônicas pelo HCV na infância é assintomática e benigna<sup>(11)</sup>. No entanto, o estágio precoce de infecção adquirida por transmissão vertical é caracterizado por uma ampla variação de anormalidade de ALT<sup>(13)</sup>. São descritos três desfechos possíveis para a infecção pelo HCV adquirida verticalmente<sup>(14)</sup>: > 20% a 40% dos RN irão negatizar o vírus; > 50% dos RN desenvolverão infecção crônica assintomática (CV-HCV detectável intermitentemente e níveis normais de ALT); > 30% dos RN terão infecção crônica ativa com CV-HCV persistentemente detectável e ALT frequentemente anormal. Entre as crianças com infecção crônica, foi relatada progressão de fibrose hepática para cirrose em adolescentes, com curso mais rápido naquelas coinfetadas com HIV<sup>(12)</sup>. Existem ainda casos mais raros de ocorrência de carcinoma hepatocelular que necessitaram de transplante hepático na adolescência<sup>(15-16)</sup>. Além disso, há na literatura relatos de manifestações extra-hepáticas nessa população<sup>(17)</sup>. Desse modo, são necessários o diagnóstico e o seguimento das crianças expostas ao vírus da hepatite C.

A estratégia de rastreamento foi pactuada no Plano Nacional de Eliminação da Hepatite C, no qual se identificam as crianças nascidas de gestantes infectadas por HCV como grupo prioritário. Para identificação desses pacientes, o rastreamento durante a gestação é uma oportunidade importante.

## 5. CARACTERÍSTICAS DA TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO

O rastreamento pode ser definido como a aplicação de testes diagnósticos ou procedimentos a pessoas assintomáticas com o objetivo de dividi-las em dois grupos: aquelas que têm doenças ou condições clínicas para as quais o tratamento precoce traria benefício e aquelas que não as têm. Nesse caso específico avalia-se a implementação de um programa de rastreamento para hepatite C em gestantes assintomáticas durante o pré-natal no Sistema Único de Saúde (SUS). Trata-se de testar todas as gestantes que se apresentam para a realização do pré-natal utilizando o algoritmo diagnóstico preconizado pelo Ministério da Saúde, segundo o qual se faz uma triagem inicial por meio de exame sorológico seguida de teste molecular confirmatório caso o primeiro exame seja positivo. Esses exames diagnósticos serão realizados principalmente no nível primário de atenção à saúde na primeira consulta de pré-natal, em conjunto com os testes já recomendados para HIV, sífilis e HBV. As gestantes infectadas serão referenciadas para os serviços de saúde adequados de acordo com o quadro clínico para acompanhamento, realização de exames complementares e tratamento após o parto. A utilização de medicamentos para o tratamento da hepatite C aguda e crônica não está indicada na gravidez uma vez que não há dados que comprovem segurança na gestação. Os recém-nascidos serão testados para a infecção em momento oportuno e acompanhados para a realização dos procedimentos em saúde necessários. O programa de rastreamento está vinculado a políticas públicas como a Estratégia Global para a Eliminação das Hepatites Virais da qual o Brasil é signatário e o Plano Nacional para Eliminação da Hepatite C pactuado no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite.

**Quadro 2:** Características da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Rastreamento
<b>Indicação proposta</b>	Intensificar as ações para ampliação da testagem, oferta de tratamento e prevenção da transmissão vertical de hepatite C na perspectiva da eliminação da doença como problema de saúde pública.
<b>Custos associados</b>	Os custos diretos relacionados ao programa compreendem os relacionados ao aumento incremental no número de testes sorológicos e moleculares, novos tratamentos, exames complementares e atendimentos de profissionais de saúde necessários ao adequado tratamento da doença.

## 6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A taxa de detecção da hepatite C entre mulheres duplicou no Brasil após a incorporação pelo Sistema Único de Saúde dos antivirais de ação direta. Em 2013 a taxa de detecção era de 5,11 por 100.000 mulheres passando para 11,6 em 2014 e mantendo-se nesse patamar até 2018, ano do último registro. As mulheres na faixa etária de 15 a 49 anos representam 43% dos casos totais (homens e mulheres). Estima-se que a prevalência entre mulheres grávidas no Brasil varie entre 0,1 e 1,4%. A hepatite C crônica está relacionada à cirrose hepática e é a principal causa de hepatocarcinoma celular. As complicações decorrentes da cirrose são insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (varizes gastresofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite), encefalopatia hepática e trombocitopenia. Parte considerável dos transplantes hepáticos decorrem de complicações relacionadas à doença. Após os 12 primeiros meses que seguem a primeira descompensação hepática a taxa de mortalidade é de 15 a 20%. Em gestantes há evidências de que existe risco de piores desfechos maternos e neonatais, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento, hemorragia pré-parto e parto pré-termo. A colestase intra-hepática é mais comum em mulheres com HCV-RNA positivo, chegando a taxas de 20%. O conhecimento de que a gestante está infectada pode alterar a abordagem a determinados procedimentos obstétricos para diminuir o risco de transmissão vertical (tais como biópsia do viló corial, monitoramento fetal interno, prolongamento da rotura da membrana durante o parto e episiotomia). Do ponto de vista da sociedade, a detecção e tratamento precoces podem estar associados à diminuição da transmissibilidade e dos custos relacionados ao tratamento das complicações decorrentes da evolução da doença, além de fortalecerem as ações de vigilância epidemiológica e condução de políticas públicas.

## 7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O padrão ouro para a avaliação de estratégias de rastreamento é o estudo controlado, prospectivo, randomizado em que se demonstre a redução de morbidade e mortalidade pela adoção do rastreamento em relação a outras abordagens. A melhor forma de se expressar a magnitude do efeito é por meio do número necessário para rastrear, por meio do qual se expressa a quantidade de indivíduos que devem ser rastreados em um período para evitar uma morte ou morbidade. O número necessário para rastrear é o inverso da redução de risco absoluto de mortalidade ou morbidade. O principal desfecho avaliado nos 28 estudos incluídos foi a eficácia da abordagem de testagem baseada em risco em comparação ao rastreamento, no que diz respeito à capacidade de distinguir corretamente entre as gestantes que têm a doença daquelas que não a tem. Em dois estudos foram também calculados parâmetros relacionados à efetividade da abordagem de triagem baseada em risco no que diz respeito à sensibilidade, especificidade e valores preditivos negativo e positivo.

### 7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os benefícios potenciais de um programa de rastreamento se expressam pela diminuição do risco absoluto da ocorrência de mortalidade e morbidade em função da detecção precoce e encaminhamento oportuno para tratamento e acompanhamento de pacientes com uma doença. A principal medida de desfecho que expressa esses benefícios é o número necessário para rastrear. Entre os estudos recuperados não se avaliam desfechos de mortalidade ou morbidade relacionados à implementação de programas de rastreamento para hepatite C em gestantes, mas a eficácia comparativa, em relação ao rendimento diagnóstico, entre a abordagem de testagem por risco e o rastreamento. Dessa forma, há atualmente evidência de que o rastreamento está associado a um maior rendimento diagnóstico e sensibilidade do que a abordagem de testagem por risco. A metodologia utilizada para a busca e seleção das evidências, assim como a análise detalhada dos dados estão descritos no parecer técnico-científico em anexo nesse documento.

### 7.1.1 Rendimento diagnóstico

O rendimento diagnóstico relacionado à abordagem de testagem baseada em risco, ou os casos efetivamente diagnosticados de hepatite C em gestantes durante o pré-natal, foi avaliado em dois estudos realizados no Canadá e Estados Unidos por meio da estimativa, em um deles, dos valores preditivos positivos relacionados a essa estratégia. Em estudo transversal conduzido no Canadá, país em que a prevalência estimada de hepatite C em gestantes é de 0,6%, identificou-se que uma resposta positiva (a questionário estruturado) a pelo menos um dos fatores de risco foi relacionada com uma sensibilidade de 67%, uma especificidade de 28%, um valor preditivo positivo de 0,4% e um valor preditivo negativo de 99% para identificação de gestantes com HCV. Uma resposta positiva para uma pergunta com maior grau de severidade apresentou sensibilidade de 67%, uma especificidade de 98%, um valor preditivo positivo de 13%, e um valor preditivo negativo de >99% para identificar gestantes expostas ao HCV. Em estudo observacional prospectivo realizado nos Estados Unidos identificou-se para o questionário de avaliação de risco uma sensibilidade de 0,85 (0,42 a 0,99) e uma especificidade de 0,52 (0,45 a 0,58). Nesse estudo a prevalência de HCV foi de 3,18% (IC 95% 1,36 a 6,50) para quem foi rastreada e de 0,95% (IC 95% 0,31 a 2,59) para quem foi testada com base em fatores de risco. Foram 3 casos positivos que não seriam identificados pela abordagem baseada em risco. A estratégia de testagem baseada em risco apresentou baixo valor preditivo positivo para a detecção de casos de hepatite C em gestantes, principalmente em grupos categorizados como de baixo risco.

### 7.1.2 Identificação de casos positivos pela abordagem baseada em fatores de risco para hepatite C

Em 26 estudos dos quais 6 observacionais retrospectivos e 20 transversais realizados em 14 países entre 1997 e 2019, principalmente em hospitais, avaliou-se a associação entre a identificação de fatores de risco por meio de entrevistas estruturadas com profissionais de saúde e a prevalência de casos positivos para hepatite C, identificada por rastreamento. A identificação de fatores de risco corresponde à proporção de gestantes selecionadas por essa estratégia para serem diagnosticadas para hepatite C. Os resultados dos estudos foram relatados de diferentes formas aqui citadas: número de casos verdadeiramente positivos não identificados pela abordagem de testagem baseada em risco; chance de se identificarem fatores de risco entre casos confirmados de hepatite C; chance de detecção de casos entre estratégias de rastreamento e testagem baseada em risco e associação entre a identificação de fatores de risco e a ser infectada pela hepatite C. O número de casos verdadeiramente positivos não identificáveis pela estratégia de testagem por risco variou entre 0,4% até 50%, entretanto, na maioria dos estudos esses valores variam entre 2,5% e 27%. Em um estudo as chances de ser infectada entre grupos com fatores de risco identificados e não identificados não foram diferentes (OR 1,58 – IC 95% 0,6 a 4,35). Em estudo realizado nos Estados Unidos as chances de ser detectada pelo exame sorológico foram maiores, mas sem diferença estatística (OR 1,1 - IC 95% 0,9 a 1,4), em grupo em que se realizou rastreamento em relação ao submetido à estratégia de testagem por risco. Entretanto, as chances de realizar o teste de PCR e testar positivo foram maiores para o grupo que foi submetido a rastreamento: OR 1,8 - IC 95% 1,5 a 2,3 e OR 2,1 - IC 95% 1,4 a 3,0, respectivamente. Nos estudos em que se avaliaram associações entre a presença de fatores de risco e a prevalência de infecção por HCV não se identificaram associações estatisticamente significativas na maioria deles. Entretanto em estudos realizados no Egito, com alta prevalência da doença, o histórico de transfusão de sangue ou hemoderivados foi fator de risco preditivo de infecção em mais de 90% dos casos verdadeiramente positivos, com associação estatisticamente positiva.

## 7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os efeitos indesejáveis de programas de rastreamento devem ser avaliados preferencialmente por meio dos seguintes desfechos: a frequência de falsos positivos no programa de rastreamento, expressa pela porcentagem cumulativa de pessoas rastreadas que têm pelo menos um resultado falso positivo em um período de tempo; as consequências físicas e psicológicas de resultados falsos-positivos (principalmente ansiedade e estigmatização); a frequência de

sobrediagnósticos e excesso de tratamentos desnecessários que podem causar risco à saúde; a frequência absoluta e a severidade dos eventos adversos em saúde advindos do sobrediagnóstico tais como estigmatização, rotina de exames e procedimentos médicos e efeitos adversos de tratamentos desnecessários. Em nenhum dos estudos incluídos nesse parecer se avaliaram esses desfechos. Infere-se que a alta sensibilidade dos testes diagnósticos utilizados no Brasil para a detecção de hepatite C estão associados a taxas insignificantes de falsos positivos e por consequência número desprezível de tratamento e procedimentos médicos desnecessários.

### 7.3 Qualidade geral das evidências

A evidência a respeito do rastreamento para hepatite C em gestantes no pré-natal parte principalmente de estudos transversais, seis estudos observacionais retrospectivos e um estudo observacional prospectivo, no qual, entretanto, uma mesma coorte foi utilizada para avaliar as duas estratégias, não se empregando braço comparador. Para a avaliação da qualidade dos estudos individuais foi utilizada a ferramenta *NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*. Os estudos transversais, pela forma como são delineados, se caracterizam pela presença de vieses de resposta<sup>2</sup>, de memória ou recordação<sup>3</sup>, do entrevistador<sup>4</sup> e de desejabilidade social<sup>5</sup>. Nos estudos transversais descritivos, que constituem a maioria dos incluídos nesse parecer, esses vieses podem comprometer a confiabilidade nas medidas de associação entre os desfechos e fatores de risco pesquisados levando a resultados equivocados. Partindo desse ponto, acrescenta-se que para os estudos transversais descritivos avaliados, na maioria não se relatam os métodos utilizados para o cálculo da amostra incluída, restando dúvidas sobre sua representatividade e não se relatam os critérios de inclusão e exclusão utilizados para selecionar as participantes o que pode dificultar a identificação correta das medidas de associação entre os fatores de risco e a presença da doença. De maneira geral a confiabilidade nas medidas de associação apresentadas nos estudos é de baixa a moderada.

### 7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A partir das evidências avaliadas não é possível definir, de forma inequívoca, o balanço entre os possíveis efeitos em saúde desejáveis e indesejáveis de curto ou longo prazos relacionados à implementação de um programa de rastreamento para hepatite C em gestantes. Sabe-se hoje, por meio de evidências de qualidade baixa a moderada, que a testagem baseada em risco tem um baixo rendimento diagnóstico e está relacionada a uma alta variabilidade de resultados a depender da importância relativa dos fatores de risco pesquisados, da população incluída e da habilidade dos profissionais de saúde em aplicar os questionários para identificação de fatores de risco. Infere-se que um aumento na detecção de casos estaria associado a uma diminuição na transmissão vertical, um melhor planejamento de procedimentos obstétricos e diminuição de ocorrências de problemas de saúde deletérios para as gestantes e os recém-nascidos. Associado a isso em longo prazo diminuir-se-iam os casos não tratados de hepatite C e as consequências conhecidas da evolução da doença, além de se gerar mais informações epidemiológicas capazes de melhor subsidiar políticas públicas voltadas à eliminação da doença.

## 8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

<sup>2</sup> Viés de resposta é um termo geral para uma ampla gama de tendências para os participantes responderem imprecisa ou falsamente a perguntas. Esses vieses são predominantes em pesquisas envolvendo auto-relato de participantes, como entrevistas estruturadas ou pesquisas.

<sup>3</sup> Na pesquisa epidemiológica, o viés de recordação é um erro sistemático causado por diferenças na precisão ou integridade das lembranças recuperadas pelos participantes do estudo em relação a eventos ou experiências do passado.

<sup>4</sup> Avaliação subjetiva dos dados pelo entrevistador.

<sup>5</sup> O viés de desejabilidade social é um tipo de viés de resposta que é a tendência dos respondentes da pesquisa a responder perguntas de uma maneira que será vista favoravelmente por outros.

### 8.1 Avaliação econômica

Foi conduzida uma análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde para comparar as duas estratégias utilizando-se um modelo estático de árvore de decisão em combinação com cadeias de Markov. O rastreamento foi associado a custos incrementais de R\$ 288,78 e aumento incremental em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ-QALY) de 0,18 por gestante rastreada em comparação com a triagem baseada em risco, com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$1.617,95 por QALY para rastreamento versus estratégia baseada em risco.

### 8.2 Impacto orçamentário

O impacto orçamentário anual associado à implementação de um programa de rastreamento para hepatite C em gestantes na perspectiva do Sistema Único de Saúde foi de R\$ 49 milhões, com estimativa de gastos de 250 milhões em cinco anos. Foram considerados os gastos diretos com diagnósticos, exames e procedimentos médicos complementares e tratamento. A variação de parâmetros como a taxa de cobertura de gestantes testadas no sistema público de saúde em relação às testadas no sistema suplementar, a taxa de gestantes testadas no primeiro trimestre de gravidez, o número de gestantes coinfectadas com HIV e a taxa de oferta de tratamento causam reduções no impacto orçamentário que variam entre 41 e 55%.

## 9. ACEITABILIDADE

Entre os estudos recuperados, há um em que se avaliou a aceitabilidade do teste para a detecção de hepatite C em gestantes. No estudo transversal descritivo de Ward e colaboradores (2000)<sup>(18)</sup> realizado na Inglaterra identificou-se que, entre as mulheres selecionadas para avaliar esse desfecho e que responderam o questionário (n=237), 92% se manifestaram positivamente a respeito da oferta do teste para todas as gestantes no período pré-natal. Enquanto seria difícil transpor esse resultado pontual para a realidade brasileira, é importante ressaltar que, no Brasil, a implementação do teste não incorreria em novos procedimentos para as gestantes uma vez que o teste seria incorporado e realizado em conjunto aos testes já recomendados para HIV, sífilis e HBV no primeiro trimestre de gravidez.

## 10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A programação é que a testagem rápida para hepatite C em gestantes seja realizada na primeira consulta de pré-natal, junto com os testes já recomendados para HIV, sífilis e HBV. O teste rápido de hepatite C e a carga viral confirmatória serão disponibilizados pelo Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, que realiza a aquisição centralizada deste e dos demais insumos para diagnóstico e tratamento das hepatites virais. O teste rápido para o HCV está disponível nas unidades básicas de saúde e, ainda que haja uma recomendação formal para testagem de algumas populações prioritárias (pessoas acima de 40 anos, diabéticos, hipertensos, pessoas vivendo com HIV, em Prep, em hemodiálise, entre outros), o teste também pode ser realizado em qualquer pessoa que solicite. Desta forma, alguns serviços de saúde já podem ter inserido a realização do teste rápido para hepatite C em suas rotinas de pré-natal. Os medicamentos para o tratamento de hepatite C para todos os genótipos e níveis de fibrose hepática estão disponíveis no Sistema Único de Saúde.

## 11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS, ASSOCIAÇÕES MÉDICAS E AUTORIDADES SANITÁRIAS DO BRASIL E DE OUTROS PAÍSES

A Agência inglesa *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não recomenda o rastreamento para hepatite C em gestantes, mas a adoção da estratégia baseada em fatores de risco associada a ações de vigilância epidemiológica. A última atualização da recomendação foi em 2020. Nesse país mais de 80% dos casos de hepatite C ocorrem em indivíduos com histórico de utilização de drogas injetáveis ou provenientes de países com alta prevalência da doença. Em documento publicado em 2013 a Agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda a testagem de gestantes para as quais se identifiquem fatores de risco. A *European Association for the Study of the Liver* em documento publicado em 2018 recomenda a testagem baseada na detecção de fatores de risco. Nos Estados Unidos o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e o *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomendam o rastreamento de gestantes em regiões nas quais a prevalência da doença seja maior que 0,1%. Após essas recomendações o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) está atualmente revisando as recomendações publicadas em 2017. A *American Association for the Study of Liver Diseases* e a *Infectious Diseases Society of America* recomendam o rastreamento para hepatite C em gestantes. Na Austrália e Nova Zelândia, em documento de 2020, o *The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists* (RANZCOG) recomenda o rastreamento para hepatite C em gestantes.

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da incerteza a respeito da resultante entre riscos e benefícios em saúde da implementação de um programa de rastreamento para hepatite C em gestantes, sugere-se, por meio da melhor evidência disponível, que a abordagem de testagem por risco está associada a uma série de problemas com relevância em saúde pública. Um primeiro aspecto que se observa é alta variabilidade e dependência de fatores subjetivos dos resultados provenientes da abordagem de testagem por risco, o que se expressa, nos estudos avaliados, pela ampla variação das taxas de gestantes verdadeiramente infectadas e não detectadas. Na maioria dos estudos não se identificou associação entre a presença de fatores de risco e a detecção de infecção formando-se a hipótese de que essa estratégia seja ineficaz. Um segundo aspecto, mais objetivo, que reforça essa hipótese é baixo rendimento diagnóstico da estratégia por risco expresso pelo valor preditivo positivo que variou entre 0,4 e 13% em um estudo. Confronta-se a isso o aumento significativo da taxa de detecção de hepatite C em mulheres em idade fértil nos últimos cinco anos no Brasil, que praticamente dobrou a partir de 2014. Discutindo-se o rastreamento no contexto dos critérios de Wilson e Jungner<sup>(19)</sup>, destaca-se que a história natural da doença é bem conhecida, assim como seus efeitos deletérios em desfechos em saúde relevantes no contexto da gestação, que é um período em que a mulher está em contato mais próximo ao sistema de saúde e no Brasil já é testada para HIV, sífilis e HBV no primeiro trimestre de gravidez. Os testes diagnósticos para hepatite C têm alta sensibilidade e especificidade e pressupõem-se que a frequência cumulativa de falsos positivos seria inexpressiva. Um aspecto que poderia gerar controvérsia seria a inexistência de tratamentos aprovados para gestantes no momento, e o programa poderia não ter o impacto desejado na diminuição de transmissão vertical, mas um planejamento adequado de acompanhamento das gestantes e garantia de integração entre diagnóstico e oferta de tratamento após a gestação certamente seria benéfico em longo prazo. Por fim, a existência de dados epidemiológicos confiáveis é essencial para o planejamento de políticas e programas de saúde que abarcam decisões sobre a intensidade e priorização das ações de combate à doença. É importante dispor de dados precisos a respeito do número de gestantes infectadas e das prevalências de morbidade e mortalidade derivadas da infecção, programar a oferta de tratamento, assim como controlar a transmissão vertical e

programar de forma informada procedimentos obstétricos mais seguros e oportunos para as gestantes e equipes de saúde.

### 13. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros presentes na 87ª reunião ordinária da Conitec, que ocorreu no dia 03/06/2020, decidiram, por unanimidade, recomendar a incorporação da testagem universal para hepatite C em gestantes no pré-natal.

### 14. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 19/2020, publicada no Diário Oficial da União de 15/06/2020, foi realizada entre os dias 16/06/2020 e 06/07/2020. Foram recebidas 50 contribuições, sendo 8 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 42 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com cinco perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário, e (5) outras contribuições além das citadas.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

#### 14.1. Contribuições técnico-científicas

Entre as 8 contribuições recebidas e avaliadas de cunho técnico-científico, 4 foram consideradas para inclusão nesse parecer, uma vez nas outras contribuições há apenas declaração de concordância total com a recomendação inicial da Conitec, mas sem preenchimento de outros campos disponíveis no formulário.

## Perfil dos participantes

Todos os participantes se declararam como profissionais de saúde. Houve duas contribuições de pessoa jurídica, da Iniciativa Medicamentos Doenças Negligenciadas (DNDi América Latina) e da Sociedade Brasileira de Infectologia. Entre as pessoas físicas a maioria se declarou branca, com faixa etária entre 25 a 59 anos, do sexo feminino e residente na região Sudeste. Todos os participantes declararam concordância total à recomendação inicial da Conitec.

**Tabela 1** – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 19/2020 de acordo com a origem.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Pessoa física</b>	<b>6 (75%)</b>
Paciente	-
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	-
Profissional de saúde	6 (75%)
Interessado no tema	-
<b>Pessoa jurídica</b>	<b>2 (25%)</b>

**Tabela 2** - Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 19/2020 por meio do formulário técnico científico.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	5 (83%)
Masculino	1 (17%)
<b>Cor ou Etnia</b>	
Amarelo	-
Branco	5 (83%)
Indígena	-
Pardo	1 (17%)
Preto	-
<b>Faixa etária</b>	
Menor de 18 anos	-
18 a 24 anos	-
25 a 39 anos	3 (50%)
40 a 59 anos	2 (33%)
60 anos ou mais	1 (17%)
<b>Regiões brasileiras</b>	
Norte	1 (13%)

Nordeste	-
Sul	-
Sudeste	7 (87%)
Centro-Oeste	-

---

### Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Os argumentos contidos em 3 das quatro contribuições de profissionais de saúde e das pessoas jurídicas citadas anteriormente foram categorizados a seguir. As contribuições consideradas, todas concordantes, puderam ser agrupadas segundo as ideias centrais nas seguintes categorias citadas a seguir:

1. Importância do diagnóstico precoce: *“extremamente importante permitindo o diagnóstico precoce da hepatite C em mulheres assintomáticas e sem fatores de risco.”*
2. Uma das ações basilares para a eliminação da hepatite C como problema de saúde pública envolve a aceleração e fortalecimento dos esforços de diagnóstico.
3. A recomendação da Conitec vai de encontro *“aos objetivos do desenvolvimento sustentável, particularmente o objetivo 3.7 de até 2030, assegurar o acesso universal aos serviços de saúde sexual e reprodutiva, incluindo o planejamento familiar, informação e educação, bem como a integração da saúde reprodutiva em estratégias e programas nacionais”*.
4. O cenário epidemiológico da doença entre mulheres em idade fértil suporta a recomendação da Comissão – *“Nem todos os indivíduos com infecção pelo vírus da hepatite C têm fatores de risco identificados; - apesar da maior prevalência de hepatite C em mulheres acima dos 50 anos, a taxa entre 20 e 49 não é desprezível”*.
5. Identificação de gravidez de alto risco por meio do diagnóstico no pré-natal e possibilidade de evitar a transmissão vertical: *“com a detecção da hepatite C na avaliação pré-natal inicial, a gravidez **passa a ser considerada de alto risco**, o que requer um seguimento especializado, haja vista a maior chance de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento, hemorragia pré-parto e parto pré-termo;- embora a escolha da via de parto seja obstétrica nem haja conduta específica para o recém-nascido exposto, há condições que não se recomendam para evitar a transmissão vertical do vírus, como procedimentos invasivos, parto laborioso e tempo de ruptura de membranas maior que seis horas;- com a identificação no pré-natal, a puérpera tem a oportunidade ser encaminhada para acompanhamento e tratamento no momento oportuno.”*
6. *“A detecção da hepatite C na gravidez também serve como rastreamento para a avaliação e seguimento de recém-nascidos expostos.”*

### Evidência Clínica

Das 4 contribuições de cunho técnico-científico consideradas para análise, havia argumentação técnica em duas delas. A primeira foi submetida na forma de texto no formato de revisão da literatura médica pertinente ao tema e elaborado por médicos da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Tratam, no início do texto, dos aspectos epidemiológicos da doença em gestantes no Brasil, incluindo as taxas de prevalência nesse grupo e da importância da transmissão vertical como principal via de infecção em recém-nascidos. Afirmam que: *“no Brasil, estudos conduzidos em capitais e cidades do Centro Oeste, Sudeste e Sul do país, encontraram taxas de prevalências em gestantes variando entre 0,10% a 2,66% (COSTA et al., 2009; FIGUEIRO-FILHO et al., 2007; GARDENAL et al., 2011; LEWIS-XIMENEZ et al., 2001; LIMA; PEDRO; ROCHA, 2000; PEIXOTO et al., 2004; REICHE et al., 2000). A hepatite C é transmitida, dentre outras, pelas vias parenteral, sexual e vertical. Esta última forma de contaminação, atualmente, é considerada a principal em crianças, com taxa de transmissão variando entre 4% e 13% (MCMENAMIN et al., 2008; PEMBREY; NEWELL; TOVO, 2005; POLYWKA et al., 1999; ROBERTS; YEUNG, 2002; GARDENAL et al., 2011). Entretanto, em casos de gestantes*

co-infectadas com HIV esta taxa de transmissão pode ser ainda mais elevada, alcançando 36% (ZANETTI et al., 1995).”Dentre as referências citadas não haviam sido incluídas nesse parecer as publicações de Mckenamin et al., 2008<sup>6</sup>; Pembrey; Newell; Tovo, 2005<sup>7</sup>; Polywka et al., 1999<sup>8</sup>; Roberts; Yeung, 2002<sup>9</sup> e a de Zanetti et al., 1995<sup>10</sup>, cujo conteúdo, entretanto, está de acordo com o que se descreveu nesse parecer. Pela utilização desses dados epidemiológicos reforçam a ineficácia da estratégia de rastreamento por risco: **“no censo de 2010, a população feminina brasileira era composta por 97.348.809 mulheres, que representavam 51,03% da população. Destas, as que possuíam entre 18 e 49 anos, representavam 25,45% do total, ou 24.775.271 mulheres (IBGE; 2010). Em 2013, a proporção de mulheres entre 18 e 49 anos que já tinham engravidado era de 69,2% (IBGE; 2013). É possível inferir que em torno de 17 milhões de mulheres na idade fértil já tinham engravidado pelo menos uma vez em 2013. Aplicando-se a taxa de 0,53% de portadores crônicos do VHC em grávidas brasileiras, é possível estimar aproximadamente 90 mil gestantes com esta infecção. Todavia, com a estratégia vigente de rastreamento apenas em grupos de risco, em 2013, apenas 2.274 casos de VHC foram notificados nessa população (SINAN/MS/DATASUS)”**.

Afirma também que: *“o rastreamento de uma doença é indicado no cenário em que os sintomas sejam pouco evidentes, os métodos de testagem sejam eficazes e exista tratamento aplicável com bom desempenho. Desde o desenvolvimento dos antivirais de ação direta, o VHC passou a preencher todos estes critérios e a estratégia de testagem em grávidas no contexto do SUS é altamente favorável. Embora os antivirais de ação direta ainda não sejam liberados para uso em grávidas, o diagnóstico na gestação permite o preparo destas mulheres para o tratamento após o puerpério e também o monitoramento dos filhos em relação à transmissão vertical.”* Essa afirmação vai de encontro ao que foi apresentado nesse parecer por meio da análise do preenchimento dos critérios de Wilson e Jungner para estratégias de rastreamento. A organização sem fins lucrativos Iniciativa Medicamentos Doenças Negligenciadas (DNDi América Latina) destaca na contribuição submetida que *“a implementação do programa para rastreamento das gestantes e recém nascidos é de extrema relevância uma vez que, após o estabelecimento de detecção de HCV nos bancos de saúde, a transmissão vertical é agora a principal fonte de transmissão entre crianças, com transmissão de 5% entre mães mono infectadas com hepatite C e aproximadamente 10% das mães coinfetadas com HIV-HCV. Importantes estudos apontam que as crianças expostas à hepatite C durante à gravidez muitas vezes não são testadas, portanto o momento de testagem durante a gravidez é uma oportunidade importante de diagnóstico e rastreamento.”*

Destaca também que o *“diagnóstico pré-natal de hepatite C tem o duplo benefício para a mãe e o filho. Crianças infectadas perinatalmente desenvolvem cirrose numa idade mais nova que aqueles que adquirem HCV na adolescência. Mulheres grávidas com cirrose tem maior risco de desfechos maternos e neonatais mais desfavoráveis que aquelas sem cirrose.”*

Outro aspecto presente na contribuição diz respeito ao tratamento das gestantes e recém-nascidos infectados e detectados por meio da estratégia de testagem universal. Assim afirma que: *“apesar da falta de evidência científica forte que corrobore a segurança de tratamento para gestantes com antivirais de ação direta, já existem pesquisas promissoras em curso que podem mudar esse paradigma num futuro próximo. É relevante estabelecer desde já estratégias de rastreamento para garantir maior detecção de casos de hepatite C em gestantes e o seguimento dos recém nascidos para que, quando estas ferramentas terapêuticas estejam à disposição para prevenir a transmissão vertical da Hepatite C se tenha uma maior compreensão epidemiológica desta problemática.”*

Dessa forma, todas as contribuições corroboram a recomendação inicial da Conitec, reforçando os benefícios da detecção precoce da doença tanto na identificação de gestações de risco, quanto no acompanhamento das gestantes e recém-

<sup>6</sup> MCMENAMIN, M. B.; JACKSON, A. D.; LAMBERT, J.; HALL, W.; BUTLER, K.; COULTER-SMITH, S.; MCAULIFFE, F. M. Obstetric management of hepatitis C positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. Am J Obstet Gynecol, v. 199, n. 3, p. 315 e311-315, 2008.

<sup>7</sup> PEMBREY, L.; NEWELL, M. L.; TOVO, P. A. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. J Hepatol, v. 43, n. 3, p. 515-525, 2005.

<sup>8</sup> POLYWKA, S.; SCHROTER, M.; FEUCHT, H. H.; ZOLLNER, B.; LAUFS, R. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. Clin Infect Dis, v. 29, n. 5, p. 1327-1329, 1999

<sup>9</sup> ROBERTS, E. A.; YEUNG, L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology, v. 36, n. 5 Suppl 1, p. S106-113, 2002.

<sup>10</sup> ZANETTI, A. R.; TANZI, E.; PACCAGNINI, S.; PRINCIPI, N.; PIZZOLO, G.; CACCAMO, M. L.; D'AMICO, E.; CAMBIE, G.; VECCHI, L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. Lancet, v. 345, n. 8945, p. 289-291, 1995.

nascidos durante e após o parto em um contexto nacional em que a transmissão vertical da doença é relevante e a detecção, por meio da estratégia de avaliação de riscos, é conhecidamente ineficaz.

### **Avaliação Econômica**

Em nenhuma das contribuições submetidas havia conteúdo no campo destinado à avaliação econômica.

### **Análise de Impacto Orçamentário**

Uma contribuição foi submetida em relação ao estudo de impacto orçamentário pleiteando que o valor global estimado seria menor do que o apresentado no estudo constante no relatório inicial. A justificativa principal é que o valor dos medicamentos incluídos no estudo de impacto estaria superestimado e que há registros de compras centralizadas, pelo Ministério da Saúde, que caso utilizados no estudo resultariam em valores globais menores. Assim a Iniciativa Medicamentos Doenças Negligenciadas (DNDi América Latina) afirma que *“no relatório, sob página 66, foi utilizado para estimar o impacto orçamentário o valor de R\$ 39.086,04 como o corresponde ao tratamento com o sofosbuvir/daclatavir, no entanto, a última aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde do referido tratamento correspondeu a um valor bastante inferior (USD 2.450). Da mesma forma o relatório aponta como valor do tratamento do sofosbuvir/velpatasvir o montante de R\$ 53.676,00 para a estimativa do impacto orçamentário. Ocorre que o valor de aquisição centralizada, com base no pregão de 105/2018, para o mesmo tratamento foi de R\$ 5.439,00 (USD 1.470,00, com taxa de câmbio de R\$3,70 por USD). Já no pregão 56/2020, os valores do tratamento com o sofosbuvir/velpatasvir foram correspondentes a R\$8.050,00 (USD 1.419,75, com taxa de câmbio de R\$5,67 por USD). Logo, para análise de impacto orçamentário deveriam ser considerados os valores dos tratamentos, tanto do sofosbuvir/daclatavir como do sofosbuvir/velpatasvir, obtidos por meio das compras centralizadas pelo Ministério da Saúde que não só são mais precisos para avaliação de impacto orçamentário, como também são significativamente inferiores ao valor incluído no Relatório em questão.”*

Em relação a essa contribuição é possível que se tenha registrado o valor de cada comprimido, entretanto, para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados o quantitativo total de comprimidos utilizados no tratamento que para ambos os medicamentos tem duração de 12 semanas com posologia de um comprimido por dia, totalizando os valores incluídos no estudo de impacto orçamentário.

### **Contribuições além dos aspectos citados**

A única contribuição recebida para esse campo ratifica a concordância com a recomendação inicial da Comissão, como segue: *“a aprovação da inclusão da testagem universal de hepatite C para gestantes e recém-nascidos representa um passo importante para mães e filhos portadores da doença e significa um protagonismo do Brasil na América Latina para uma maior detecção e tratamento dos portadores de hepatite C, especialmente os mais vulneráveis. Da mesma forma, esta incorporação pode representar um exemplo para as políticas regionais, ser incorporada por outros países, recomendada pela OPAS e contribuir para os objetivos globais de eliminação da hepatite C.”*

## **14.2. Contribuições sobre experiência ou opinião**

Todas as 42 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação traziam contribuições em algum dos campos do formulário disponível para submissão. Foram identificadas duas duplicatas que foram excluídas e, portanto, foram efetivamente descritas nesse parecer 40 contribuições.

## Perfil dos participantes

A maioria das contribuições partiram de pessoa física (40) que se declararam principalmente como profissionais de saúde. As contribuições que partiram de pessoa jurídica foram as do Grupo Otimismo de Apoio ao Portador de Hepatite e da Sociedade Brasileira de Hepatologia. A maioria das participantes se declarou do sexo feminino, brancas, com idade entre 40 e 60 anos ou mais e da região Sudeste. A forma de conhecimento a respeito da consulta pública variou bastante entre as participantes (**Tabelas 3 e 4**).

**Tabela 3** – Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública n° 19/2020 de acordo com a origem.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Pessoa física</b>	<b>40 (95,2)</b>
Paciente	5 (12,5)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (2,5)
Profissional de saúde	26 (65)
Interessado no tema	8 (20)
<b>Pessoa jurídica</b>	<b>2 (4,8)</b>

**Tabela 4** - Características demográficas de todos os participantes da consulta pública n° 19/2020 por meio do formulário de experiência ou opinião.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	27 (68)
Masculino	13 (32)
<b>Cor ou Etnia</b>	
Amarelo	-
Branco	29 (72)
Indígena	-
Pardo	7 (18)
Preto	4 (10)
<b>Faixa etária</b>	
Menor de 18 anos	-
18 a 24 anos	1 (2)
25 a 39 anos	9 (23)

40 a 59 anos	21 (52)
60 anos ou mais	9 (23)
<b>Regiões brasileiras</b>	
Norte	-
Nordeste	2 (5)
Sul	5 (12)
Sudeste	28 (66)
Centro-oeste	7 (17)

---

### **Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC**

Das 40 contribuições recebidas e consideradas válidas sobre opinião ou experiência todas manifestaram concordância total com a recomendação preliminar da Conitec. Dessas 27 traziam avaliações sobre a recomendação preliminar da Conitec e apresentaram os seguintes argumentos centrais:

- A testagem universal para hepatite C em gestantes já é ofertada no Distrito Federal desde 2013 e em um município de Minas Gerais com bons resultados;
- A obrigatoriedade do teste vai favorecer a população mais vulnerável e aumentar o número de mulheres testadas, uma vez que atualmente é baixa a aderência ao teste;
- A testagem baseada em fatores de risco é ineficaz e afasta o país do objetivo de eliminação da doença;
- A detecção precoce pode contribuir para diminuir a transmissão vertical;
- Representa uma economia para o Sistema de Saúde evitando gastos futuros com tratamento de comorbidades decorrentes da hepatite C não tratada;
- Não implica na inclusão de procedimentos médicos para as gestantes uma vez que já são testadas para outras doenças no pré-natal;
- Já existem medicamentos eficazes e seguros para o tratamento da mãe e da criança no pós-parto;
- É uma janela de oportunidade, uma vez que a mulher está em contato mais próximo do sistema de saúde;
- Redução da cadeia de transmissão vertical, para parceiros.

Os principais pontos destacados com justificativa para a concordância convergem com as argumentações apresentadas nas contribuições de cunho técnico-científico em que se manifestou concordância com a recomendação preliminar da Comissão.

### **Experiência com a tecnologia**

Em relação à experiência com a tecnologia, identificou-se em 18 contribuições declaração de experiência com a tecnologia como profissional de saúde, em 7 como paciente e em 17 declaração de que não teve experiência com a tecnologia em avaliação. Essas contribuições serão apresentadas de forma separada a seguir, considerando também os relatos de experiência com outras tecnologias utilizadas no cuidado à doença.

### **Experiência profissional com a tecnologia em análise ou outras tecnologias utilizadas**

Das 18 contribuições de profissionais, 15 delas traziam avaliações sobre o teste rápido para HCV no pré-natal.

### **Aspectos positivos mencionados sobre a tecnologia em avaliação ou outras tecnologias**

Em relação aos efeitos positivos descritos distinguem-se avaliações sobre o teste rápido e outras sobre a estratégia de testagem universal para hepatite C no pré-natal. No que diz respeito ao teste sorológico rápido apontaram-se como positivos os seguintes aspectos: rapidez, facilidade, praticidade e segurança na aplicação. Relativamente à estratégia se apontaram como positivos os seguintes pontos: maior custo-efetividade e economia para o Sistema Único de Saúde em comparação à estratégia de testagem por investigação de fatores de risco; representa um investimento em medicina preventiva, qualificando e adequando a assistência às gestantes; melhor aproveitamento do período pré-natal considerado como uma oportunidade de detecção e tratamento precoces da doença; representa uma ampliação de acesso aos serviços de saúde; demonstra empatia e cuidado essencial à comunidade; oportunidade para aconselhamento médico e melhoria da saúde sexual das mulheres, permitindo maior autonomia sobre o conhecimento de sua sorologia e maior qualificação da vigilância epidemiológica. Apontam também que a inclusão do teste não envolveria a necessidade de novo treinamento direcionado aos profissionais de saúde uma vez que esses já realizam outros testes rápidos nas mesmas condições.

Apesar de haver seis contribuições nos campos do formulário destinado ao relato de experiência com outras tecnologias, em nenhum deles comentou-se sobre a testagem baseada em risco que é o comparador de interesse para esse parecer.

### **Aspectos negativos mencionados sobre a tecnologia em avaliação ou outras tecnologias**

Os aspectos negativos envolvem a possibilidade de não absorção da demanda pelos serviços de saúde que não estariam estruturados de forma adequada para fazer o seguimento de gestantes e recém-nascidos diagnosticados com a doença. Acredita-se que seria necessária a organização dos serviços e treinamento dos profissionais de saúde para o atendimento adequado da demanda. Outro fator que contribuiria para a retenção da demanda seria a indisponibilidade dos testes e insumos de alto-custo necessários à detecção da doença e tratamento posterior. Em relação às gestantes comenta-se que fazer os testes significaria submetê-las a mais um diagnóstico e ressalta-se a importância da adesão dos parceiros à testagem. Por fim, afirma-se que os testes rápidos para hepatite C não têm todos a mesma qualidade, de forma que alguns não detectariam de forma adequada os casos de hepatite C.

### **Experiência com a tecnologia em análise ou outras tecnologias utilizadas por pacientes**

Em 7 submissões foram identificadas contribuições de indivíduos que alegaram ter tido experiência com a tecnologia como paciente. Entretanto, em nenhuma delas houve menção à tecnologia em avaliação ou a outras tecnologias pertinentes à análise que envolve estratégias de detecção da hepatite C em gestantes no pré-natal.

## **14.3 Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a Comissão considerou que as contribuições recebidas pela consulta pública estão de acordo com a recomendação inicial, ressaltando-se que em função das várias etapas envolvidas no algoritmo diagnóstico da hepatite C, necessidade de encaminhamento das gestantes infectadas para acompanhamento de gestação de alto risco e de acompanhamento das mulheres e recém-nascidos para que possam ser

tratados em momento oportuno, a testagem universal deve ocorrer de acordo com protocolo do Ministério da Saúde. Dessa forma, a Comissão considerou haver argumentos que em sua totalidade suportam a recomendação inicial, mantendo-a como recomendação final, ou favorável à incorporação da testagem universal para hepatite C em gestantes no pré-natal.

## 15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Na 89ª reunião ordinária da Conitec, a Comissão entendeu que, apesar da maioria das evidências em que se avalia a testagem universal para hepatite C em gestantes no pré-natal serem consideradas de baixa qualidade metodológica, o conjunto de estudos incluídos nesse parecer indica uma alta ineficácia da estratégia de testagem baseada na análise de fatores de risco. Esse aspecto, dado o conhecimento da história natural da doença e dos riscos bem estabelecidos da infecção para a gestação, para mulher e para o recém-nascido e a possibilidade de se qualificar o planejamento obstétrico, o acompanhamento e o atendimento a esses indivíduos pela correta identificação de casos, foi considerado para manter a recomendação inicial. Foi ressaltada a necessidade de realização de PCR e carga viral, confirmatórios, após a realização de sorologia com resultado positivo. Dessa forma, os membros presentes da Conitec deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da testagem universal para hepatite viral C em gestantes no pré-natal, conforme protocolo do Ministério da Saúde. Assinou-se o registro de deliberação nº 537/2020.

## 16. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 32, DE 19 DE AGOSTO DE 2020

Torna pública a decisão de incorporar a testagem universal para hepatite viral C em gestantes no pré-natal, conforme protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

REF.: 25000.158975/2019-75, 0016300438

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar a testagem universal para hepatite viral C em gestantes no pré-natal, conforme protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

## 17. REFERÊNCIAS

1. Connell LE, Salihi HM, Salemi JL, August EM, Weldeselasse H, Mbah AK. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int.* 2011 Sep;31(8):1163-70. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x. Epub 2011 Jun 7. PubMed PMID: 21745298.
2. Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, James AH, Swamy GK. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 2011 Jul;18(7):e394-8. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01436.x. Epub 2011 Feb 8. PubMed PMID: 21692952.
3. Safir A, Levy A, Sikuler E, Sheiner E. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome. *Liver Int.* 2010 May;30(5):765-70. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02218.x. Epub 2010 Mar 8. PubMed PMID: 20214739.
4. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, Sandison TG, Phipps WT, Hawes SE. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jul;199(1):38.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.052. Epub 2008 May 19. PubMed PMID: 18486089; PubMed Central PMCID: PMC2517631.
5. Huang QT, Hang LL, Zhong M, Gao YF, Luo ML, Yu YH. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2016 Aug;95(35):e4777. doi: 10.1097/MD.0000000000004777. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2016 Oct 07;95(40):e266c. PubMed PMID: 27583932; PubMed Central PMCID: PMC5008616.
6. Paternoster DM, Fabris F, Palù G, Santarossa C, Braccianti R, Sniijders D, Floreani A. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Feb;81(2):99-103. PubMed PMID: 11942897.
7. Locatelli, Anna & Roncaglia, Nadia & Arreghini, A & Bellini, P & Vergani, P & Ghidini, A. (1999). Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology.* 106. 498-500.
8. Berkley EM, Leslie KK, Arora S, Qualls C, Dunkelberg JC. Chronic hepatitis C in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008 Aug;112(2 Pt 1):304-10. doi: 10.1097/AOG.0b013e318180a4f3. PubMed PMID: 18669727.
9. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, Kilani A, Erlinger S, Valla D, Marcellin P. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2000 Feb;32(2):293-9. PubMed PMID: 10707870.
10. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology.* 2000 Mar;31(3):751-5. PubMed PMID: 10706568.
11. Aebi-Popp K, Duppenhaler A, Rauch A, De Gottardi A, Kahlert C. Vertical transmission of hepatitis C: towards universal antenatal screening in the era of new direct acting antivirals (DAAs)? Short review and analysis of the situation in Switzerland. *J Virus Erad.* 2016 Jan 1;2(1):52-4. Review. PubMed PMID: 27482435; PubMed Central PMCID: PMC4946698.
12. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl1):S173-8. Review. PubMed PMID: 12407591.
13. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014 Sep 15;59(6):765-73. doi: 10.1093/cid/ciu447. Epub 2014 Jun 13. Review. PubMed PMID: 24928290; PubMed Central PMCID: PMC4144266.
13. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, Zancan L, Pedditzi S, Bortolotti F. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol.* 2003 Jul;70(3):373-7. PubMed PMID: 12766999.
14. Huang QT, Huang Q, Zhong M, Wei SS, Luo W, Li F, Yu YH. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat.* 2015 Dec;22(12):1033-42. doi: 10.1111/jvh.12430. Epub 2015 Jun 17. PubMed PMID: 26081198.
15. Malik S, Dekio F, Wen JW. Liver transplantation in a child with multifocal hepatocellular carcinoma hepatitis C and management of post-transplant viral recurrence using boceprevir. *Pediatr Transplant.* 2014 Mar;18(2):E64-8. doi: 10.1111/petr.12223. Epub 2014 Jan 11. PubMed PMID: 24410910.
16. González-Peralta RP, Langham MR Jr, Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, Schwarz KB. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 May;48(5):630-5. doi: 10.1097/MPG.0b013e318170af04. PubMed PMID: 19412012.

17. Indolfi G, Bartolini E, Olivito B, Azzari C, Resti M. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in treatment-naïve children with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:785627. doi: 10.1155/2012/785627. Epub 2012 May 8. Review. PubMed PMID: 22645623; PubMed Central PMCID: PMC335690
18. Ward C, Tudor-Williams G, Cotzias T, Hargreaves S, Regan L, Foster GR. Prevalence of hepatitis C among pregnant women attending an inner London obstetric department: uptake and acceptability of named antenatal testing. *Gut.* 2000 Aug;47(2):277-80. PubMed PMID: 10896922; PubMed Central PMCID: PMC1728010.
19. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>

## **Parecer Técnico Científico**

**Testagem universal para hepatite C em gestantes no pré-natal.**

Agosto de 2020

## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à avaliação da demanda submetida pela Coordenação Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde em relação à ampliação do diagnóstico para hepatite C em gestantes no pré-natal para torna-lo universal (rastreamento) no Sistema Único de Saúde. Esse parecer técnico-científico foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec com o objetivo de avaliar a eficácia, efetividade e segurança relacionadas ao rastreamento para hepatite C em gestantes no primeiro trimestre de gravidez durante o pré-natal.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores do estudo declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** A estratégia de rastreamento universal para hepatite C em gestantes no primeiro trimestre de gravidez é eficaz e segura, quando comparada à testagem baseada em fatores de risco de acordo com a conduta em vigência preconizada no PCDT de hepatite C do Ministério da Saúde?

**População-alvo:** Gestantes assintomáticas no primeiro trimestre de gravidez.

**Tecnologia:** Testagem universal para hepatite C em gestantes no primeiro trimestre de gravidez utilizando-se algoritmo diagnóstico previsto no PCDT para o tratamento de hepatite C e coinfeções do Ministério da Saúde (teste sorológico seguido por teste molecular quantitativo).

**Comparador:** Teste em gestantes com maior risco de infecção por HCV segundo conduta prevista no PCDT do Ministério da Saúde.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Com o objetivo de responder à pergunta de pesquisa, elaborada de acordo com a estratégia PICO, foram realizadas buscas estruturadas nas seguintes bases de dados da literatura médica: Embase®, Medline (via Pubmed), *Cochrane Library*, LILACS, *Clinical Trials* e plataforma de registro de estudos clínicos da OMS. Foram recuperados 2.161 documentos e, ao final, foram incluídos 28 estudos para a elaboração do parecer, abrangendo um estudo observacional prospectivo de braço único, seis estudos observacionais retrospectivos e 21 estudos transversais analíticos. A estratégia de rastreamento foi avaliada segundo os critérios de Wilson e Jungner<sup>(1)</sup> e também pela abordagem de riscos e benefícios potenciais proposta por Harris e colaboradores (2011)<sup>(2)</sup>.

**Síntese das evidências:** Identificou-se que a estratégia de testagem baseada em risco está associada a baixos rendimentos diagnóstico e sensibilidade, ou a uma baixa detecção de casos efetivamente diagnosticados de hepatite C em gestantes durante o pré-natal. Em estudo realizado no Canadá, país em que a prevalência estimada de hepatite C em gestantes é de 0,6%, identificou-se que uma resposta positiva (a questionário estruturado) a pelo menos um dos fatores de risco foi relacionada com uma sensibilidade de 67%, uma especificidade de 28%, um valor preditivo positivo de 0,4% e um valor preditivo negativo de 99% para identificação de gestantes com HCV. Além disso, identificou-se que o valor preditivo positivo para essa estratégia é dependente dos fatores de risco avaliados. É possível que essa variabilidade se traduza em diferentes taxas de detecção da doença por meio da estratégia de abordagem por risco, com número de casos verdadeiramente positivos não identificáveis variando amplamente entre 2,5% e 27%, mas podendo chegar a 50%. De fato, na maioria dos estudos não se identificou associação estatisticamente significativa entre a presença de fatores de risco e ter um diagnóstico positivo para hepatite C em gestantes. Em relação aos critérios de Wilson e Jungner identificou-se que a maioria deles seriam atendidos, entretanto, ainda não há estudos em que se avaliem desfechos em saúde relevantes de curto (de importância obstétrica e transmissão vertical) e longo prazos (evolução da doença e transmissibilidade) associados à implementação de programa de rastreamento para hepatite C em gestantes. Outro critério não atendido é a inexistência atualmente de tratamento antiviral aprovado para o uso em gestantes.

**Análise da qualidade dos estudos individuais por meio da ferramenta *NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*:** A validade interna dos estudos avaliados é baixa a moderada principalmente em função de incertezas relacionadas à metodologia de cálculo das amostras incluídas nos estudos e aos critérios de inclusão e exclusão utilizados para a seleção de participantes. De qualquer maneira há vieses inerentes ao delineamento transversal e de estudos observacionais retrospectivos tais como de resposta, memória, entrevistador e desajustabilidade social de relevância no contexto dos estudos avaliados uma vez que, na maioria deles, são utilizados questionários estruturados para a avaliação da presença de fatores de risco.

## 4. CONTEXTO

Estima-se que a prevalência de hepatite C entre gestantes no Brasil varie entre 0,2 e 1,4%, entretanto, a partir de 2014 a taxa de detecção da doença entre mulheres em idade fértil dobrou no país, após a incorporação pelo Sistema Único de Saúde de antivirais de ação direta com alta efetividade e segurança. O risco de transmissão vertical é variável e depende de fatores como o correto planejamento de procedimentos obstétricos, da viremia materna, de coinfeção por HIV, entre outros. A hepatite C na gravidez está relacionada a desfechos em saúde desfavoráveis para a gestante e os recém-nascidos e, em longo prazo, a aumento de incidência de carcinoma hepatocelular, cirrose, necessidade de transplante de fígado, utilização de serviços de saúde e mortalidade. Atualmente a conduta para a detecção de hepatite C em gestantes depende da prospecção de fatores de risco pré-existentes, a qual postula-se ser ineficaz na identificação do número real de casos. O rastreamento é proposto como alternativa à testagem baseada em risco com a finalidade de aumentar a taxa de detecção de casos, diminuir a transmissão vertical e aumentar a cobertura de tratamentos atendendo a políticas públicas de eliminação da doença implementadas pelo Sistema de Saúde Pública brasileiro.

### 4.1 Objetivo do parecer

Esse parecer tem por objetivo apresentar de forma estruturada as evidências científicas a respeito do rastreamento para hepatite C em gestantes para subsidiar decisão de incorporação dessa conduta ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de hepatite C e coinfeções do Ministério da Saúde.

### 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A elaboração desse parecer partiu da demanda submetida pela Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde como parte dos esforços para eliminação da hepatite C como problema de saúde pública no Brasil.

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

A estratégia de rastreamento universal para hepatite C em gestantes no primeiro trimestre de gravidez é eficaz e segura, quando comparada à testagem baseada em fatores de risco de acordo com a conduta em vigência preconizada no PCDT de hepatite C do Ministério da Saúde?

**Tabela 1.** Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

População	<b>Gestantes assintomáticas no primeiro trimestre de gravidez</b>
Intervenção (tecnologia)	Rastreamento para hepatite C em gestantes no primeiro trimestre de gravidez utilizando-se algoritmo diagnóstico previsto no PCDT para o tratamento de hepatite C e coinfeções do Ministério da Saúde (teste sorológico seguido por teste molecular quantitativo).
Comparação	Teste em gestantes com maior risco de infecção por HCV segundo conduta prevista no PCDT do Ministério da Saúde.
Desfechos ( <i>Outcomes</i> )	Clínicos relevantes (morbidade e mortalidade). Referentes às estratégias (taxa de detecção, falsos positivos/negativos/sobrediagnóstico/sobretratamento). Preferência em relação à testagem.

## 5.1 População

A população alvo desse parecer é constituída por gestantes assintomáticas. A seguir faz-se uma breve descrição de aspectos relevantes da doença no contexto da gestação.

O vírus da hepatite C (HCV) pertence ao gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae*. A infecção pelo HCV ocorre pela via percutânea, através da exposição ao sangue contaminado, por via sexual e por transmissão vertical, que é a principal via de transmissão em crianças infectadas pelo HCV. A hepatite C aguda apresenta evolução subclínica. A maioria dos casos tem apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, em média, 20% evoluem para cirrose ao longo do tempo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1% a 5%.

De 1999 a 2018, foram notificados no Brasil 359.673 casos de hepatite C. Desde 1999, entre os 228.695 casos confirmados de hepatite C, 131.955 (57,7%) ocorreram em indivíduos do sexo masculino e 96.657 (42,3%) em indivíduos do sexo feminino. No período de 2007 a 2018, 9,1% (18.057) do total de casos notificados de hepatite C apresentaram coinfeção com o HIV. Os óbitos por hepatite C são a maior causa de morte entre as hepatites virais. O número de óbitos devidos a essa etiologia vem aumentando ao longo dos anos em todas as regiões do Brasil. De 2000 a 2017, foram identificados 53.715 óbitos associados à hepatite C.

Há evidências de que mulheres com HCV estão sob risco de piores desfechos maternos e neonatais, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento, hemorragia pré-parto e parto pré-termo. A colestase intra-hepática é mais comum em mulheres com HCV-RNA positivo, chegando a taxas de 20%. Ao mesmo tempo, diversos estudos demonstraram uma queda dos níveis de transaminases durante o segundo e terceiros trimestres, mediada por fatores imunológicos característicos da gestação.

No município de São Paulo, de 2013 a 2017, foram notificados 156 recém-nascidos de mães portadoras de HCV. Segundo a evolução dos recém-nascidos notificados, 12 (7,6%) casos foram encerrados como infectados. A testagem para HCV com uso de dispositivo de teste rápido poderá ser utilizado no pré-natal da gestante, preferencialmente no primeiro trimestre.

A principal via de infecção de HCV em crianças é a transmissão vertical (TV), sendo rara a via intrauterina. Uma metanálise recente demonstrou uma taxa de TV de hepatite C de 5,8%, embora as taxas variem a depender de fatores geográficos, gravidade da doença e altos títulos de CV-HCV, comorbidades como a coinfeção com o HIV ou presença de monócitos infectados pelo HCV em sangue periférico.

A maioria das infecções crônicas pelo HCV na infância é assintomática e benigna. No entanto, o estágio precoce de infecção adquirida por transmissão vertical é caracterizado por uma ampla variação de anormalidade de ALT. São descritos três desfechos possíveis para a infecção pelo HCV adquirida verticalmente: > 20% a 40% dos RN irão negatizar o vírus; > 50% dos RN desenvolverão infecção crônica assintomática (CV-HCV detectável intermitentemente e níveis normais de ALT); > 30% dos RN terão infecção crônica ativa com CV-HCV persistentemente detectável e ALT frequentemente anormal. Entre as crianças com infecção crônica, foi relatada progressão de fibrose hepática para cirrose em adolescentes, com curso mais rápido naquelas coinfectadas com HIV. Existem ainda casos mais raros de ocorrência de carcinoma hepatocelular que necessitaram de transplante hepático na adolescência. Além disso, existem na literatura descrições de manifestações extra-hepáticas nessa população. Desse modo, são necessários o diagnóstico e o seguimento das crianças expostas ao vírus da hepatite C.

## 5.2 Intervenção

A intervenção avaliada neste parecer é o rastreamento para hepatite C em gestantes no terceiro trimestre de gravidez.

O rastreamento pode ser definido como a aplicação de testes diagnósticos ou procedimentos a pessoas assintomáticas com o objetivo de dividi-las em dois grupos: aquelas que têm uma doença ou condição clínica para a qual o tratamento precoce traria benefício e aquelas que não as têm. Dessa forma, a atenção primária tem papel fundamental na adoção e implementação de estratégias de rastreamento. O objetivo primordial de um programa de rastreamento é a diminuição da morbidade e mortalidade e nesse contexto é importante que se demonstre que a estratégia tem impacto nesses desfechos. Preconiza-se que a principal justificativa para implementação de um programa de rastreamento é que o diagnóstico precoce conduza à benefícios mensuráveis nesses desfechos. Apesar da estratégia de rastreamento ser indubitavelmente importante, outras questões de igual importância devem ser definidas e incluem o uso de recursos limitados de forma eficiente e racional, evitar intervenções para as quais não há evidências claras de eficácia e segurança e não causar dano. A instituição de um programa de rastreamento ideal parte de um racional embasado em um conjunto de características previamente especificadas (**Tabela 2**).

**Tabela 2** – Características de um programa de rastreamento ideal

### Impacto significativo em saúde pública

Características da doença

Deteção possível durante a fase assintomática

Desfechos favoráveis pelo tratamento da doença na fase assintomática

Ter sensibilidade suficiente para detectar a doença no período assintomático.

Características dos testes diagnósticos

Ter especificidade suficiente para minimizar resultados falsos positivos

Ser aceitável para os pacientes

A prevalência da doença é suficientemente alta para justificar o rastreamento

Características da população que será rastreada

Existe e há disponibilidade de tratamento resolutivo

A aderência ao tratamento e de acompanhamento médico deve ser alta entre os pacientes detectados.

A principal vantagem de conhecer o quadro clínico e laboratorial da mulher quanto à hepatite C na gestação é a possibilidade de referenciar aquelas que forem positivas/ reagentes para serviços especializados e de tratá-las após o término da gestação. Além disso, é possível realizar o acompanhamento das crianças expostas à transmissão vertical do HCV. A estratégia de rastreamento foi pactuada no Plano Nacional de Eliminação da Hepatite C, que coloca as crianças nascidas de mães portadoras de HCV como grupo prioritário. Para identificação desses pacientes, a testagem universal

durante a gestação é uma oportunidade importante para levantamento desse grupo. A gestação é um importante fator para busca e retenção nos serviços de saúde, sendo essa uma oportunidade única para testagem e diagnóstico.

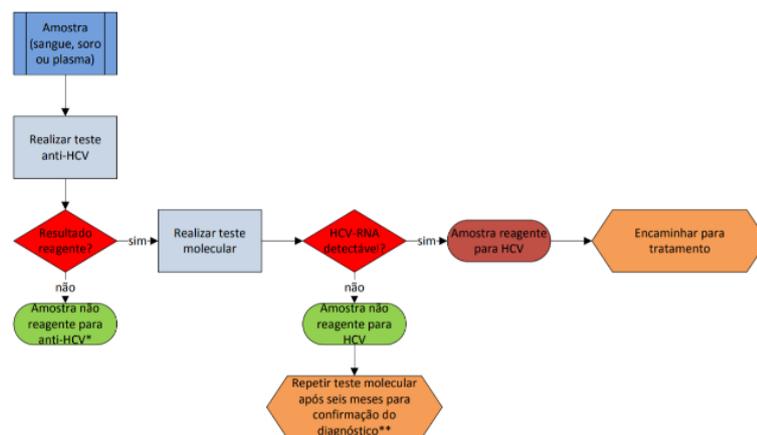
### 5.3 Comparador

O comparador avaliado neste parecer é a testagem baseada na identificação de fatores de risco, por se entender que a presença desses fatores estaria relacionada a uma maior chance de contaminação pelo vírus.

Atualmente, a recomendação para realização de testagem para HCV em gestantes, descrita no PCDT para HCV, depende da identificação de fatores de risco para infecção por HCV, como: infecção pelo HIV, uso de drogas ilícitas, antecedentes de transfusão ou transplante antes de 1993, mulheres submetidas a hemodiálise, aquelas com elevação de aminotransferases sem outra causa clínica evidente e profissionais de saúde com história de acidente com material biológico. Entretanto, postula-se que a testagem baseada em fatores de risco não é efetiva durante a gestação. Portanto a falha em identificar mulheres com fatores de risco para HCV subestima a prevalência de HCV nessa população.

Em relação ao algoritmo e aos testes diagnósticos preconiza-se no PCDT de hepatite C e coinfeções do Ministério da Saúde que sejam utilizados inicialmente os testes sorológicos rápidos anti-HCV e em caso de resultado positivo após uma segunda prova, a confirmação por teste de detecção de ácidos nucleicos (molecular por reação em cadeia da polimerase -PCR) (**Figura 1**). Desde 1988, a Organização Mundial da Saúde (OMS) realiza avaliações de diagnóstico disponíveis comercialmente para hepatite B, hepatite C e outros agravos. Atualmente, os produtos que atendem aos critérios mínimos de seleção são elegíveis para participar do processo de qualificação da OMS. Para os testes rápidos de triagem anti-HCV os critérios de desempenho devem seguir os seguintes parâmetros: sensibilidade:  $\geq 98\%$ ; especificidade:  $\geq 97\%$ ; variabilidade entre-leituras:  $\leq 5\%$  e taxa de inválidos:  $\leq 5\%$ . Por meio dos testes de amplificação de ácidos nucleicos confirmatórios qualitativos é possível detectar entre 8 a 18 cópias por mL de sangue.

A janela diagnóstica dos diferentes testes de diagnóstico para hepatite C disponíveis no Brasil são: para detecção de anticorpos 33 a 129 dias; detecção de antígeno 22 a 30 dias; detecção de ácidos nucleicos 10 dias.



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

**Figura 1** – Algoritmo diagnóstico para hepatite C.

## 5.4 Desfechos

O padrão ouro para a avaliação de estratégias de rastreamento é o estudo controlado, prospectivo, randomizado em que se demonstre a redução de morbidade e mortalidade pela adoção do rastreamento em relação a outra estratégia. A melhor forma de se expressar a magnitude do efeito é pela definição do número necessário para rastrear, por meio do qual se expressa a quantidade de indivíduos que devem ser rastreados em um período de tempo para evitar uma morte ou morbidade. O número necessário para rastrear é o inverso da redução de risco absoluto de mortalidade ou morbidade.

Nos estudos recuperados para a elaboração desse parecer não foram explorados desfechos clínicos relacionados à morbidade, mortalidade, sobrediagnóstico ou a possíveis danos causados pelo programa de rastreamento. O principal desfecho avaliado nesses estudos foi o rendimento diagnóstico expresso tanto pelo valor preditivo positivo quanto pelo número de casos verdadeiramente positivos não identificáveis pela estratégia de testagem por risco em relação ao rastreamento. Outro desfecho avaliado foi a associação entre a presença de fatores de risco e a detecção de hepatite C em gestantes.

## 5.5 Tipos de estudo

Os estudos incluídos nesse parecer foram do tipo observacionais (prospectivos ou retrospectivos) de braço único e transversais analíticos que correspondem à melhor evidência disponível sobre o tema atualmente. Não foram recuperados estudos clínicos controlados randomizados ou estudos observacionais prospectivos com braço comparador.

## 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

### 6.1 Termos de busca e bases de dados

De acordo com a pergunta de pesquisa elaborada foram conduzidas buscas nas bases de dados Embase®, Medline (via Pubmed), *Cochrane Library*, LILACS, *Clinical Trials* e plataforma de registro internacional de estudos clínicos da OMS. Para a construção das estratégias de busca foram utilizados termos provenientes dos tesouros Mesh (localização de termos para a busca na base Medline), Emtree® (Embase®) e DeCS (LILACS), além de termos livres provenientes de estudos indexados sobre o tema. Foram também observadas as referências bibliográficas citadas nos artigos selecionados. Não houve restrição em relação ao período em que se realizaram as buscas em 25/10/2019. Foram incluídos somente documentos em português, inglês ou espanhol. As bases de dados utilizadas, as estratégias de busca detalhadas e o número de documentos recuperados estão apresentadas no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Estratégias de busca nas bases de dados consultadas

Base de dados	Estratégia de busca	Número de documentos recuperados.
Estratégia de busca Pubmed	("Pregnant Women"[Mesh] or "Pregnancy"[Mesh] or Pregnan* or "pregnant women" or "pregnant woman" or "expectant mother" or "expectant parent") and ("Prenatal Diagnosis"[Mesh] or ("Mass Screening"[Mesh]) or "Maternal Serum Screening Tests"[Mesh] or "Diagnostic Screening Programs"[Mesh] or "mass screening" or screen* or "screening test") and (((("Hepatitis C"[Mesh])	432 em 25/10/2019. Sem Filtros

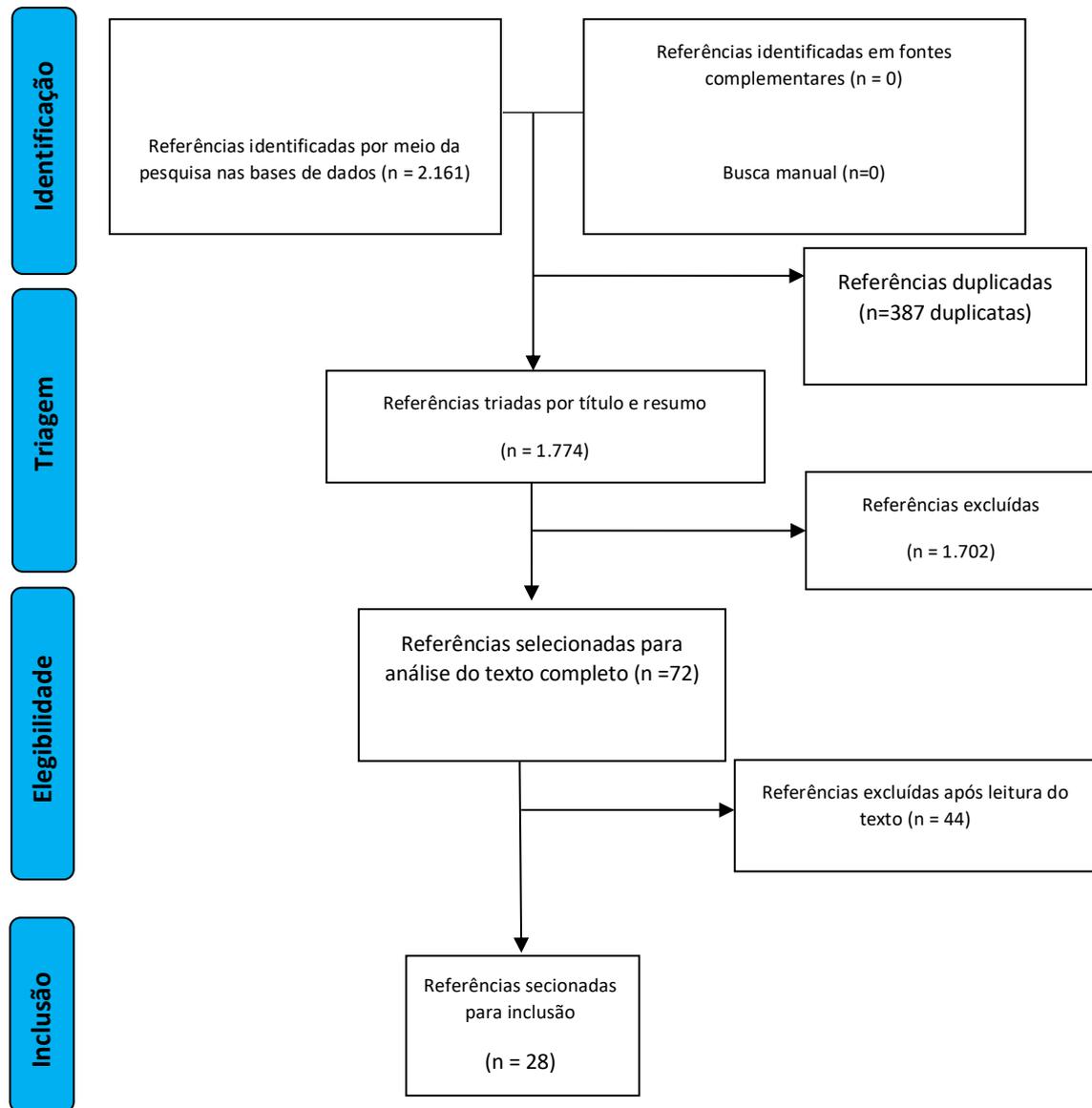
Estratégia de busca Embase	<p>OR "Hepacivirus"[Mesh]) OR "Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR "Hepatitis C Antibodies"[Mesh]) OR "Hepatitis C Antigens"[Mesh] or "hepatitis c" or hcv or "hep C" or "chronic hepatitis C" or "Non-A non-B hepatitis" or "Non-A non-B viral hepatitis" or "hepatitis c virus" or hepacivir*)</p> <p>('pregnancy'/exp OR 'pregnancy' OR pregnan* OR 'pregnant women'/exp OR 'pregnant women' OR 'pregnant woman'/exp OR 'pregnant woman' OR 'expectant mother'/exp OR 'expectant mother' OR 'expectant parent'/exp OR 'expectant parent' OR 'child bearing'/exp OR 'child bearing' OR 'childbearing'/exp OR childbearing) AND ('screening'/exp OR 'screening' OR 'diagnosis'/exp OR 'diagnosis' OR 'prenatal diagnosis'/exp OR 'prenatal diagnosis' OR 'prenatal screening'/exp OR 'prenatal screening' OR 'mass screening'/exp OR 'mass screening' OR screen* OR 'screening test'/exp OR 'screening test' OR 'diagnostic screening'/exp OR 'diagnostic screening' OR 'diagnostic screening program' OR 'health screening program'/exp OR 'health screening program') AND ('hepatitis c antibody'/exp OR 'hepatitis c antibody' OR 'hepatitis non a non b'/exp OR 'hepatitis non a non b' OR 'hepatitis virus non a non b'/exp OR 'hepatitis virus non a non b' OR 'hepacivirus'/exp OR 'hepacivirus' OR 'hepatitis c'/exp OR 'hepatitis c' OR hcv OR 'hep c' OR 'chronic hepatitis c'/exp OR 'chronic hepatitis c' OR 'non-a non-b hepatitis'/exp OR 'non-a non-b hepatitis' OR 'non-a non-b viral hepatitis' OR 'hepatitis c virus'/exp OR 'hepatitis c virus' OR hepacivir*)</p>	1.602 em 25/10/2019. Sem Filtros.
Cochrane	(pregnancy or pregnant or childbearing) and (screening or "mass screening" or "prenatal screening" or "diagnostic screening") and ("hepatitis c" or "hep c" or hcv or hepacivirus "chronic hepatitis c")	Zero em 25/10/2019
Cochrane	pregnancy and "hepatitis c"	1 em 25/10/2019
Cochrane	"hepatitis c" and screening	4 em 25/10/2019
LILACS	(Gravidez or gestação or pregnancy or pregnant or childbearing or embarazo) and (hepatitis c or hepatite c)	94 em 25/10/2019
Clinical trials	pregnancy and screening and hepatitis c	7 em 25/10/2019
Plataforma de registro internacional de estudos clínicos da OMS	pregnancy and screening and hepatitis c	21 em 25/10/2019

## 6.2 Seleção de estudos

**Critérios de inclusão:** Foram considerados elegíveis para inclusão nesse parecer estudos em que avaliassem a eficácia e/ou segurança comparativa entre as estratégias de rastreamento e testagem por risco para detecção de hepatite C em gestantes.

**Critérios de exclusão:** Foram excluídos os estudos em que se avaliou somente a prevalência de hepatite C em gestantes sem o objetivo de comparar ou explorar diferentes estratégias de detecção da doença segundo pergunta PICO.

Foram recuperados 2.161 documentos nas bases de dados consultadas. Após a exclusão de 387 duplicatas, permaneceram 1.774 publicações para a seleção por título e resumo. Posteriormente, com a aplicação dos critérios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram 72 publicações para leitura completa. Ao final, foram incluídos 28 estudos completos, abrangendo um estudo observacional prospectivo de braço único, seis estudos observacionais retrospectivos e 21 estudos transversais analíticos. A maioria das exclusões após leitura foram de estudos nos quais o único objetivo era o de determinar a prevalência de hepatite C em gestantes. Os documentos foram selecionados de acordo com esses critérios e o processo foi registrado em fluxograma de seleção (**Figura 2**).



**Figura 2:** Fluxograma da seleção dos estudos.

## 6.3 Caracterização dos estudos selecionados

As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas de forma detalhada no **Quadro 2**.

**Quadro 2.** Principais características dos estudos incluídos no parecer técnico-científico

Tipo de estudo/ ano / local / nível e modalidade de atendimento	Características da População (n)	Braços do estudo (quando for o caso)	Desfecho(s) avaliado(s).	Resultados. Magnitude do efeito
Wilson; Beckmann 2015 – estudo retrospectivo (bases de dados)/hospital terciário, Austrália <sup>(3)</sup> .	Mulheres grávidas em cuidado pré-natal no hospital no período de 2007 a 2013. N=57.659.	Identificação da presença de fatores de risco entre grupos de mulheres com <b>resultado sorológico</b> positivo e negativo para HCV.	1. Presença de fatores de risco para testagem de HCV nos grupos positivo e negativo. Entre os fatores de risco está o uso de metadona.  2. Proporção de mulheres positivas não identificadas pela estratégia de testagem por risco.	1. Ter teste sorológico positivo foi associado a: maior probabilidade de ter recebido transfusões de sangue ou derivados (10 vs. 3,1%; $p < 0,001$ ) e histórico de uso de drogas ilícitas (72,2 vs. 9,8%; $p < 0,001$ ). Para 92% dos resultados positivos foi identificado pelo menos um fator de risco em relação a 17% dos casos negativos ( $p < 0,001$ ).  2. Entre os resultados positivos, 2,5% não foram associados a nenhum fator de risco e, portanto, não identificáveis pela estratégia baseada em risco.
Garner <i>et al.</i> , 1997 – estudo transversal / hospital público, subúrbio de Adelaide, Austrália <sup>(4)</sup> .	Mulheres grávidas registradas para acompanhamento pré-natal no hospital entre fevereiro e dezembro de 1995. N=1.537.	Comparação da prevalência de fatores de risco para HCV entre grupo com resultado negativo e grupo com resultado positivo para HCV.	1. Prevalência de fatores de risco entre grupos testados para HCV.  2. Proporção de mulheres positivas não identificadas pela estratégia de testagem por risco.	1. Entre os fatores de risco avaliados, somente histórico de utilização de drogas injetáveis foi mais frequente em mulheres com resultado sorológico positivo, com diferença estatística.  2. Entre as 17 mulheres que testaram positivas uma não apresentava fatores de risco identificáveis.
Diab-Elschahawi <i>et al.</i> , 2013 – estudo observacional retrospectivo (bases de dados)/ hospital terciário, Viena, Áustria <sup>(5)</sup> .	Mulheres grávidas (gravidez de risco) em cuidado pré-natal no hospital no período de 2007 a 2011. N=8.591	Comparação entre períodos de testagem por risco e de rastreamento (22 meses para cada período, grupos diferentes). Foi aplicado teste sorológico de triagem com confirmação por <i>western blotting</i> ou por PCR.	Presença e distribuição de fatores de risco nos dois grupos.	<b>A.</b> Prevalência na fase de testagem por risco foi de 1,3% e na fase de rastreamento 1,7% ( $p = 0,08$ ). A diferença entre as duas estratégias foi de 14 pacientes.  <b>B.</b> Não houve diferença estatisticamente significativa na presença de fatores de risco entre os dois grupos.
Sheikh, 2009 – estudo transversal / hospital secundário, Paquistão <sup>(6)</sup> .	Mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal no hospital no período de janeiro a dezembro de 2006. N=2.592	Grupo único submetido a rastreamento. Mulheres com resultado positivo para <b>testagem sorológica</b> foram entrevistadas para avaliação de fatores de risco.	Frequência de fatores de risco em mulheres soropositivas	A chance de ter fator de risco positivo ou negativo não é diferente entre mulheres grávidas com resultado positivo para hepatite C (OR 1,58 (0,6 a 4,35), $p = 0,328$ ).

Jadoon; Adeel; Rasool, 2017 – estudo transversal / hospital universitário, Paquistão<sup>(7)</sup>.

Mulheres grávidas com resultados positivo ou negativo para teste sorológico de hepatite C em acompanhamento no hospital durante o período de 2015 a 2016. N=174.

Frequência de fatores de risco entre mulheres soropositivas e soronegativas.

Não se identificaram diferenças estatisticamente significativas entre a presença dos fatores de risco investigados entre soropositivas e soronegativas (histórico de cirurgia; transfusão de sangue; administração de injetáveis, procedimento para a colocação de brincos ou similares).

Waruingi et al., 2015 - estudo observacional prospectivo/hospital universitário, Estados Unidos<sup>(8)</sup>.

Mulheres grávidas maiores que 18 anos que foram acompanhadas em pré-natal e admitidas para o parto com ou sem diagnóstico de HCV entre janeiro e março de 2012. N=220

1. Determinação da prevalência de HCV por teste sorológico entre mulheres consideradas de baixo risco (mulheres que não fizeram o teste diagnóstico durante a gravidez).
2. Comparação entre a abordagem de testagem baseada em fatores de risco e rastreamento
3. Determinar os casos positivos não diagnosticados em mulheres avaliadas para diagnóstico em função de fatores de risco

1. A prevalência foi de 10,8% no **grupo de alto risco** e de 1,6% (três casos) no **grupo de baixo risco** ( $p=0,016$ ).
2. Identificou-se para o questionário de avaliação de risco uma sensibilidade de 0,85 (0,42 a 0,99) e uma especificidade de 0,52 (0,45 a 0,58). A prevalência de HCV foi de 3,18% (IC 95% 1,36 a 6,50) para quem foi testada e de 0,95% (IC 95% 0,31 a 2,59) para quem foi testada com base em fatores de risco.
3. Foram 3 casos positivos que não seriam identificados com a abordagem baseada em risco.

Rose et al., 2018 – estudo transversal/ rede hospitalar privada, Kentucky, Estados Unidos<sup>(9)</sup>.

Dois grupos de mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal em tempos diferentes. Comparação entre testagem por risco e rastreamento.

-Grupo de testagem por risco – foram testadas as mulheres para as quais se identificou fatores de risco para HCV durante o período de 01/05/2014 a 31/12/2015.

-Grupo de rastreamento – foram testadas todas as mulheres em acompanhamento pré-natal no período de 01/05/2016 a 31/12/2017.

1. Chance de testar positivo para exposição ao HCV;
3. Chance de se realizar o teste de PCR.
2. Chance de testar positivo para infecção por HCV;

1. As chances de testar positivo para exposição ao vírus foram maiores para o grupo que foi submetido a rastreamento, sem diferença estatística (OR 1,1 IC 95% 0,9 a 1,4);
2. As chances de realizar o teste de PCR foram maiores para o grupo que foi submetido a rastreamento (OR 1,8 IC 95% 1,5 a 2,3);
3. As chances de testar positivo para infecção por HCV foram maiores para o grupo que foi submetido a rastreamento (OR 2,1 IC 95% 1,4 a 3,0).

Boudova; Mark; El-Kamary, 2018 / estudo observacional retrospectivo, hospital universitário, Estados Unidos<sup>(10)</sup>.

Avaliação retrospectiva de prontuários médicos eletrônicos de mulheres grávidas que se apresentaram para cuidado pré-natal

1. Proporção de mulheres testadas para HCV durante a gravidez
2. Prevalência de HCV

1. A proporção de mulheres testadas foi de 7%
2. A prevalência de HCV foi de 0,7%
3. 10% dos indivíduos positivos não apresentaram fatores de risco. Identificou-se associação com

entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2016. N=1.426

3. Associação entre testagem e fatores de risco.

significância estatística entre ter sido testada e utilizado drogas injetáveis ou ser positivo para HIV. Não se identificou associação entre ter sido testada e a presença de tatuagens, ter perfurações no corpo ou ter realizado hemodiálise.

Nolen *et al.*, 2019 / estudo observacional retrospectivo, hospital de referência, Estados Unidos<sup>(11)</sup>.

Avaliação retrospectiva de prontuários médicos eletrônicos de mulheres grávidas que se apresentaram para cuidado pré-natal entre 2013 e 2016. N=2.856

-

1. Prevalência de HCV (casos expostos e infectados)

1. Uma porcentagem de 2,2% (IC 95% 1,6 a 2,6%) haviam sido expostas até o momento do parto e 1,3% (IC 95% 0,9 a 1,7%) estavam infectadas.

2. Associação entre testagem e fatores de risco

2. Entre os fatores de risco avaliados aqueles para os quais se identificou associação estatisticamente significativa em relação à testagem positiva foram: histórico de uso de drogas (OR 12,4 IC 7,0 a 21,9,  $p < 0,0001$ ); histórico de uso de tabaco (OR 2,0 IC 1,1 a 3,9,  $p = 0,023$ ); início tardio do pré-natal (OR 3,5 IC 1,9 a 6,3,  $p < 0,0001$ ) e idade mais avançada no pré-natal (OR 3,1 IC 1,3 a 7,6  $> 35$  anos,  $p = 0,01$ )

3. Entre as mulheres com histórico de uso de drogas 34% não foram testadas na triagem pré-natal.

Martyn; Phelan; O'Connell, 2011 – estudo observacional retrospectivo (bases de dados) / hospital universitário, Irlanda<sup>(12)</sup>.

Mulheres grávidas que deram entrada no hospital entre 2006 e 2007.

Comparação entre grupo que foi submetido à estratégia de testagem baseada em risco (ano de 2006) e grupo submetido à rastreamento (2007).

1. Número de mulheres infectadas por HCV (casos identificados).

1. 67 casos foram identificados pela abordagem baseada em risco e 66 casos pelo rastreamento.

2. Número de casos positivos em teste de PCR

2. 55% dos casos identificados na abordagem por fator de risco eram positivos e 57,5% dos casos identificados por rastreamento.

3. Prevalência de HCV na população avaliada

3. A prevalência de HCV foi de 1,4% quando a estratégia baseada em fatores de risco foi aplicada e de 0,71% quando a estratégia de rastreamento foi utilizada.

Lambert *et al.*, 2013 – estudo transversal / hospital, Dublin, Irlanda<sup>(13)</sup>.

Mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal no hospital no período de 2007 a 2008.

-

1. Prevalência de HCV confirmada por PCR entre as participantes.

1. A soroprevalência foi de 0,9% e a presença de vírus confirmada por PCR foi de 0,57%.

2. Fatores de risco associados.

2. Entre as infectadas, 72,8% citaram um ou mais fatores de risco investigados enquanto para 27% delas não se identificou nenhum fator de risco prévio. Como resultado de regressão múltipla, histórico de uso de drogas injetáveis e presença de tatuagem foram positivamente associados à infecção com significância estatística ( $P < 0,001$  e  $p < 0,05$ , respectivamente).

Zahran *et al.*, 2010 – estudo transversal / hospital universitário, Egito<sup>(14)</sup>.

Mulheres grávidas em cuidado pré-natal no hospital universitário entre 2008 e 2009. N=500.

-

1. Prevalência de HCV e HBV confirmada por PCR entre as participantes. Fatores de risco associados.

1. A prevalência de HCV confirmada por PCR foi de 6,4%. A maioria dos fatores de risco para infecção por HCV e HBV estavam presentes mais frequentemente em indivíduos infectados (com diferença estatística).

Kumar *et al.*, 2007 – estudo transversal / hospital universitário, Índia<sup>(15)</sup>.

Mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal no hospital universitário durante o período de 2004 a 2006. N=8.130.

Comparação entre mulheres soropositivas e soronegativas para HCV em relação à presença de fatores de risco.

1. Prevalência de HCV e HBV confirmada por PCR entre as participantes. Fatores de risco associados.

1. A prevalência de casos soropositivos foi de 1,03% com confirmação por PCR de infecção ativa em 54,8%. As chances de apresentar fatores de risco investigados para HCV não foram diferentes entre os grupos soronegativo e soropositivo. Cerca de metade dos casos positivos não seriam identificados em abordagens baseadas em risco.

Ward *et al.*, 2000 – estudo transversal / Hospital universitário, Inglaterra<sup>(16)</sup>.

Mulheres grávidas registradas para acompanhamento pré-natal em hospital universitário entre 1997 e 1999. N=4.825.

-

1. Prevalência de HCV com confirmação por PCR.

1. A prevalência de HCV foi de 0,6% (IC 95% 0,386 a 0,814%).

2. Aceitabilidade em realizar o teste.

2. Entre as mulheres selecionadas para avaliar esse desfecho e que responderam o questionário (n=237), 92% se manifestaram positivamente a respeito da oferta do teste para todas as grávidas no período pré-natal.

3. Avaliação da presença de fatores de risco entre grupos de mulheres com testes positivos ou negativos para HCV.

3. Para a maioria dos fatores de risco avaliados houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos com frequência maior de fatores de risco no grupo de mulheres com resultado positivo para HCV. As exceções são transfusão de sangue e cirurgia prévia. **Entretanto, 50% das mulheres que testaram positivo não foram identificadas na triagem por risco.**

Muñoz-Almagro *et al.*, 2002 – estudo transversal, hospital universitário, Espanha<sup>(17)</sup>.

Mulheres grávidas acompanhadas no pré-natal em hospital universitário durante o ano de 1999. N=2.615.

Todas as mulheres foram testadas

1. Determinação da prevalência de HCV em gestantes por imunoensaio com confirmação por RT-PCR;

1. A prevalência foi de 1,4%(IC 95% 0,9 a 1,95%) (37 mulheres);

2. Porcentagem das pacientes infectadas que apresentavam fatores de risco clássicos.

2. Identificaram-se fatores de risco conhecidos para HCV em 24 das 37 mulheres infectadas. Em 13 mulheres infectadas não foram identificados fatores de risco (30% de perda).

Ibi Mbotto *et al.*, 2010 – estudo transversal, hospital de referência, Nigéria<sup>(18)</sup>.

Mulheres grávidas entre 15 e 39 anos em atendimento pré-natal em hospital universitário entre

1. Prevalência de HCV em exame sorológico;

1. A prevalência foi de 0,4% (2 participantes).

2. Presença de fatores de risco associados à HCV

2. Nenhuma das mulheres com exame sorológico positivo apresentavam fatores de risco associados à HCV.

agosto e novembro de 2005. N=506

<p>AbdulQawi <i>et al</i> 2010 / estudo transversal, hospital universitário, Egito<sup>(19)</sup>.</p>	<p>Mulheres grávidas em atendimento no hospital universitário durante o período de 2003 a 2008. N=1.224</p>	<p>Comparação de prevalência de fatores de risco entre grupos com resultados positivo e negativo para hepatite C por PCR.</p>	<p>1. Prevalência de hepatite C 2. Prevalência dos fatores de risco entre os grupos positivo ou negativo segundo teste de PCR.</p>	<p>1. A prevalência do vírus confirmada por PCR foi de 6,8% (83 mulheres). 2. Os seguintes fatores de risco foram mais frequentes entre mulheres com teste positivo, com diferença estatística: histórico de transfusão de sangue (<math>p=0,016</math>); cônjuge com histórico de infecção por HCV (<math>p=0,014</math>) e familiares com histórico de infecção por HCV (<math>p=0,019</math>).</p>
<p>El-Kamary <i>et al.</i> 2015 / estudo transversal, clínica de atendimento pré-natal, Egito<sup>(20)</sup>.</p>	<p>Mulheres no terceiro trimestre de gravidez, saudáveis, entre 21 a 45 anos em acompanhamento pré-natal na clínica entre dezembro de 2012 e maio de 2013. N=1.250</p>	<p>Comparação de prevalência de fatores de risco entre as mulheres infectadas com HCV e não infectadas de acordo com resultado de PCR.</p>	<p>1. Prevalência de hepatite C 2. Prevalência dos fatores de risco entre os grupos positivo ou negativo segundo teste de PCR. Análise com ajuste para covariáveis.</p>	<p>1. A prevalência do vírus confirmada por PCR foi de 2,4% (30 mulheres). 2. 89,1% das mulheres infectadas apresentaram pelo menos um dos fatores de risco investigados. 3. Após ajuste para covariáveis de confusão, os fatores que se apresentaram mais prevalentes entre mulheres infectadas com significância estatística foram: idade (<math>p&lt;0,01</math> – 8% de aumento de risco); histórico de outra gravidez (<math>p=0,04</math> – 20% de aumento de risco) e histórico de trabalho como profissional de saúde (<math>p&lt;0,01</math> – aumento de 8,68 no risco).</p>
<p>Khamis <i>et al.</i>, 2016 / estudo transversal, unidades de acompanhamento pré-natal, Egito<sup>(21)</sup>.</p>	<p>Mulheres grávidas sem histórico de HCV ou doença hepática crônica. N=360.</p>	<p>-</p>	<p>1. Prevalência de exposição ao vírus da hepatite C. 2. Prevalência dos fatores de risco entre os grupos positivo ou negativo segundo teste para anticorpos.</p>	<p>1. A prevalência de exposição foi de 6,1% (IC 95% 3,87 a 9,1). 2. Entre os fatores de risco avaliados, histórico de intervenções cirúrgicas ou procedimentos invasivos, histórico de intervenções odontológicas, histórico de transfusão de sangue, presença de tatuagens, histórico de circuncisão, histórico de uso de drogas intravenosas, histórico de teste positivo para cônjuge ou familiares próximos e histórico de contato com pacientes ictericos, nenhum deles foi positivamente associado à exposição ao vírus.</p>
<p>Dabsu; Ejeta, 2018 / estudo transversal, três hospitais da região oeste, Etiópia<sup>(22)</sup>.</p>	<p>Mulheres grávidas durante o pré-natal selecionadas randomicamente de hospitais da região oeste da Etiópia. N=421</p>	<p>-</p>	<p>1. Soroprevalência para HCV 2. Associação de soroprevalência com fatores de risco para a doença.</p>	<p>1. A prevalência de exposição ao HCV foi em média 8,07% variando entre 6,7 e 20%. 2. Não houve associação estatisticamente significativa entre a exposição ao vírus e nenhum dos fatores de risco investigados (histórico de perfuração no corpo para colocação de brincos ou joias, histórico de extração dentária, histórico de</p>

Ephraim <i>et al.</i> , 2015 / estudo transversal, hospital de referência, Gana <sup>(23)</sup> .	Mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal entre 2012 e 2013. N=168	-	<p>1. Soroprevalência para HCV</p> <p>2. Associação de soroprevalência com fatores de risco para a doença.</p>	<p>circuncisão, transfusão de sangue, histórico de múltiplos parceiros sexuais, histórico de infecção sexualmente transmissível).</p> <p>1. A prevalência de exposição ao HCV foi 7,7%</p> <p>2. Entre os fatores de risco investigados, histórico de transfusão de sangue, de tatuagens e compartilhamento de seringas apresentaram associação estatisticamente significativa com a exposição ao vírus.</p>
Omatola <i>et al.</i> , 2019 / estudo transversal, hospital de referência, Nigéria <sup>(24)</sup> .	Mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal em hospital de referência entre setembro e novembro de 2017. N=200.	-	<p>1. Soroprevalência para HCV</p> <p>2. Associação de soroprevalência com fatores de risco para a doença.</p>	<p>1. A prevalência de exposição ao HCV foi de 0,5%.</p> <p>2. Entre os fatores de risco investigados, idade no pré-natal, estado civil, nível educacional, histórico de abortamento, histórico de uso de drogas injetáveis e histórico de doenças sexualmente transmissíveis, nenhum apresentou associação estatisticamente significativa com a exposição ao vírus.</p>
Nwankwo, Lawal, Abba, 2016 / estudo transversal, hospital secundário, Nigéria <sup>(25)</sup> .	Mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal em hospital referência durante o período de junho a dezembro de 2013. N=130	-	<p>1. Soroprevalência para HCV</p> <p>2. Associação de soroprevalência com fatores de risco para a doença.</p>	<p>1. A prevalência de exposição ao HCV foi de 6,9%, com 7,7% para a faixa etária de 11 a 20 anos e de 7,6% para a faixa de 21 a 30 anos.</p> <p>2. Entre os fatores de risco investigados, histórico de transfusão de sangue, histórico de uso de drogas injetáveis, presença de tatuagens, múltiplos parceiros sexuais, nenhum apresentou associação estatisticamente significativa com a exposição ao vírus.</p>
Opaleye <i>et al.</i> , 2015 / estudo transversal, hospital universitário, Nigéria <sup>(26)</sup> .	Mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal em hospital universitário. N=182	-	<p>1. Soroprevalência para HCV</p> <p>2. Associação de soroprevalência com fatores de risco para a doença.</p>	<p>1. A prevalência de exposição ao HCV foi de 2,7%</p> <p>2. Entre os fatores de risco investigados, histórico de cirurgia, circuncisão, presença de tatuagens, histórico de incisões por objetos perfurocortantes, escarificação, histórico de infecções e compartilhamento de objetos perfurocortantes, nenhum apresentou associação estatisticamente significativa com a exposição ao vírus.</p>
Ugbebor <i>et al.</i> , 2011 / estudo transversal, hospital universitário	Mulheres grávidas em acompanhamento pré-natal no	-	<p>1. Soroprevalência para HCV</p> <p>2. Associação de soroprevalência com</p>	<p>1. A prevalência de exposição ao HCV foi de 3,6%</p> <p>2. Entre os fatores de risco investigados, histórico de icterícia,</p>

(centro de referência),  
Benin, Nigéria<sup>(27)</sup>.

período de 2009 a  
2010. N=5.760

fatores de risco para  
a doença.

histórico de transfusão de sangue,  
presença de tatuagens, escarificação,  
histórico de procedimento  
odontológico, nenhum apresentou  
associação estatisticamente  
significativa com a exposição ao vírus.

Fouelifack *et al.*, 2018 /  
estudo transversal,  
unidade de obstetrícia e  
ginecologia de hospital  
de referência,  
Camarões<sup>(28)</sup>.

Mulheres grávidas  
em  
acompanhamento  
pré-natal no  
período de janeiro a  
junho de 2016.  
N=360

1. Soroprevalência  
para HCV  
  
2. Associação de  
soroprevalência com  
fatores de risco para  
a doença.

1. A prevalência de exposição ao HCV  
foi de 1,7%  
  
2. Entre os fatores de risco  
investigados, histórico de transfusão de  
sangue, histórico de cirurgia, presença  
de tatuagens, escarificação, uso de  
objetos inseridos no corpo por  
perfuração, múltiplos parceiros  
sexuais, histórico de procedimento  
dentário, histórico familiar de hepatite  
C, nenhum apresentou associação  
estatisticamente significativa com a  
exposição ao vírus.

Kuo *et al.*, 2014 /  
estudo observacional  
retrospectivo, Columbia  
Britânica, Canadá<sup>(29)</sup>.

Estudo de *linkage*  
entre base de  
laboratório de  
microbiologia de  
referência e base de  
vigilância  
epidemiológica com  
o intuito de  
identificar a  
detecção de  
hepatite durante o  
período de  
acompanhamento  
pré-natal entre  
2007 e 2011.

1. Realização do teste  
sorológico para  
diagnóstico de  
hepatite C  
  
2. Diagnóstico de  
novos casos de  
hepatite C no pré-  
natal.  
  
3. Prevalência de  
casos durante o pré-  
natal em cinco anos.  
Prevalência anual de  
hepatite C entre as  
mulheres rastreadas.  
  
4. Taxa de retestagem  
de casos antigos

1. Entre 233.203 mulheres que se  
submeteram a um ou mais testes pré-  
natal no período de cinco anos, 21,5%  
foram testadas para hepatite C. Nesse  
período o número de mulheres  
testadas por ano aumentou de 17,6%  
para 25,9% ( $p < 0,001$ ). A realização de  
testes foi maior entre mulheres mais  
velhas (28,6%).  
  
2. Durante a testagem no pré-natal  
foram identificados 193 novos casos de  
exposição ao HCV. A taxa de  
diagnóstico de novos casos foi de 82,2  
casos por 100.000 mulheres por ano,  
com um decréscimo de 43,9 por  
100.000 casos nos cinco anos.  
  
3. A prevalência em cinco anos (casos  
antigos) foi de 1.286 casos.

A prevalência anual foi de 551,5 casos  
por 100.000 mulheres por ano (0,6%).

4. A taxa de retestagem durante o pré-  
natal de casos antigos foi de 38,5%.

McDermott, Moravac,  
Yudin, 2010 / estudo  
transversal, hospital  
universitário, Toronto,  
Canadá<sup>(30)</sup>.

Mulheres grávidas  
maiores que 15  
anos que se  
apresentaram para  
acompanhamento  
pré-natal no  
hospital no período  
de setembro de  
2005 a abril de  
2007. N=645

1. Soroprevalência de  
HCV na amostra  
  
2. Associação entre  
apresentar pelo  
menos um fator de  
risco para HCV e  
testar positivo para  
exposição ao vírus.  
  
3. Associação entre  
número e gravidade  
de fatores de risco

1. A prevalência de exposição ao HCV  
na amostra foi de 0,5% (IC 95% 0,1% a  
1,4%).  
  
2. Houve associações estatisticamente  
significativas entre ter sido exposta ao  
vírus e histórico de uso de drogas  
injetáveis ( $P < 0,001$ ); relação sexual  
com indivíduos com histórico de uso de  
drogas injetáveis ( $P = 0,04$ ); enzimas  
hepáticas aumentadas ( $P = 0,03$ ) e  
histórico de exposição a sangue

marcados como positivos no questionário e testar positivo para exposição ao vírus.

4. Aceitação de se submeter ao teste para diagnóstico de exposição ao HCV

contaminado com HCV ( $P=0,006$ ). **Uma resposta positiva a pelo menos um dos fatores de risco foi relacionada com uma sensibilidade de 67%, uma especificidade de 28%, um valor preditivo positivo de 0,4% e um valor preditivo negativo de 99% para identificação de indivíduos com HCV.**

3. Não houve correlação entre o número de fatores de risco positivos em questionário e a probabilidade de ter sido exposta ao vírus. Houve associação estatisticamente significativa entre fatores de risco considerados com maior grau de severidade (histórico de uso de drogas injetáveis; relação sexual com indivíduos com histórico de uso de drogas injetáveis e histórico de exposição a sangue contaminado com HCV) e ter sido exposta ao vírus (soroprevalência positiva). Uma resposta positiva para uma pergunta com maior grau de severidade apresentou sensibilidade de 67%, uma especificidade de 98%, um valor preditivo positivo de 13%, e um valor preditivo negativo de > 99% para identificar indivíduos expostos a HCV.

4. A aceitação em submeter ao teste diagnóstico foi de 92% entre as mulheres da amostra.

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A ferramenta *NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*<sup>(31)</sup> utilizada para a avaliação da qualidade dos estudos individuais (validade interna) e a avaliação de cada estudo são apresentadas na **Tabela 3** abaixo. Para cada critério é possível responder sim, não ou outra resposta, caso não seja aplicável ou possível definir. Os estudos transversais, pela forma como são delineados, se caracterizam pela presença de vieses de resposta<sup>11</sup>, de memória ou recordação<sup>12</sup>, do entrevistador<sup>13</sup> e de desejabilidade social<sup>14</sup>. Nos estudos transversais descritivos, que constituem a maioria dos incluídos nesse parecer, esses vieses podem comprometer a confiabilidade nas medidas de associação entre os desfecho e fatores de risco pesquisados levando a resultados equivocados. Partindo desse ponto acrescenta-se que na maioria dos estudos transversais descritivos avaliados não se relatam os métodos utilizados para o

<sup>11</sup> Viés de resposta é um termo geral para uma ampla gama de tendências para os participantes responderem imprecisa ou falsamente a perguntas. Esses vieses são predominantes em pesquisas envolvendo auto-relato de participantes, como entrevistas estruturadas ou pesquisas.

<sup>12</sup> Na pesquisa epidemiológica, o viés de recordação é um erro sistemático causado por diferenças na precisão ou integridade das lembranças recuperadas pelos participantes do estudo em relação a eventos ou experiências do passado.

<sup>13</sup> Avaliação subjetiva dos dados pelo entrevistador.

<sup>14</sup> O viés de desejabilidade social é um tipo de viés de resposta que é a tendência dos respondentes da pesquisa a responder perguntas de uma maneira que será vista favoravelmente por outros.

cálculo da amostra incluída, restando dúvidas sobre sua representatividade e não se relatam os critérios de inclusão e exclusão utilizados para selecionar as participantes o que pode dificultar a identificação correta da associação entre os fatores de risco e a presença da doença. De maneira geral a confiabilidade nas medidas de associação apresentadas nos estudos é de baixa a moderada.

**Tabela 3 – Avaliação da qualidade dos estudos incluídos no parecer**

Critério	Wison; Beckmann, 2015	Diab-Elshahawi et al., 2013	Sheikh, 2009	Jaddon et al., 2017	Rose et al., 2018	Waruingi et al., 2015	Zahran et al., 2010
A questão de pesquisa ou o objetivo do estudo foi claramente declarado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A população do estudo foi claramente especificada e definida?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não é possível responder	Sim	Sim
A participação de indivíduos elegíveis foi de pelo menos 50%?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não é possível responder	Sim	Sim
Todos os indivíduos selecionados ou recrutados partiram da mesma população ou populações similares, incluindo o mesmo período de tempo? Os critérios de inclusão e exclusão para participação no estudo foram pré-especificados e aplicados de maneira uniforme entre os participantes?	Não incluem o mesmo período tempo.	Não	Sim	Não incluem o mesmo período tempo.			
Foram descritas a justificativa para o tamanho da amostra, cálculo da força estatística, variância e as estimativas de efeito?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Para a análise nesse estudo, as exposições de interesse foram mensuradas antes dos desfechos avaliados?	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
O tempo do estudo foi suficiente para que se pudesse estabelecer uma associação entre a exposição e o desfecho, se existente?	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
Para exposições que podem variar em quantidade e níveis, avaliou-se a influência dessas características em relação aos desfechos avaliados?	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
As medidas de exposição (variáveis independentes) foram definidas de forma clara, válida, confiável e implementadas de forma consistente entre os participantes?	Não é possível responder	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A exposição foi avaliada mais de uma vez ao longo do estudo?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Os desfechos (variáveis dependentes) foram definidos de forma clara, válida, confiável e implementados de forma consistente entre os participantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Houve cegamento dos avaliadores em relação à exposição dos participantes?	Não é possível definir	Não	Não é possível definir	Não é possível definir	Não é possível definir	Sim	Não é possível definir
Houve perda de seguimento após a linha de base de 20% ou menos?	Não se aplica	Não	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não	Não se aplica
Foi feito um ajuste para os principais fatores de confundimento no cálculo da associação entre exposição e desfechos?	Não	Não	Não	Não	Não é possível definir	Não	Não
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>5</b>

**Tabela 3 - Continuação**

Critério	Kumar et al., 2007	Ward et al., 2000	Garner et al., 1997	Muñoz-Almagro et al., 2002	Khamis et al., 2014	Mboto et al., 2010	AbdulQawi et al., 2010
A questão de pesquisa ou o objetivo do estudo foi claramente declarado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A população do estudo foi claramente especificada e definida?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A participação de indivíduos elegíveis foi de pelo menos 50%?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Todos os indivíduos selecionados ou recrutados partiram da mesma população ou populações similares, incluindo o mesmo período de tempo? Os critérios de inclusão e exclusão para participação no estudo foram pré-especificados e aplicados de maneira uniforme entre os participantes?	Não incluem o mesmo período tempo.	A população vem de localidades diferentes. Não incluem o mesmo período tempo.	Não incluem o mesmo período tempo.	Não incluem o mesmo período tempo.			
Foram descritas a justificativa para o tamanho da amostra, cálculo da força estatística, variância e as estimativas de efeito?	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
Para a análise nesse estudo, as exposições de interesse foram mensuradas antes dos desfechos avaliados?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
O tempo do estudo foi suficiente para que se pudesse estabelecer uma associação entre a exposição e o desfecho, se existente?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Para exposições que podem variar em quantidade e níveis, avaliou-se a influência dessas características em relação aos desfechos avaliados?	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica				
As medidas de exposição (variáveis independentes) foram definidas de forma clara, válida, confiável e implementadas de forma consistente entre os participantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

A exposição foi avaliada mais de uma vez ao longo do estudo?	Não						
Os desfechos (variáveis dependentes) foram definidos de forma clara, válida, confiável e implementados de forma consistente entre os participantes?	Sim						
Houve cegamento dos avaliadores em relação à exposição dos participantes?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não é possível definir
Houve perda de seguimento após a linha de base de 20% ou menos?	Não se aplica						
Foi feito um ajuste para os principais fatores de confundimento no cálculo da associação entre exposição e desfechos?	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>7</b>

**Tabela 3 - Continuação**

Critério	El-Kamary et al., 2015	Boudova; Mark; El-Kamary, 2018	Nolen et al., 2019	Dabsu; Ejeta, 2018	Ephraim et al., 2015	Omatola et al., 2019	Nwankwo, Lawal, Abba, 2016
A questão de pesquisa ou o objetivo do estudo foi claramente declarado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A população do estudo foi claramente especificada e definida?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A participação de indivíduos elegíveis foi de pelo menos 50%?	Sim	Não se aplica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Todos os indivíduos selecionados ou recrutados partiram da mesma população ou populações similares, incluindo o mesmo período de tempo? Os critérios de inclusão e exclusão para participação no estudo foram pré-especificados e aplicados de maneira uniforme entre os participantes?	Não incluem o mesmo período tempo.	Não	A população vem de localidades diferentes. Não incluem o mesmo período tempo.	A população vem de localidades diferentes. Não incluem o mesmo período tempo.	A população vem de localidades diferentes. Não incluem o mesmo período tempo.	Não	Sim
Foram descritas a justificativa para o tamanho da amostra, cálculo da força estatística, variância e as estimativas de efeito?	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
Para a análise nesse estudo, as exposições de interesse foram mensuradas antes dos desfechos avaliados?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
O tempo do estudo foi suficiente para que se pudesse estabelecer uma associação entre a exposição e o desfecho, se existente?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Para exposições que podem variar em quantidade e níveis, avaliou-se a influência dessas características em relação aos desfechos avaliados?	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
As medidas de exposição (variáveis independentes) foram definidas de forma clara, válida, confiável e implementadas de forma consistente entre os participantes?	Sim	Sim	Não é possível definir	Sim	Sim	Sim	Sim
A exposição foi avaliada mais de uma vez ao longo do estudo?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Os desfechos (variáveis dependentes) foram definidos de forma clara, válida, confiável e implementados de forma consistente entre os participantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Houve cegamento dos avaliadores em relação à exposição dos participantes?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Houve perda de seguimento após a linha de base de 20% ou menos?	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
Foi feito um ajuste para os principais fatores de confundimento no cálculo da associação entre exposição e desfechos?	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

**Tabela 3 - Continuação**

Critério	Opaley et al., 2015	Fouelifack et al., 2018	Kuo et al., 2014	McDermott, Moravac, Yudin, 2010	Ugbebor et al., 2011	Lambert et al., 2013
A questão de pesquisa ou o objetivo do estudo foi claramente declarado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A população do estudo foi claramente especificada e definida?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A participação de indivíduos elegíveis foi de pelo menos 50%?	Sim	Sim	Não se aplica	Sim	Sim	Sim
Todos os indivíduos selecionados ou recrutados partiram da mesma população ou populações similares, incluindo o mesmo período de tempo? Os critérios de inclusão e exclusão para participação no estudo foram pré-especificados e aplicados de maneira uniforme entre os participantes?	Não	Sim	Não incluem o mesmo período tempo.			
Foram descritas a justificativa para o tamanho da amostra, cálculo da força estatística, variância e as estimativas de efeito?	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Para a análise nesse estudo, as exposições de interesse foram mensuradas antes dos desfechos avaliados?	Não	Não	Não	Não	Não	Não

O tempo do estudo foi suficiente para que se pudesse estabelecer uma associação entre a exposição e o desfecho, se existente?	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Para exposições que podem variar em quantidade e níveis, avaliou-se a influência dessas características em relação aos desfechos avaliados?	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
As medidas de exposição (variáveis independentes) foram definidas de forma clara, válida, confiável e implementadas de forma consistente entre os participantes?	Não é possível definir	Sim	Não é possível definir	Sim	Não é possível definir	Não é possível definir
A exposição foi avaliada mais de uma vez ao longo do estudo?	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Os desfechos (variáveis dependentes) foram definidos de forma clara, válida, confiável e implementados de forma consistente entre os participantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Houve cegamento dos avaliadores em relação à exposição dos participantes?	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Houve perda de seguimento após a linha de base de 20% ou menos?	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
Foi feito um ajuste para os principais fatores de confundimento no cálculo da associação entre exposição e desfechos?	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não
Total	4	9	3	6	4	4

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os resultados serão apresentados na forma de síntese descritiva dos estudos recuperados e em seguida serão apresentadas as avaliações dos critérios de Wilson e Jungner e de Harris e colaboradores (2011).

O principal desfecho avaliado nos estudos incluídos foi a eficácia da abordagem de testagem baseada em risco em comparação ao rastreamento, no que diz respeito ao rendimento diagnóstico e à capacidade de distinguir corretamente entre as gestantes que têm a doença daquelas que não a tem. Em dois estudos foram também avaliados parâmetros relacionados à efetividade da abordagem de triagem por risco tais como sensibilidade, especificidade valores preditivos negativo e positivo. Os estudos foram conduzidos em países com diferentes prevalências da doença entre gestantes, a saber, Austrália, Áustria, Paquistão, Estados Unidos, Irlanda, Egito, Índia, Inglaterra, Espanha, Nigéria, Etiópia, Gana, Camarões e Canadá. A maioria dos estudos foi realizada em ambiente hospitalar, principalmente em nível de atenção especializada, sendo escassas as experiências em atenção primária. Foi recuperado um estudo observacional prospectivo em que se avaliaram os valores preditivos positivo e negativo da abordagem de triagem baseada na identificação de fatores de risco. Não foram identificados estudos em que se avaliassem as consequências em saúde de curto ou longo prazo da adoção da abordagem de rastreamento em relação à testagem baseada em risco.

O delineamento da maioria dos estudos recuperados é transversal nos quais grupos de gestantes eram rastreadas para anticorpos anti-HCV e depois entrevistadas para avaliar a presença de fatores de risco e consequentemente se seriam testadas de acordo com o protocolo de testagem por risco em vigência em cada país. Os casos positivos resultantes do

rastreamento foram avaliados para a presença de fatores de risco detectados por entrevista com profissional de saúde de acordo com protocolo de cada país. Os resultados foram expressos geralmente por número de casos positivos não detectados pela abordagem de testagem por risco. Em outros estudos avaliou-se a chance de ter algum fator de risco em gestantes com resultado positivo para hepatite C.

Em dois estudos conduzidos na Austrália a porcentagem de gestantes com diagnóstico positivo que não seriam detectadas pela abordagem baseada em risco variou entre 2,5% (n=57.659 – 2007 a 2013) e 5,0% (n=1.537 – 1995). Os principais fatores preditivos de contaminação pelo vírus da hepatite C foram os históricos de uso de drogas injetáveis e de transfusão de sangue ou hemoderivados.

Em estudo conduzido em hospital na Áustria (n=8.591 – 2007 a 2011) a prevalência de hepatite C entre gestantes aferida pela abordagem de testagem por risco foi de 1,3% e pela de rastreamento 1,7% (p=0,08). A diferença entre as duas estratégias foi de 14 pacientes, que não seriam detectadas. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à presença de fatores de risco entre os dois grupos.

A utilização da abordagem de testagem por fatores de risco não se demonstrou eficaz para detecção de casos positivos de hepatite C em dois estudos realizados no Paquistão. Em um deles a chance de ter ou não algum fator de risco não foi diferente entre gestantes com resultado positivo para hepatite C (OR 1,58 (0,6 a 4,35), p=0,328).

Em um dos estudos realizados nos Estados Unidos identificou-se para o questionário de avaliação de risco uma sensibilidade de 0,85 (0,42 a 0,99) e uma especificidade de 0,52 (0,45 a 0,58). Nesse estudo a prevalência de HCV foi de 3,18% (IC 95% 1,36 a 6,50) para quem foi rastreada e de 0,95% (IC 95% 0,31 a 2,59) para quem foi testada com base em fatores de risco. Foram 3 casos positivos que não seriam identificados pela abordagem baseada em risco. Já em estudo conduzido no Canadá identificou-se que uma resposta positiva a pelo menos um dos fatores de risco foi relacionada com uma sensibilidade de 67%, uma especificidade de 28%, um valor preditivo positivo de 0,4% e um valor preditivo negativo de 99% para identificação de indivíduos com HCV. Não houve correlação entre o número de fatores de risco positivos em questionário e a probabilidade de ter sido exposta ao vírus. Houve associação estatisticamente significativa entre fatores de risco considerados de maior grau de severidade (histórico de uso de drogas injetáveis; relação sexual com indivíduos com histórico de uso de drogas injetáveis e histórico de exposição a sangue contaminado com HCV) e ter sido exposta ao vírus.

Em outro estudo realizado nos Estados Unidos as chances de testar positivo para exposição ao vírus foram maiores para o grupo que foi submetido a rastreamento, sem diferença estatística (OR 1,1 - IC 95% 0,9 a 1,4), mas as chances de realizar o teste de PCR e testar positivo foram maiores para o grupo que foi submetido a rastreamento: OR 1,8 - IC 95% 1,5 a 2,3 e OR 2,1 - IC 95% 1,4 a 3,0, respectivamente. Em um terceiro estudo identificou-se que 10% das gestantes positivas não apresentaram fatores de risco identificáveis e, portanto, não seriam diagnosticadas.

Na Irlanda dois estudos foram realizados em hospitais, de forma que em um deles, diferentemente dos demais estudos realizados sobre o tema, a prevalência de HCV foi de 1,4% quando a estratégia baseada em fatores de risco foi aplicada e de 0,71% quando a estratégia de rastreamento foi utilizada. Em um segundo estudo, 72,8% das mulheres com diagnóstico positivo para o vírus da hepatite C citaram um ou mais fatores de risco investigados enquanto para 27% delas não se identificou nenhum fator de risco prévio de acordo com a metodologia utilizada no país.

Na Inglaterra (n=4.825) e Espanha (n=2.615) as taxas de detecção pela triagem por risco foram de 50% e 70%, respectivamente. Na Índia (n=8.130) a taxa de concordância entre a triagem por risco e o rastreamento foi de apenas 50%.

O Egito é um dos países com a maior prevalência de hepatite C no mundo e de lá foram recuperados quatro estudos em gestantes realizados entre 2003 e 2016. Há três com um número expressivo de participantes (>3.000) nos quais a seleção

de gestantes para testagem por fatores de risco demonstrou associação estatisticamente significativa com o diagnóstico positivo para a maioria das participantes. Em um dos estudos relata-se taxa de 90% de concordância entre a seleção por fatores de risco e positividade para hepatite C. Entre os fatores de risco associados a positividade para hepatite C a transfusão de sangue foi o que apresentou a maior valor preditivo. Entretanto, em nenhum dos estudos a associação foi de 100% e pequeno número de participantes não seriam selecionadas para testagem, mesmo estando infectadas pelo vírus. Em um quatro estudo com menor número de participantes (n=360) não se identificou associação entre a presença de fatores de risco e positividade no teste de hepatite C.

Em outros países africanos como a Nigéria foram desenvolvidos cinco estudos transversais envolvendo mais de 6.000 gestantes entre 2005 e 2017 e, em nenhum deles, foi identificada associação entre a presença de fatores de risco e positividade para hepatite C. Da mesma forma em Camarões não se relatou associação entre positividade e presença de fatores de risco (n=360 – 2016). Já em Gana fatores de risco como histórico de transfusão de sangue, de tatuagens e compartilhamento de seringas apresentaram associação estatisticamente significativa com a exposição ao vírus (n=168 – 2012-2013).

Dessa forma, o rendimento diagnóstico estimado pelo valor preditivo positivo e sensibilidade da estratégia de testagem por risco é baixo e o número de casos verdadeiramente positivos detectados é provavelmente subestimado entre as gestantes. Esse fato é corroborado pelo número de casos positivos não detectados que além de serem bastante variáveis e dependentes da metodologia de detecção de risco empregada podem ser significativos, chegando até 30%. A existência de dados epidemiológicos confiáveis é essencial para o planejamento de políticas e programas de saúde que abarcam decisões sobre a intensidade e priorização das ações de combate à doença. É importante dispor de dados precisos a respeito do número de gestantes infectadas e das prevalências de morbidade e mortalidade derivadas da infecção, programar a oferta de tratamento, assim como controlar a transmissão vertical e programar de forma informada procedimentos obstétricos mais seguros e oportunos para as gestantes e equipes de saúde.

## 8.1. Critérios de elegibilidade para avaliação de programas de rastreamento

Por meio do estudo de Wilson e Jungner publicado em 1968 foram estabelecidos critérios ou princípios que podem ser observados para guiar decisões a respeito da adoção de programas de rastreamento. Os princípios funcionam como normativas a respeito do que se deve conhecer sobre as várias dimensões relacionadas a programas de rastreamento incluindo aspectos como a importância relativa do problema de saúde a ser combatido pelo programa; a história natural da doença; as características dos testes diagnósticos utilizados e dos tratamentos a serem instituídos e a custo-efetividade do rastreamento, entre outros. A partir daí vários estudos foram publicados no sentido de ampliar ou redefinir a abordagem preconizada pelo estudo seminal da década de sessenta<sup>(32)</sup>, incluindo o de Harris e colaboradores (2011) em que se recomenda que a questão seja tratada pela identificação e balanceamento dos benefícios e riscos em saúde decorrentes da adoção de um programa de rastreamento. Aqui um programa de rastreamento para hepatite C em gestantes no Sistema Único de Saúde brasileiro foi avaliado segundo essas duas abordagens.

**Tabela 4 – Avaliação do rastreamento para hepatite C em gestantes pelos critérios de Wilson e Jungner**

Critério e explicação	Atendimento ao critério
A doença a ser rastreada é considerada um problema em saúde importante? Abrange aspectos como a prevalência da doença; as consequências em saúde para o indivíduo e para a sociedade. Doenças com consequências em saúde severas para os indivíduos e para a sociedade devem ser consideradas para rastreamento.	A taxa de detecção da hepatite C entre mulheres duplicou no Brasil após a incorporação pelo Sistema Único de Saúde dos antivirais de ação direta. Em 2013 a taxa de detecção era de 5,11 por 100.000 mulheres passando para 11,6 em 2014 e mantendo-se nesse patamar até 2018, ano do último registro. As mulheres na faixa etária de 15 a 49 anos representam 43% dos casos totais (homens e mulheres). Estima-se que a prevalência entre mulheres grávidas no Brasil varie entre 0,1 e 1,4%. A hepatite C crônica está relacionada à cirrose hepática e é a principal causa de hepatocarcinoma celular. As complicações decorrentes da cirrose são insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (varizes gástricas, hemorragia digestiva alta, ascite), encefalopatia hepática e trombocitopenia. Parte considerável dos transplantes hepáticos decorrem de complicações relacionadas à doença. Após os 12 primeiros meses que seguem a primeira descompensação hepática a taxa de mortalidade é de 15 a 20%. Em gestantes há evidências de que existe risco de piores desfechos maternos e neonatais, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento, hemorragia pré-parto e parto pré-termo. A colestase intra-hepática é mais comum em mulheres com HCV-RNA positivo, chegando a taxas de 20%. Do ponto de vista da sociedade, a detecção e tratamento precoces podem estar associados à diminuição da transmissibilidade e dos custos relacionados ao tratamento das complicações decorrentes da evolução da doença.
Deve haver um tratamento aceitável para os pacientes diagnosticados com a doença. 1) O tratamento na fase assintomática afeta o curso e o prognóstico da doença? 2) O tratamento da doença em estágios em que há manifestações clínicas iniciais altera seu curso e prognóstico? Se a resposta para a pergunta 1 não for sim não há que se instituir rastreamento.	Atualmente não se recomenda o tratamento de gestantes com antivirais de ação direta porque não há estudos que comprovem a eficácia e segurança desses medicamentos nessa população. Não há medicamentos registrados para essa população pela Agência de Vigilância Sanitária brasileira. Há um estudo de fase 1 em já finalizado com 9 gestantes. A ideia do rastreamento em gestantes é que se possa identificar os casos positivos e tratar a gestante após o parto. Além disso, o conhecimento de que a gestante está infectada pode alterar a abordagem a determinados procedimentos obstétricos para diminuir o risco de transmissão vertical (tais como biópsia do vilos coriais, monitoramento fetal interno, prolongamento da rotura da membrana durante o parto e episiotomia). O recém-nascido também poderá ser diagnosticado, monitorado e tratado de maneira oportuna.
Deve haver estabelecimentos de saúde suficientes nos quais se faça a oferta dos testes diagnósticos e dos tratamentos disponíveis. Deve haver estabelecimentos suficientes em que se faça o tratamento de pessoas diagnosticadas para a doença.	A programação é que a testagem rápida para hepatite C em gestantes seja realizada na primeira consulta de pré-natal, junto com os testes já recomendados para HIV, sífilis e HBV. O teste rápido de hepatite C e a carga viral confirmatória serão disponibilizados pelo Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, que realiza a aquisição centralizada deste e dos demais insumos para diagnóstico e tratamento das hepatites virais. O teste rápido para o HCV está disponível nas unidades básicas de saúde e, ainda que haja uma recomendação formal para testagem de algumas populações prioritárias (pessoas acima de 40 anos, diabéticos, hipertensos, pessoas vivendo com HIV, em Prep, em hemodiálise, entre outros), o teste também pode ser realizado em qualquer pessoa que solicite. Desta forma, alguns serviços de saúde já podem ter inserido a realização do teste rápido para hepatite C em suas rotinas de pré-natal. Os medicamentos para o tratamento de hepatite C para todos os genótipos e níveis de fibrose hepática estão disponíveis no Sistema Único de Saúde.
A doença deve envolver uma fase latente reconhecível ou estágio sintomático precoce. Deve haver um período assintomático razoável na história natural da doença.	A hepatite C aguda apresenta evolução subclínica. A maioria dos casos tem apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. Na ausência

Deve haver um teste ou exame diagnóstico adequado para a doença. O teste deve ser rápido e de fácil realização. Não são aceitáveis testes com altas taxas de falsos negativos para rastreamento.

O teste deve ser aceitável pela população alvo do rastreamento. A aceitabilidade está relacionada ao risco envolvido na realização dos testes e na extensão em que se educa os profissionais de saúde e pacientes sobre os riscos e benefícios do teste e do programa de testagem.

A história natural da doença, incluindo a evolução da fase latente para a sintomática, deve ser bem compreendida. As seguintes perguntas devem ser respondidas: 1) Quais mudanças devem ser consideradas como patológicas e quais como variações fisiológicas? e 2) As mudanças patológicas que ocorrem em estágios precoces são progressivas?

Deve haver uma política pactuada que trate da conduta em relação ao tratamento dos pacientes, inclusive dispondo claramente sobre quem e quando devem ser tratados e sobre o acompanhamento dessas pessoas.

O custo por caso detectado (incluindo o custo do diagnóstico) deve ser balanceado em termos econômicos em relação às despesas totais em cuidados com saúde do sistema de saúde. Há dois objetivos principais para se instituir um programa de rastreamento: melhorar a saúde e reduzir custos.

A procura ativa por casos positivos em assintomáticos deve ser um processo contínuo e não pontual. O benefício de programas temporários de rastreamento é limitado.

de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, em média, 20% evoluem para cirrose ao longo do tempo.

A sensibilidade do teste rápido para hepatite C é maior que 99,4%, o que corresponde a uma taxa de falsos negativos de 0,6 a cada 100 testados. Em seguida é aplicado o teste de PCR cuja sensibilidade é de 97,5% a 100%, o que corresponde a taxa de falsos negativos que varia entre 0 e 0,025 a cada 100.

Em somente um dos estudos incluídos avaliou-se a aceitabilidade do teste entre mulheres grávidas. De acordo com o estudo de Ward e colaboradores (2000), realizado na Inglaterra, entre as mulheres selecionadas para avaliar esse desfecho e que responderam o questionário (n=237), 92% se manifestaram positivamente a respeito da oferta do teste para todas as grávidas no período pré-natal. A implementação do teste não incorreria em novos procedimentos para as gestantes uma vez que o teste seria incorporado e realizado em conjunto aos testes já recomendados para HIV, sífilis e HBV no primeiro trimestre de gravidez. Em nenhum estudo recuperado foram avaliados os riscos relativos decorrentes da estratégia baseada em risco em relação ao rastreamento.

A história natural da hepatite C em mulheres grávidas é bem conhecida e documentada.

O Ministério da Saúde dispõe de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfeções em que trata de toda a linha de cuidados e procedimentos necessários à prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento de indivíduos com hepatite C. Importantes marcos na política pública de eliminação da hepatite C incluem a participação do Brasil como signatário da estratégia global para a eliminação das hepatites virais e a elaboração em 2017 do Plano Nacional para Eliminação da Hepatite C, pactuado no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite.

O custo por caso detectado é de R\$ 288. As despesas totais com a doença superam expressivamente o custo de detecção.

Caso decida-se pela implementação de programa de rastreamento para hepatite C em gestantes, o procedimento será, por meio de portaria, incorporado ao PCDT de hepatites virais e coinfeções.

**Tabela 5 – Avaliação da estratégia de rastreamento pela abordagem de Harris e colaboradores (2011)**

## Considerações e explicações

## Respostas às considerações

## Magnitude dos benefícios potenciais

A probabilidade da ocorrência de um desfecho em saúde adverso na ausência do programa de rastreamento. Quais os danos seriam reduzidos pela implementação do programa de rastreamento na população alvo?

A capacidade de distinguir por meio do rastreamento entre as pessoas que sofreriam desfechos em saúde adversos e aquelas que não estariam em risco. Detectar pessoas que não estariam em risco não é um benefício.

A magnitude incremental dos benefícios em saúde advindos do tratamento precoce em relação ao tratamento tardio da doença. As reduções de mortalidade e morbidade pela implementação de um programa de rastreamento devem ser de maior magnitude quando se trata a doença precocemente. Esse benefício incremental deve ser estimado em termos absolutos.

## Magnitude dos riscos potenciais

A frequência de falsos positivos no programa de rastreamento. A melhor estimativa da frequência de falsos positivos advém da porcentagem cumulativa de pessoas rastreadas que têm pelo menos um resultado falso positivo em um período de tempo (tal como 10 anos).

Não foram recuperados estudos em que se comparassem diretamente as estratégias de testagem por risco e rastreamento em relação à mortalidade e morbidade. De acordo com os estudos incluídos nesse parecer técnico científico a sensibilidade do método de seleção de gestantes baseado em risco é baixa e muitas das mulheres verdadeiramente positivas para a doença não são selecionadas para testagem. Atualmente os tratamentos antivirais disponíveis no SUS estão relacionados a respostas virológicas sustentadas em mais de 98% dos indivíduos tratados. Em metanálise envolvendo 30 estudos de coorte (n=116.659) com tempo de acompanhamento entre 1,5 a 10 anos e com proporção de mulheres entre 1 a 56% relatou-se que a resposta virológica sustentada após tratamento com antivirais foi associada a uma diminuição significativa da mortalidade por todas as causas (13 estudos, n = 36.986; HR 0,40 (IC 95% 0,28 a 0,56; I<sup>2</sup> = 52%). A resposta virológica sustentada foi associada a uma diminuição no risco de hepatocarcinoma celular (20 estudos, n=84.491; HR 0,29 (IC 95% 0,23 a 0,38; I<sup>2</sup>=19%); mortalidade relacionada a causas hepáticas (4 estudos, n=5.953; HR 0,11 (IC 95% 0,04 a 0,27; I<sup>2</sup>=0%) e cirrose (4 coortes reportadas em 3 estudos, n=16.735; HR 0,36 IC 95% 0,33 a 0,40; I<sup>2</sup> = 0%)<sup>(33)</sup>. Em gestantes há evidências de que existe risco de piores desfechos maternos e neonatais, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento, hemorragia pré-parto e parto pré-termo. A colestase intra-hepática é mais comum em mulheres com HCV-RNA positivo, chegando a taxas de 20%.

Os testes diagnósticos utilizados para a detecção de hepatite C têm alta sensibilidade e especificidade, como já descrito. A recomendação do Ministério da Saúde é que todos os pacientes elegíveis sejam tratados uma vez que não há evidências de que haja, na fase crônica, eliminação espontânea do vírus e a permanência da infecção invariavelmente acarretará danos hepáticos.

Não foram recuperados estudos em que se comparassem desfechos em saúde relacionados à morbidade e mortalidade entre as estratégias de testagem por risco e rastreamento. No entanto, demonstra-se que a sensibilidade e especificidade de estratégias baseadas em risco são baixas, pressupondo-se que parte das mulheres com a doença não seriam diagnosticadas precocemente e evoluiriam para fases mais graves da doença. Como já mencionado a resposta virológica sustentada após o tratamento está relacionada a menores riscos de desenvolvimento de cirrose, hepatocarcinoma celular, mortalidade relacionada a problemas hepáticos e mortalidade por todas as causas<sup>(33)</sup>.

Não foram recuperados estudos em que se avaliasse esse desfecho.

As consequências físicas e psicológicas de resultados falsos-positivos (ansiedade e estigmatização).

Frequência de sobrediagnósticos e excesso de tratamentos desnecessários que podem causar risco à saúde.

A experiência das pessoas que são sobrediagnosticadas. É importante estimar para a população alvo a frequência absoluta e severidade dos eventos adversos em saúde advindos do sobrediagnóstico tais como estigmatização, rotina de exames e procedimentos médicos e efeitos adversos de tratamentos desnecessários.

A frequência e severidade dos possíveis danos causados pelo sobrediagnóstico precoce podendo estender o tempo em que os indivíduos se submetem a rotinas de exames e procedimentos médicos e tratamentos desnecessários.

Não foram recuperados estudos em que se comparassem as consequências físicas e psicológicas resultantes de resultados falsos positivos decorrentes da implementação de estratégias de testagem por risco e estratégias de rastreamento em gestantes.

Não foram recuperados estudos em que se comparassem a frequência de sobrediagnósticos e número de tratamentos desnecessários instituídos advindos de estratégias de testagem por risco e estratégias de rastreamento para hepatite C em gestantes. Pressupõem-se que a frequência de sobrediagnósticos em estratégias de rastreamento seja baixa em função das altas sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos (>99%).

Há evidência indireta (homens e mulheres de todas as idades) proveniente da metanálise de Chou e colaboradores (2020)<sup>(33)</sup> a respeito da porcentagem de indivíduos que experimentam eventos adversos após tratamento com antivirais de ação direta. O tratamento com antivirais de ação direta foi associado a um aumento na frequência de qualquer evento adverso (44 estudos, n=8.045; 73,3%; IC 95% 68,0% a 78,1%; I<sup>2</sup>=95%), mas não de eventos adversos sérios (44 estudos, n=8.070; 1,9%; IC 95% 1,5% a 2,4%; I<sup>2</sup>=33%) ou interrupção de tratamento em função de eventos adversos (44 estudos, n=8.060; 0,4%; IC 95% 0,3% a 0,6%; I<sup>2</sup>=0%).

Não foram recuperados estudos em que se avaliassem esses desfechos.

## 8.2 Limitações gerais das evidências

Uma vez amplamente estabelecidos os padrões ouro para a avaliação de programas de rastreamento, as principais limitações das evidências dizem respeito ao delineamento dos estudos e aos desfechos investigados. Idealmente as estratégias em comparação deveriam ser avaliadas por meio de estudos controlados randomizados pelo menos para desfechos em saúde de curto prazo tais como o número de complicações obstétricas evitadas e a diminuição da transmissão vertical. Outros desfechos ainda não avaliados estão relacionados aos riscos potenciais do rastreamento expressos como sobrediagnóstico (frequência cumulativa de falsos positivos) e as consequências relacionadas tais como a realização de exames desnecessários, estigmatização, danos psicológicos e utilização não racional de recursos. Já em longo prazo, dificilmente se realizarão estudos com esse delineamento em que se avaliem desfechos em saúde decorrentes da evolução da doença não detectada tanto nas mulheres quanto nos recém-nascidos uma vez que as complicações da doença ocorrem décadas após a infecção. Restam também dúvidas sobre a capacidade do sistema de acompanhar as mulheres diagnosticadas e tratá-las em momento oportuno após o parto ou sobre a taxa de retorno dessas mulheres para tratamento. O delineamento dos estudos incluídos está sujeito a diferentes tipos de vieses, como já mencionado, e pela avaliação da validade interna identificou-se que têm qualidade metodológica baixa a moderada e dessa forma as medidas de associação entre a presença de fatores de risco e a detecção de casos verdadeiramente positivos deve ser interpretada com cautela.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da incerteza a respeito da resultante entre riscos e benefícios em saúde da implementação de um programa de rastreamento para hepatite C em gestantes, sugere-se, por meio da melhor evidência disponível, que a abordagem de testagem por risco está associada a uma série de problemas com relevância em saúde pública. Um primeiro aspecto que

se observa é alta variabilidade e dependência de fatores subjetivos dos resultados provenientes da abordagem de testagem por risco, o que se expressa, nos estudos avaliados, pela ampla variação das taxas de gestantes verdadeiramente infectadas e não detectadas. Na maioria dos estudos não se identificou associação entre a presença de fatores de risco e a detecção de infecção formando-se a hipótese de que essa estratégia seja ineficaz. Um segundo aspecto, mais objetivo, que reforça essa hipótese é baixo rendimento diagnóstico da estratégia por risco expresso pelo valor preditivo positivo que variou entre 0,4 e 13% em um estudo. Confronta-se a isso o aumento significativo da taxa de detecção de hepatite C em mulheres em idade fértil nos últimos cinco anos no Brasil, que praticamente dobrou a partir de 2014. Discutindo-se o rastreamento no contexto dos critérios de Wilson e Jungner, destaca-se que a história natural da doença é bem conhecida, assim como seus efeitos deletérios em desfechos em saúde relevantes no contexto da gestação, que é um período em que a mulher está em contato mais próximo ao sistema de saúde e no Brasil já é testada para HIV, sífilis e HBV no primeiro trimestre de gravidez. Os testes diagnósticos para hepatite C têm alta sensibilidade e especificidade e pressupõem-se que a frequência cumulativa de falsos positivos seria inexpressiva. Um aspecto que poderia gerar controvérsia seria a inexistência de tratamentos aprovados para gestantes no momento, e o programa poderia não ter o impacto desejado na diminuição de transmissão vertical, mas um planejamento adequado de acompanhamento das gestantes e garantia de integração entre diagnóstico e oferta de tratamento após a gestação certamente seria benéfico em longo prazo. Por fim, a existência de dados epidemiológicos confiáveis é essencial para o planejamento de políticas e programas de saúde que abarcam decisões sobre a intensidade e priorização das ações de combate à doença. É importante dispor de dados precisos a respeito do número de gestantes infectadas e das prevalências de morbidade e mortalidade derivadas da infecção, programar a oferta de tratamento, assim como controlar a transmissão vertical e programar de forma informada procedimentos obstétricos mais seguros e oportunos para as gestantes e equipes de saúde.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>
2. Harris R, Sawaya GF, Moyer VA, Calonge N. Reconsidering the criteria for evaluating proposed screening programs: reflections from 4 current and former members of the U.S. Preventive services task force. *Epidemiol Rev.* 2011;33:20-35. doi: 10.1093/epirev/mxr005. Epub 2011 Jun 10. PubMed PMID: 21666224.
3. Wilson E, Beckmann M. Antenatal screening for hepatitis C: Universal or risk factor based? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Aug;55(4):318-22. doi: 10.1111/ajo.12296. Epub 2015 Jun 30. PubMed PMID: 26121909.
4. Garner JJ, Gaughwin M, Dodding J, Wilson K. Prevalence of hepatitis C infection in pregnant women in South Australia. *Med J Aust.* 1997 Nov 3;167(9):470-2. PubMed PMID: 9397060.
5. Diab-Elschahawi M, Dosch V, Honsig C, Jatzko B, Segagni L, Assadian O, Presterl E. Evaluation of a universal vs a targeted hepatitis C virus screening strategy among pregnant women at the Vienna University Hospital. *Am J Infect Control.* 2013 May;41(5):459-60. doi: 10.1016/j.ajic.2012.06.003. Epub 2012 Oct 16. PubMed PMID: 23084474.
6. Sheikh SM. Hepatitis B and C: value of universal antenatal screening. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009 Mar;19(3):179-82. doi: 10.2009/JCPSP.179182. PubMed PMID: 19268019.
7. Jadoon SM, Adeel M, Aslam S, Rasool A. Hepatitis B And Hepatitis C Virus In Women With First Pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017 Oct-Dec;29(4):614-618. PubMed PMID: 29330989.
8. Waruingi W, Mhanna MJ, Kumar D, Abughali N. Hepatitis C Virus universal screening versus risk based selective screening during pregnancy. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(4):371-8. doi: 10.3233/NPM-15915024. PubMed PMID: 26836823.
9. Rose M., Myers J., Evans J., Prince A., Espinosa C. Hepatitis C virus risk-based vs. universal screening among pregnant women: Implementation and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* (2018) 68 Supplement 1 (55A). Date of Publication: 1 Oct 2018.
10. Boudova S, Mark K, El-Kamary SS. Risk-Based Hepatitis C Screening in Pregnancy Is Less Reliable Than Universal Screening: A Retrospective Chart Review. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Feb 17;5(3):ofy043. doi: 10.1093/ofid/ofy043. eCollection 2018 Mar. PubMed PMID: 29564364; PubMed Central PMCID: PMC5846293.
11. Nolen LD, Gustin C, Seeman S, Murphy N, Truitt S, Schillie S, Bruce MG, Bruden D, Tiesinga J, McMahon B. Risk-Based Prenatal Hepatitis C Testing Practices and Results, Alaska 2013-2016. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun 2;2019:8654741. doi: 10.1155/2019/8654741. eCollection 2019. PubMed PMID: 31275902; PubMed Central PMCID: PMC6582887.
12. Martyn F, Phelan O, O'Connell M. Hepatitis C: is there a case for universal screening in pregnancy? *Ir Med J.* 2011 May;104(5):144-6. PubMed PMID: 21736090.
13. Lambert J, Jackson V, Coulter-Smith S, Brennan M, Geary M, Kelleher TB, O'Reilly M, Grundy K, Sammon N, Cafferkey M. Universal antenatal screening for hepatitis C. *Ir Med J.* 2013 May;106(5):136-9. PubMed PMID: 23914572.
14. Zahran KM, Badary MS, Agban MN, Abdel Aziz NH. Pattern of hepatitis virus infection among pregnant women and their newborns at the Women's Health Center of Assiut University, Upper Egypt. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Nov;111(2):171-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.06.013. Epub 2010 Aug 12. PubMed PMID: 20708181.
15. Kumar A, Sharma KA, Gupta RK, Kar P, Chakravarti A. Prevalence & risk factors for hepatitis C virus among pregnant women. *Indian J Med Res.* 2007 Sep;126(3):211-5. PubMed PMID: 18037715.
16. Ward C, Tudor-Williams G, Cotzias T, Hargreaves S, Regan L, Foster GR. Prevalence of hepatitis C among pregnant women attending an inner London obstetric department: uptake and acceptability of named antenatal testing. *Gut.* 2000 Aug;47(2):277-80. PubMed PMID: 10896922; PubMed Central PMCID: PMC1728010.
17. Muñoz-Almagro C, Juncosa T, Fortuny C, Guillén JJ, González-Cuevas A, Latorre C. [Prevalence of hepatitis C virus in pregnant women and vertical transmission]. *Med Clin (Barc).* 2002 Apr 6;118(12):452-4. Spanish. PubMed PMID: 11958762.
18. Mbotto CI, Andy IE, Eni OI, Jewell AP. Prevalence, sociodemographic characteristics and risk factors for hepatitis C infection among pregnant women in Calabar municipality, Nigeria. *Hepat Mon.* 2010 Spring;10(2):116-20. Epub 2010 Jun 1. PubMed PMID: 22312384; PubMed Central PMCID: PMC3270354.

19. AbdulQawi K, Youssef A, Metwally MA, Ragih I, AbdulHamid M, Shaheen A. Prospective study of prevalence and risk factors for hepatitis C in pregnant Egyptian women and its transmission to their infants. *Croat Med J.* 2010 Jun;51(3):219-28. PubMed PMID: 20564765; PubMed Central PMCID: PMC2897086.
20. El-Kamary SS, Hashem M, Saleh DA, Ehab M, Sharaf SA, El-Mougy F, Abdelsalam L, Jhaveri R, Aboulnasr A, El-Ghazaly H. Reliability of risk-based screening for hepatitis C virus infection among pregnant women in Egypt. *J Infect.* 2015 May;70(5):512-9. doi: 10.1016/j.jinf.2015.01.009. Epub 2015 Jan 23. PubMed PMID: 25623176.
21. Khamis HH, Farghaly AG, Shatat HZ, El-Ghitany EM. Prevalence of hepatitis C virus infection among pregnant women in a rural district in Egypt. *Trop Doct.* 2016 Jan;46(1):21-7. doi: 10.1177/0049475514561330. Epub 2014 Dec 15. PubMed PMID: 25515736.
22. Dabsu R, Ejeta E. Seroepidemiology of Hepatitis B and C Virus Infections among Pregnant Women Attending Antenatal Clinic in Selected Health Facilities in East Wollega Zone, West Oromia, Ethiopia. *Biomed Res Int.* 2018 Dec 10;2018:4792584. doi: 10.1155/2018/4792584. eCollection 2018. PubMed PMID: 30643809; PubMed Central PMCID: PMC6311240.
23. Ephraim R, Donko I, Sakyi SA, Ampong J, Agbodjakey H. Seroprevalence and risk factors of Hepatitis B and Hepatitis C infections among pregnant women in the Asante Akim North Municipality of the Ashanti region, Ghana; a cross sectional study. *Afr Health Sci.* 2015 Sep;15(3):709-13. doi: 10.4314/ahs.v15i3.2. PubMed PMID: 26957956; PubMed Central PMCID: PMC4765455.
24. Omatola CA, Lawal C, Omosayin DO, Okolo MO, Adaji DM, Mofolorunsho CK, Bello KE. Seroprevalence of HBV, HCV, and HIV and Associated Risk Factors Among Apparently Healthy Pregnant Women in Anyigba, Nigeria. *Viral Immunol.* 2019 May;32(4):186-191. doi: 10.1089/vim.2018.0140. Epub 2019 Apr 24. PubMed PMID: 31021251.
25. Nwankwo, EO & Lawal, AM & Abba, M. (2016). Seroprevalence of Hepatitis C Virus (HCV) antibodies in pregnant women in Anyigba, Kogi State, North Central Nigeria. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology.* 17. 219. 10.4314/ajcem.v17i3.10.
26. Opaleye OO, Igboama MC, Ojo JA, Odewale G. Seroprevalence of HIV, HBV, HCV, and HTLV among Pregnant Women in Southwestern Nigeria. *J Immunoassay Immunochem.* 2016;37(1):29-42. doi: 10.1080/15321819.2015.1040160. PubMed PMID: 25879258.
27. Ugbebor O, Aigbirior M, Osazuwa F, Enabudoso E, Zabayo O. The prevalence of hepatitis B and C viral infections among pregnant women. *N Am J Med Sci.* 2011 May;3(5):238-41. doi: 10.4297/najms.2011.3238. PubMed PMID: 22558601; PubMed Central PMCID: PMC3337744.
28. Fouelifack FY, Fouedjio JH, Fouogue JT, Fouelifa LD. Seroprevalences and Correlates of Hepatitis B and C Among Cameroonian Pregnant Women. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2018 Apr 16;12:1179558118770671. doi: 10.1177/1179558118770671. eCollection 2018. PubMed PMID: 29692639; PubMed Central PMCID: PMC5909852.
29. Kuo M, Money DM, Alvarez M, Buxton JA, Krajden M, Lester RT, Ogilvie G, Gilbert M. Test uptake and case detection of syphilis, HIV, and hepatitis C among women undergoing prenatal screening in British Columbia, 2007 to 2011. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Jun;36(6):482-490. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30561-2. PubMed PMID: 24927185.
30. McDermott CD, Moravac CC, Yudin MH. The effectiveness of screening for hepatitis C in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Nov;32(11):1035-1041. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34710-7. PubMed PMID: 21176314.
31. Disponível em <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>. Acesso em 2020.
32. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008 Apr;86(4):317-9. PubMed PMID: 18438522; PubMed Central PMCID: PMC2647421.
33. Chou R, Dana T, Fu R, et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2020;323(10):976–991. doi:10.1001/jama.2019.20788

**Análise de Custo-Efetividade**  
**Testagem universal para hepatite C em gestantes no pré-natal.**

Agosto de 2020

## 1. APRESENTAÇÃO

Neste documento apresenta-se estudo de custo-efetividade e que se comparam as consequências econômicas e em saúde de duas estratégias de detecção de casos de hepatite C em gestantes. A primeira das estratégias é o rastreamento e a segunda, já adotada no Sistema Único de Saúde (SUS), é a seleção de gestantes para testagem por meio de identificação prévia de fatores de risco para a doença. Esse estudo foi motivado por demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) e elaborado, na perspectiva do SUS, pela Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores do estudo declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Atualmente não há estudos clínicos controlados randomizados ou estudos observacionais com braço comparador em que se comparem desfechos clínicos relevantes associados a diferentes estratégias de detecção de casos de hepatite C em gestantes. No Sistema Único de Saúde, segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C, preconiza-se que apenas as gestantes que apresentem fatores de risco sejam encaminhadas para diagnóstico e após o parto para tratamento. A partir de 2014 a taxa de detecção da hepatite C entre mulheres de idade fértil no Brasil dobrou com a introdução de antivirais de ação direta no SUS, tratamento com altas taxas de efetividade e segurança. A estratégia de detecção baseada em fatores de risco tem se demonstrado ineficaz, apresentado baixo valor preditivo positivo, baixa sensibilidade, grande variabilidade de resultados e alta dependência de profissionais de saúde para detectar fatores de risco e encaminhar as gestantes para diagnóstico. O rastreamento aparece como alternativa atrativa partindo-se do pressuposto que aumentaria a taxa de detecção e evitaria desfechos em saúde desfavoráveis para as gestantes e recém-nascidos. Nesse contexto, os estudos de custo-efetividade têm importância central uma vez que gerariam informações mais robustas para uma tomada de decisão. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, seus principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*<sup>(1)</sup> (**Quadro 1**).

**Quadro 1.** Características do modelo de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	<b>A estratégia de testagem de gestantes para hepatite C baseada em fatores de risco tem se demonstrado ineficaz, com baixo valor preditivo positivo e sensibilidade, o que, supostamente, ocasiona um baixo rendimento diagnóstico. Dessa maneira, supõem-se que número considerável de gestantes não seriam detectadas para a doença com consequências deletérias para a saúde das gestantes e recém-nascidos e aumento de risco de transmissão vertical. Nesse cenário o rastreamento apresenta-se como alternativa mais efetiva, por meio da qual se detectaria número maior de gestantes com a doença para encaminhá-las para tratamento após o parto. O objetivo desse estudo é comparar as consequências em saúde e econômicas associadas às duas estratégias.</b>
População-alvo	Gestantes assintomáticas no primeiro trimestre de gravidez.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Rastreamento para hepatite C em gestantes e estratégia de testagem baseada na identificação de fatores de risco
Horizonte temporal	Por toda a vida
Taxa de desconto	5% a custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
Estimativa de custos	Os custos considerados no modelo foram os relacionados à aquisição dos testes diagnósticos (sorológico e molecular), à aquisição dos tratamentos utilizados após o parto e os relacionados ao tratamento de cirrose compensada e descompensada, hepatocarcinoma celular, além dos associados ao transplante e retransplante de fígado.
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo estático com árvore de decisão combinada a cadeias de Markov
Análise de sensibilidade	Foram realizadas análise determinística e probabilística

## 4. MÉTODOS

### 4.1 População-alvo

A população avaliada no estudo foi composta por gestantes assintomáticas no primeiro trimestre de gravidez, que receberam atendimento pré-natal de rotina, com idade média de 21 anos, idade reprodutiva média da população brasileira segundo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE.

### 4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS), como fonte pagadora dos insumos e serviços em saúde.

### 4.3 Comparadores

Nesse estudo de custo-efetividade foram comparadas duas estratégias de detecção de casos de hepatite C em gestantes:

- 1 – Seleção de gestantes para diagnóstico de hepatite C com base na identificação de fatores de risco;
- 2 – Rastreamento.

### 4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi pela vida toda das gestantes

### 4.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada para custos e desfechos foi de 5%, como preconizado por diretrizes brasileiras<sup>(2)</sup>.

### 4.6 Desfechos de saúde

O desfecho considerado denomina-se anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) (do inglês - QALYs – *quality adjusted life years*).

### 4.7 Estimativa de recursos e custos

Entre os custos utilizados no modelo estão os relacionados aos dos testes diagnósticos, de acordo com o algoritmo diagnóstico previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfeções do Ministério da Saúde. Os testes utilizados são o teste sorológico rápido (anti-HCV) e o teste diagnóstico molecular (NAT), confirmatório. Outros custos foram os relacionados ao tratamento das gestantes com diagnóstico confirmado com antivirais de ação direta após

o parto. Os custos associados à evolução da doença em gestantes não detectadas ou com resultado falso negativo foram os previstos no modelo MONARCH publicado em estudo pelo grupo de McEwan e colaboradores (2013)<sup>(3)</sup>. De acordo com o modelo, os custos relacionados aos problemas em saúde decorrentes da evolução da doença são aqueles para tratamento de cirrose compensada, cirrose descompensada, de hepatocarcinoma celular, além dos custos do transplante hepático e retransplante hepático. Os custos utilizados e as referências de onde foram extraídos estão apresentados na **Tabela 1**.

**Tabela 1** – Itens de custo, valor em reais e referências.

Item de custo	Valor em reais	Fonte
Teste sorológico rápido	R\$ 1,06	(4)
Teste molecular NAT	R\$ 96,00	(5)
Tratamento	R\$53.676,00	(6)
Custo retratamento	R\$107.342,00	(6)
Custo cirrose compensada (F4) sem tratamento	R\$663,00	(7)
Custo cirrose compensada (F4) em tratamento	R\$938,12	(7)
Custo cirrose descompensada	R\$2.037,50	(7)
Custo hepatocarcinoma celular	R\$6.166,94	(7)
Custo transplante hepático (+consulta)	R\$ 77.487,37 + R\$ 372,55	(7)
Custo retransplante hepático (+consulta)	R\$ 77.487,37 + R\$ 372,55	(7)

#### 4.8 Modelo econômico

Foi elaborado, no *software* TreeAge Pro (versão 2018), modelo estático composto por árvore de decisão em combinação com cadeias de Markov, utilizando como referência, para esse último, o modelo MONARCH<sup>(3)</sup>, do inglês *MOdelling the NATural histoRy and Cost-effectiveness of Hepatitis C*, já validado, para comparar duas abordagens de detecção e diagnóstico da hepatite C em gestantes: 1- rastreamento, 2- seleção de gestantes para testagem baseada na identificação de fatores de risco.

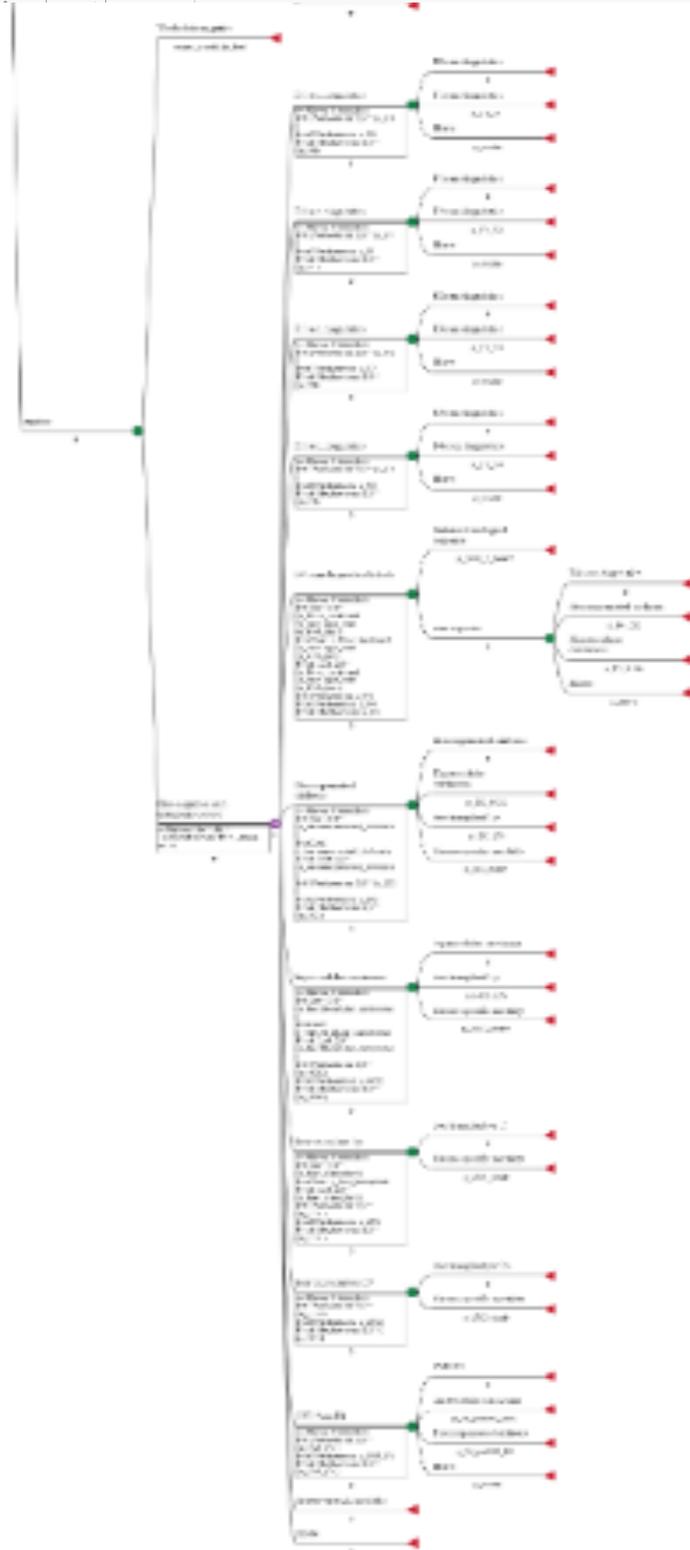
Em relação à árvore de decisão foram modeladas as trajetórias seguidas por gestantes que seriam submetidas, em um braço, a programa de rastreamento e em outro à identificação de fatores de risco para hepatite C. No braço rastreamento todas as gestantes eram submetidas, em um primeiro estágio, a teste sorológico rápido anti-HCV (**Figura 1**). Aquelas com resultado positivo eram encaminhadas para a realização de teste molecular confirmatório (NAT). Os resultados verdadeiros-positivos e falsos-positivos para cada teste foram estimados pela especificidade e sensibilidade dos testes de

acordo com Protocolo do Ministério da Saúde<sup>(8)</sup> para o exame sorológico ou com as especificações do fabricante<sup>(9)</sup> para o teste molecular. Dessa forma, após a realização de cada teste foram consideradas as possibilidades de se receberem resultados verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos. Caso o teste sorológico seja positivo e o teste molecular negativo, encerra-se o caso como negativo. Caso ambos os exames sejam positivos há duas opções: os exames são verdadeiramente positivos e a gestante é encaminhada ao tratamento após o parto ou exames são falso positivos e daí considerou-se que a gestante seria encaminhada para realização de acompanhamento médico. Nesse caso, considerou-se que a gestante não receberia tratamento porque os exames subsequentes detectariam o resultado falso positivo. Caso o exame sorológico seja negativo, a gestante é encaminhada para a realização de teste molecular e a partir daí podem ocorrer duas situações: uma confirmação do resultado negativo e encerramento do caso como negativo ou um falso negativo e a gestante não seria identificada desenvolvendo a doença (cadeia de Markov). A modelagem da terapia antiviral foi realizada usando uma árvore de decisão que permitiu a caracterização dos testes preditivos, sucesso do tratamento (ou seja, obtenção de RVS) e custos de terapia. Nos casos identificados como verdadeiros positivos as gestantes, após o parto, seriam encaminhadas para tratamento com antivirais de ação direta e no caso de falha para um segundo tratamento. Caso não respondessem ao segundo tratamento seguiriam o curso normal da doença (Modelo e Markov).

No braço em que as gestantes seriam identificadas para diagnóstico em função da identificação prévia de fatores de risco (**Figura 2**), utilizaram-se os parâmetros de sensibilidade e especificidade do questionário de identificação de fatores de risco proveniente de estudo realizado no Canadá, para estimar o quantitativo de falsos positivos, verdadeiros positivos, falsos negativos e verdadeiros negativos resultantes da aplicação do questionário<sup>(10)</sup>. As gestantes selecionadas para diagnóstico se submeteram aos mesmos procedimentos descritos para o braço rastreamento. Aquelas não selecionadas seguiriam o curso normal da doença.

O modelo MONARCH é um modelo de Markov baseado em coorte, projetado para simular a história natural da hepatite C e suas complicações, sendo executado em ciclos anuais em um horizonte de tempo variável, até a vida útil do paciente. Na entrada, as coortes dos pacientes são distribuídas pelos estágios da fibrose, definidos usando o sistema de pontuação METAVIR (F0 – F4), do qual progridem para complicações: cirrose descompensada [CD], carcinoma hepatocelular [HCC], transplante de fígado [LTx] e morte ou a um estado de resposta virológica sustentada (SVR) se o tratamento for bem-sucedido. Após o transplante de fígado, as mulheres passaram para o estado de pós transplante até a morte. Estimativas de taxas de transição específicas para estágios entre mulheres foram obtidas em estudos publicados. O fluxograma do modelo MONARCH é apresentado na **Figura 3**.





**Figura 1** – Braço rastreamento do modelo (resultado negativo para exame sorológico)

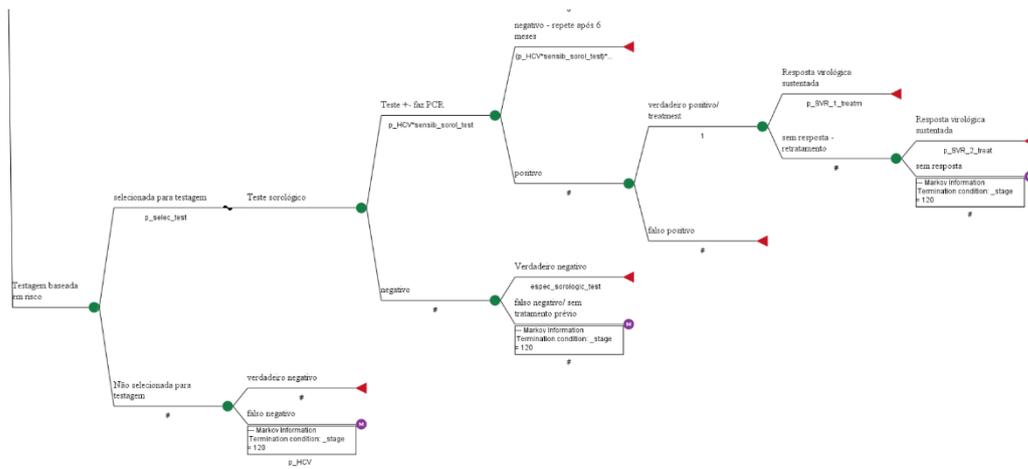


Figura 2 – Braço testagem baseada em risco.

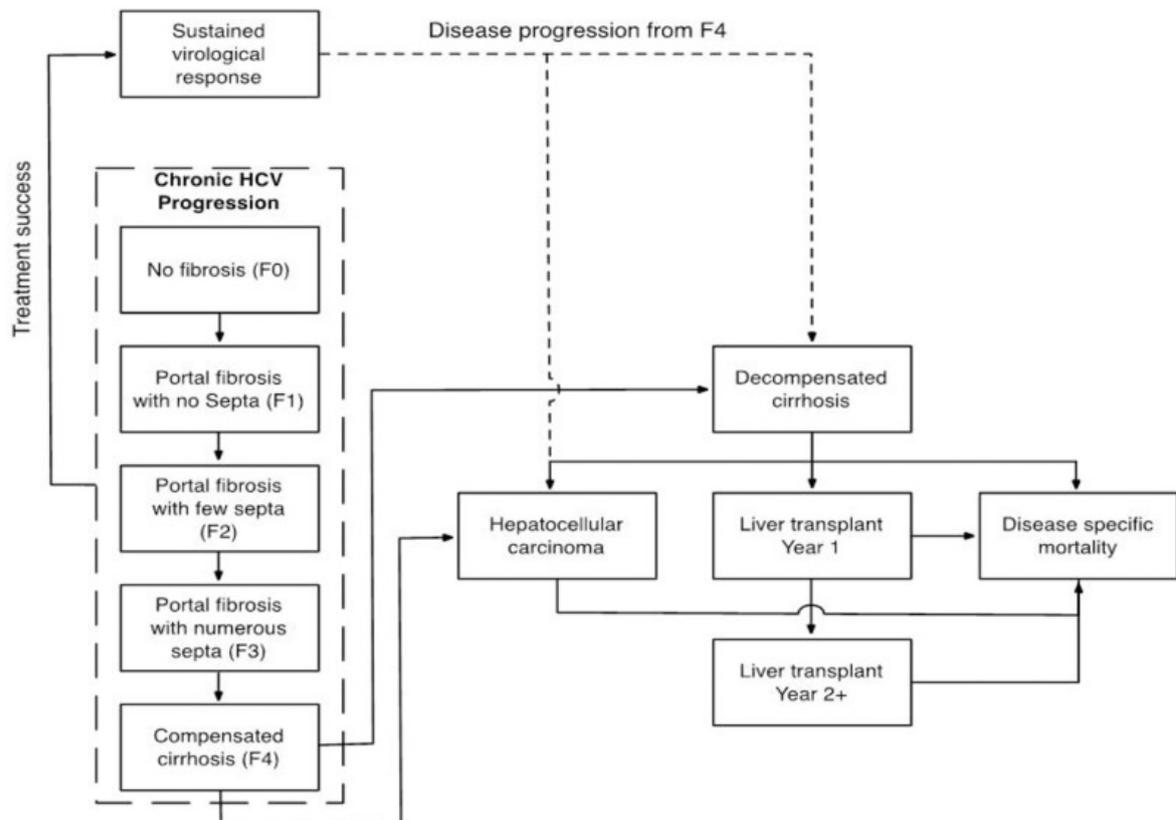


Figura 3. Diagrama de fluxo do modelo MONARCH. Legenda: As setas representam as possíveis transições no modelo. Em qualquer ciclo do modelo, os pacientes situados em qualquer um dos estados de saúde tem a possibilidade de evoluir a óbito.

As gestantes na entrada no modelo não apresentavam sintomas de HCV e eram HIV-negativas. No cenário da prática atual (braço de testagem por risco), as mulheres eram negativas ou assintomáticas para o HCV na entrada do modelo e assumimos que infecções assintomáticas não eram diagnosticadas sendo a doença identificada apenas no estágio F4 onde passariam a ser sintomáticas e receberiam tratamento. Não houve custos relacionados aos estágios de saúde F0 a F3 e não houve possibilidade de tratamento nestes estágios. Pacientes que atingem SVR a partir do estado de cirrose compensada (F4) tiveram um risco aumentado de desenvolver cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular, de acordo com estudos anteriores<sup>(3)</sup>.

No braço rastreamento todas as gestantes eram testadas e tratadas podendo evoluir para resposta virológica sustentada ou falha. As que não tiveram sucesso no tratamento eram retratadas no ano seguinte e, caso apresentassem falha novamente entrariam no modelo de Markov no estágio F0, sem possibilidade de um novo tratamento. Mulheres cujo resultado de exame foi negativo também entravam no modelo de Markov como não diagnosticadas e só teriam tratamento a partir do estágio F4 onde receberiam o diagnóstico devido aos sintomas.

Uma vez diagnosticado com HCV durante gravidez, assumimos que todas as mulheres diagnosticadas recebiam tratamento no segundo ano após o diagnóstico. Fizemos suposições simplificadoras sobre as características das populações envolvidas no modelo. Todas as mulheres grávidas com HCV crônico (populações rastreadas e não rastreadas) entraram no modelo aos 21 anos de idade. Assumimos uma prevalência de HCV em mulheres grávidas de 0,17% com base em estimativas nacionais<sup>(11-25)</sup>.

O modelo incluiu dois tipos de mortalidade: mortalidade competitiva (devido a causas não relacionadas ao HCV) e mortalidade relacionada ao HCV (por cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular ou transplante de fígado). As probabilidades de mortes devido a outras causas eram dependentes da idade e foram extraídas a partir de dados do IBGE. As taxas de transição padrão do MONARCH são apresentadas na **Tabela 2**.

### Valores de utilidade

Não foram encontrados dados nacionais de utilidade para a RCU, sendo empregados os valores do estudo de McEwan *et al.*, 2015<sup>(3)</sup>.

### Utilização de insumos e custos

Os estados de saúde dentro do modelo estavam sujeitos a custos específicos, aplicados anualmente. Os custos médicos foram contados para todos os estágios sintomáticos do HCV (**Tabelas 1 e 2**).

**Tabela 2. Variáveis usadas no modelo**

Variável	Descrição	Valor no caso base	Limite inferior	Limite superior
espec_sorologic_test	especificidade do teste sorológico	0,994		
p_DC_death	probabilidade de progressão de cirrose descompensada para morte	0,13	0,104	0,156
p_DC_HCC	probabilidade de progressão de cirrose descompensada para carcinoma hepatocelular	0,014	0,0112	0,0168
p_DC_LTx	probabilidade de progressão de cirrose descompensada para transplante	0,03	0,024	0,036
p_F0_F1	probabilidade de progressão de F0 para F1	0,079	0,0632	0,0948
p_F1_F2	probabilidade de progressão de F1 para F2	0,073	0,0584	0,0876
p_F2_F3	probabilidade de progressão de F2 para F3	0,111	0,0888	0,1332
p_F3_F4	probabilidade de progressão de F3 para F4	0,051	0,0408	0,0612
p_F4_DC	probabilidade de progressão de F4 para cirrose descompensada	0,039	0,0312	0,0468
p_F4_HCC	probabilidade de progressão de F4 para carcinoma hepatocelular	0,014	0,0112	0,0168
p_F4_psSVR_DC	probabilidade de progressão de F4 com resposta viral sustentada para cirrose descompensada	0,001	0,0008	0,0012
p_F4_psSVR_HCC	probabilidade de progressão de F4 com resposta viral sustentada para carcinoma hepatocelular	0,008	0,0064	0,0096
p_HCC_death	probabilidade de progressão de carcinoma hepatocelular para morte	0,43	0,344	0,516
p_HCC_LTx	probabilidade de progressão de carcinoma hepatocelular para transplante	0,04	0,032	0,048
p_HCV	prevalência de HCV	0,0017	0,00136	0,00204
p_LTx1_death	probabilidade de progressão de transplante para morte	0,21	0,168	0,252
p_LTx2_death	probabilidade de progressão de pós transplante para morte	0,057	0,0456	0,0684
p_selec_test	Probabilidade de ser selecionada para testagem por risco	0,27	0,216	0,324
p_SVR_1_treatm	Resposta virológica sustentada (em pacientes nunca tratados) (sofosbuvir e velpatasvir)	0,982	0,7856	1
p_SVR_2_treat	resposta virológica sustentada de retratamento	0,982	0,7856	1
sensib_sorol_test	sensibilidade do teste sorológico	0,994		
<b>Valores de utilidades</b>				

u_DC	utilidade para cirrose descompensada	0,45	-	-
u_F0	utilidade para F0	0,77	-	-
u_F1	utilidade para F1	0,77	-	-
u_F2	utilidade para F2	0,66	-	-
u_F3	utilidade para F3	0,66	-	-
u_F4	utilidade para F4	0,55	-	-
u_HCC	utilidade para carcinoma hepatocelular	0,45	-	-
u_LTx1	utilidade para transplante	0,45	-	-
u_LTx2	utilidade para pós transplante	0,67	-	-
u_SVR_F0_F1	utilidade para resposta sorológica sustentada para F0 a F1	0,82	-	-
u_SVR_F2_F3	utilidade para resposta sorológica sustentada para F1 a F2	0,72	-	-
u_SVR_F4	utilidade para resposta sorológica sustentada para F4	0,72	-	-
<b>Custos</b>				
c_decompensated_cirrhosis	custo para cirrose descompensada	R\$ 2.037,50	R\$ 1.630,00	R\$ 2.445,00
c_F4	custo do estágio F4	R\$ 938,12	R\$ 750,00	R\$ 1.125,00
c_hepatocellular_carcinoma	custo para carcinoma hepatocelular	R\$ 6.166,94	R\$ 4.933,55	R\$ 7.400,33
c_liver_transplant	custo para transplante	R\$ 77.859,92	R\$ 62.287,94	R\$ 93.431,90
c_retreatment	custo de retratamento	R\$ 107.352,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
c_RNA_test	custo de teste PCR	R\$ 96,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
c_sorologic_test	custo de teste sorológico	R\$ 1,06	R\$ 0,00	R\$ 0,00
c_treatment	custo do tratamento com	R\$ 53.676,00	R\$ 42.940,80	R\$ 64.411,20

## 4.9 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas para avaliar a robustez do modelo de rastreamento e examinar os efeitos da incerteza dos parâmetros nas taxas de custo-efetividade incrementais. Os dados de probabilidade e custos foram variados arbitrariamente em  $\pm 20\%$ . Também foi realizada análise de sensibilidade probabilística, para avaliar a robustez global dos resultados. As probabilidades de transição entre os estados foram variadas com distribuição Beta e os custos de cada estado de saúde foram variados com distribuição Gamma. Foi realizada uma análise por eficácia do tratamento de acordo com o genótipo 1, 2 ou 3 da doença.

## 5. RESULTADOS

O rastreamento foi associado a custos incrementais de R\$ 288,78 e aumento incremental em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ-QALY) de 0,18 por gestante rastreada em comparação com a triagem baseada em risco (**Tabela 3**), com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$1.617,95 por QALY para rastreamento versus estratégia baseada em risco.

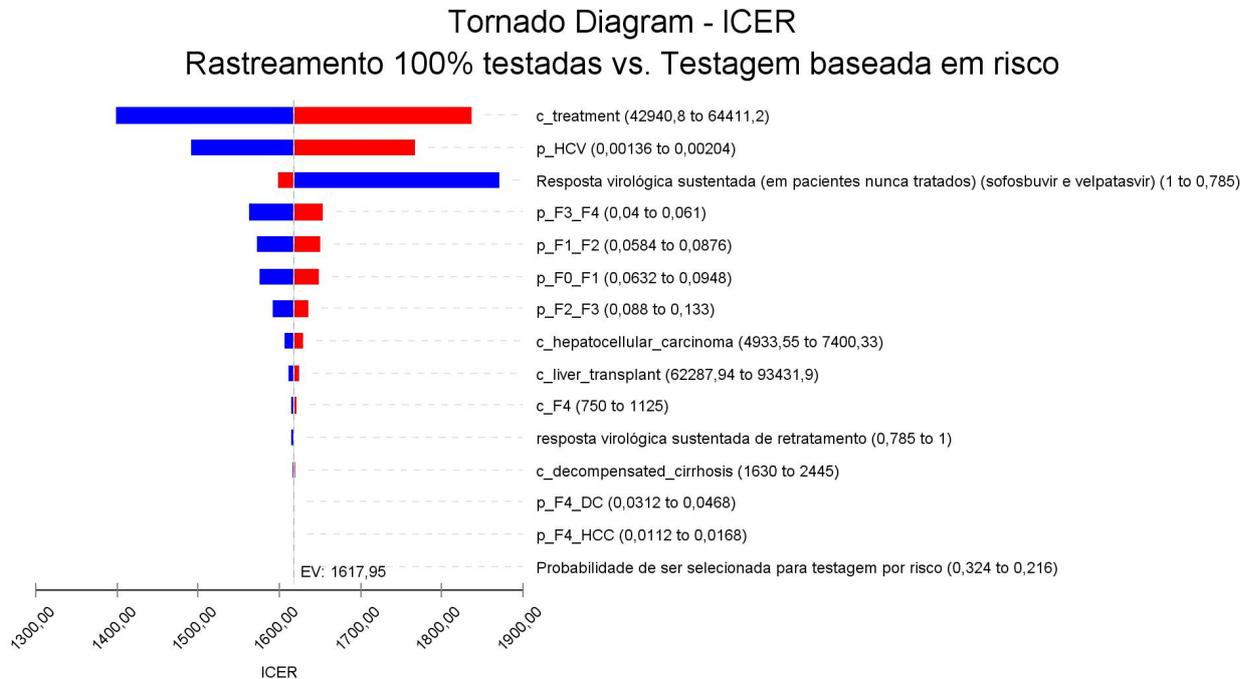
**Tabela 3.** Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Genótipo 1					
Testagem baseada em risco	R\$188,79		1,16		
Rastreamento 100% testadas	R\$477,57	R\$288,78	1,34	0,18	R\$1.617,95
Genótipo 2					
Testagem baseada em risco	R\$187,11		1,16		
Rastreamento 100% testadas	R\$473,59	R\$ 286,48	1,34	0,18	R\$1.604,85
Genótipo 2					
Testagem baseada em risco	R\$193,82		1,16		
Rastreamento 100% testadas	R\$489,35	R\$295,53	1,34	0,18	R\$1.655,69

**Legenda:** Efetividade expressa em anos de vida ajustados para qualidade (QALYs), custo em reais (R\$) e RCEI em R\$/QALY ganhos.

## Análise de sensibilidade determinística

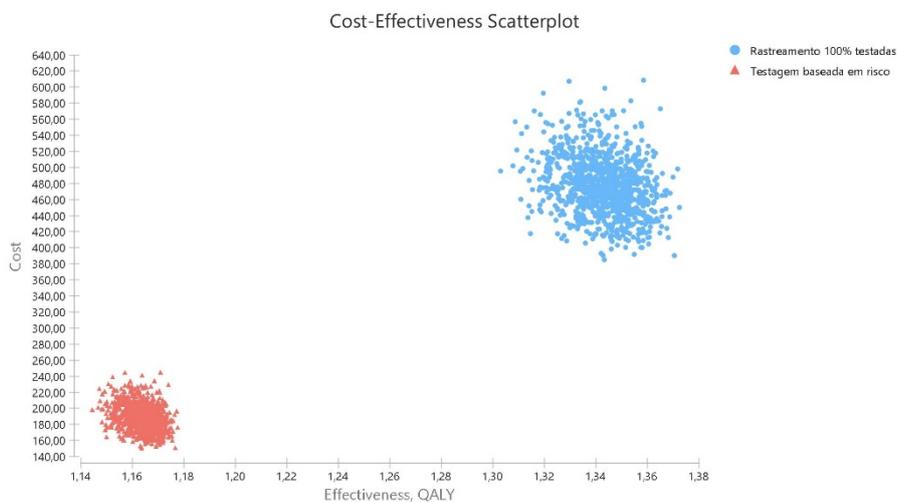
Na análise de sensibilidade univariada, representada pelo diagrama de tornado, as variáveis de maior impacto nos resultados do modelo foram o custo do tratamento e a prevalência de HCV, no entanto nenhuma delas mudou a relação de custo-efetividade entre as alternativas (**Figura 4**).



**Figura 4.** Diagrama de tornado, avaliando a influência das variáveis de probabilidade na RCEI.

## Análise de sensibilidade probabilística

Na **Figura 5** apresenta-se o resultado das 1.000 simulações empreendidas. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística indicam maior eficácia do rastreamento em 100% das simulações realizadas, confirmando, assim, os resultados do cenário base da análise.



**Figura 5.** Resultado da análise de sensibilidade probabilística

## 6. REFERÊNCIAS

1. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
3. McEwan P, Kim R, Yuan Y. Assessing the cost utility of response-guided therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1 in the UK using the MONARCH model. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Feb;11(1):53-63. doi: 10.1007/s40258-012-0002-0. PubMed PMID: 23329380.
4. Nota Técnica nº 13/2019-CGIST/DCCI/SVS/MS anexada ao processo 25000.158975/2019-75.
5. Tabela de Procedimentos do SUS. Disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0202030059/04/2020>.
6. Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde. Acesso em 09/04/2020.
7. Maia, S. C. O. M. (2015). Análise de custo-efetividade do tratamento da hepatite C crônica genótipo 1: comparação da adição do boceprevir a terapia padrão (interferon- $\alpha$  peguilado e ribavirina). Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. doi:10.11606/D.9.2015.tde-16062015-140318. Recuperado em 2020-05-05, de [www.teses.usp.br](http://www.teses.usp.br).
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 121 p.: il.
9. Cobas® HCV - in vitro nucleic acid amplification test for both the detection and quantitation of hepatitis C virus (HCV) RNA in human. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/P150015c.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150015c.pdf)
10. Diab-Elschahawi M, Dosch V, Honsig C, Jatzko B, Segagni L, Assadian O, Presterl E. Evaluation of a universal vs a targeted hepatitis C virus screening strategy among pregnant women at the Vienna University Hospital. *Am J Infect Control*. 2013 May;41(5):459-60. doi: 10.1016/j.ajic.2012.06.003. Epub 2012 Oct16. PubMed PMID: 23084474.
11. Gardenal, Renata Vidal Cardoso, Figueiró-Filho, Ernesto Antonio, Luft, Juliana Libman, Paula, Gregori Lucas Steimback Alves de, Vidal, Fábio Galvão, Turine Neto, Plínio, & Souza, Renê Augusto Almeida de. (2011). Hepatite C e gestação: análise de fatores associados à transmissão vertical. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44(1), 43-47. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000100011>
12. Costa, Zelma B. et al. Prevalence and Risk Factors for Hepatitis C and HIV-1 Infections among Pregnant Women in Central Brazil. *BMC Infectious Diseases*, v. 9, p. 116, 27 jul. 2009.
13. Barros, Monica Maia de Oliveira, Ronchini, Karla Regina Oliveira de Moura, & Soares, Rosa Leonôra Salerno. (2018). Hepatitis b and c in pregnant women attended by a prenatal program in an university hospital in rio de janeiro, brazil: retrospective study of seroprevalence screening. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(3), 267-273. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-68>
14. Gontijo, Marcos & Gontijo, Erica & Ferreira, Dayane & Carvalho, Fernanda & Castro, Ana. (2015). O perfil epidemiológico de gestantes atendidas nas unidades básicas de saúde de Gurupi, Tocantins. *Universitas: Ciências da Saúde*. 13. 10.5102/ucs.v13i2.3305.

15. Lewis-Ximenez, Lia Laura, Gaspar, Ana Maria Coimbra, D'Oro, Antonio Carlos Cavaliere, Mercadante, Luiz Antonio Chilelli, Ginuino, Cleber Ferreira, & Yoshida, Clara Fumiko Tachibana. (2002). Viral Hepatitis Markers in Antepartum and Postpartum Women in Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97(2), 203-204. <https://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762002000200011>
16. Souza, Maurício José Cordeiro. Soroprevalência de infecções pelos vírus da hepatite B e C em gestantes atendidas em unidades básicas de saúde em Macapá, Amapá, Brasil / Maurício José Cordeiro Souza -- Macapá, 2013. 74 f. Dissertação (mestrado) – Fundação Universidade Federal do Amapá, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
17. Lima MP, Pedro RJ, Rocha MD. Prevalence and risk factors for hepatitis C vírus (HCV) infection among pregnant Brazilian women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Sep;70(3):319-26. PubMed PMID: 10967165.
18. Fernandes, Carla Natalina da Silva, Alves, Michelly de Melo, Souza, Michelly Lorraine de, Machado, Gleyce Alves, Couto, Gleiber, & Evangelista, Renata Alessandra. (2014). Prevalência de soropositividade para hepatite B e C em gestantes. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 48(1), 89-96. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000100011>
19. Schweller, Mariana Salhab Dall' Aqua. Prevalência e características clínico epidemiológicas de gestantes com hepatite C atendidas no CAISM - UNICAMP - Prevalence and clinical epidemiological features of hepatitis C infection among pregnant women at CAISM - UNICAMP. 2015. 88 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/312687>>. Acesso em: 27 ago. 2018.
20. Passini, Sione Souza Santos. Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em gestantes e transmissão materno-infantil. [manuscrito] / Sione Souza Santos Passini - 2012. 83 f.; 30 cm. Datilografado (fotocópia). 1.1.1 Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz. Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, 2012.
21. Figueiredo, Elisabeth N., Vianna, Lucila A. C., Peixe, Marina B., Ramos, Valdete M., & Succi, Regina C. M.. (2009). The challenge of the reference and counter-reference system in the prenatal assistance to pregnant women with infectious diseases. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 81(3), 551-558. <https://dx.doi.org/10.1590/S0001-37652009000300018>
22. Peixoto, Mário Ferreira, Mattos, Angelo Alves de, Remião, José Oscar dos Reis, Alexandre, Cláudio Osmar Pereira, Lemos, Sibebe Krebs de, & Azevedo, Ana Maria Ponzio de. (2004). Vertical transmission of hepatitis C virus in a hospital in southern Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 41(2), 84-87. <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032004000200003>
23. Reiche, Edna Maria Vissoci, Morimoto, Helena Kaminami, Farias, Grazieli Nogueira, Hisatsugu, Kátia Regina, Geller, Lilian, Gomes, Ana Carolina Lima Frade, Inoue, Helena Yurika, Rodrigues, Gisele, & Matsuo, Tiemi. (2000). Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 33(6), 519-527. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822000000600002>.
24. Figueiró-Filho, Ernesto Antonio, Senefonte, Flávio Renato de Almeida, Lopes, Alessandro Henrique Antunes, Moraes, Orlando Oliveira de, Souza Júnior, Virgílio Gonçalves, Maia, Tamara Lemos, & Duarte, Geraldo. (2007). Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40(2), 181-187. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000200007>
25. Lima, Lucia Helena Mello de, & Viana, Maria Carmen. (2009). Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória,



**Análise Impacto Orçamentário**  
**Testagem universal para hepatite C em gestantes no pré-natal.**

Agosto de 2020

## 1. APRESENTAÇÃO

Elaborou-se uma análise de impacto orçamentário com o objetivo de estimar o impacto incremental necessário à ampliação do diagnóstico de hepatite para torná-lo universal abrangendo todas as gestantes no período pré-natal. Esse estudo foi desenvolvido pela Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores do estudo declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Atualmente qualquer indivíduo, com orientação médica, é elegível para fazer o diagnóstico para hepatite C, entretanto, segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento de hepatite C e coinfeção do Ministério da Saúde há grupos que devem ser preferencialmente testados, tais como indivíduos que vivem com HIV, por exemplo. Entre as gestantes a conduta preconizada é que sejam encaminhadas para diagnósticos aquelas que apresentarem os fatores de risco descritos no documento. Como parte do plano de erradicação da hepatite C a Coordenação Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde pleiteia a ampliação do diagnóstico para hepatite C em gestantes no pré-natal para torna-lo universal (rastreamento) no Sistema Único de Saúde. Essa iniciativa faz parte de ações para intensificação das ações para ampliação da testagem, oferta de tratamento e prevenção da transmissão vertical de hepatite C na perspectiva da eliminação da doença como problema de saúde pública. A ampliação do diagnóstico para inclusão de todas as gestantes está associada a um incremento orçamentário para o Sistema Único de Saúde que será estimado nessa análise.

### 4. MÉTODOS

Essa análise de impacto orçamentário foi elaborada de acordo com a diretriz metodológica de análise do impacto orçamentário do Ministério da Saúde<sup>(1)</sup>.

#### 4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário foi elaborada na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

#### 4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2020 a 2024) conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde.

#### 4.3 Custos considerados na análise de impacto orçamentário

Os custos considerados para a elaboração dessa análise de impacto orçamentário foram somente os diretos associados à ampliação da aquisição de testes diagnósticos, exames necessários e antivirais de ação direta necessários ao adequado tratamento da doença segundo PCDT de hepatite C e coinfeções vigente<sup>(2)</sup>. Por não existirem evidências da associação entre o uso de antivirais de ação direta e a incidência de eventos adversos graves, que exijam intervenção médica ou utilização de recursos em saúde, esse aspecto não foi considerado na análise. Não foram considerados também os custos que deixariam de ser direcionados a tratamento de cirrose descompensada, hepatocarcinoma celular e transplantes hepáticos em função da resposta virológica sustentada ou negatificação viral decorrente do tratamento da doença com antivirais de ação direta.

#### 4.3.1 Custos com testes diagnósticos

A aquisição dos testes diagnósticos para a detecção de hepatite C é centralizada e realizada pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. De acordo com o algoritmo diagnóstico constante no PCDT de hepatite C e coinfeções, inicia-se o procedimento diagnóstico com a utilização de um teste sorológico (teste rápido para a detecção de hepatite C - anti-HCV ou do tipo ELISA em laboratório). Quando o resultado é positivo (confirmação de exposição) utiliza-se, então, um teste de ácido nucleico (NAT) ou molecular com o objetivo confirmatório (presença de infecção ativa) e para quantificação da carga viral (teste de quantificação da carga viral hepatite C – HCV – RNA). É também realizado um teste de genotipagem para hepatite C. O valor do teste sorológico rápido foi o submetido pela Secretaria de Vigilância em Saúde na nota técnica N° 13/2019-CGIST/DCCI/SVS/MS anexada ao processo 25000.158975/2019-75. Os valores dos outros exames foram extraídos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses do SUS. Importante ressaltar que a proposta encaminhada pela Secretaria de Vigilância em Saúde é que se utilize o teste sorológico rápido para o rastreamento das gestantes.

**Tabela 1** – Tipos de testes utilizados no diagnóstico de hepatite C e custos.

Tipo de teste	Quantitativo e custo
Teste sorológico rápido para hepatite C	1 por gestante – R\$ 1,06
Teste de quantificação da carga viral hepatite C – HCV – RNA	Somente para gestantes com resultado de exame sorológico positivo - 02.02.03.108-0 - QUANTIFICAÇÃO DE RNA DO VÍRUS DA HEPATITE C – R\$ 168,48
Teste de genotipagem para hepatite C	Somente para gestantes com resultado positivo confirmado por teste molecular - 02.02.03.021-0 - GENOTIPAGEM DE VIRUS DA HEPATITE C – R\$ 298,48

#### 4.3.2 Custos com exames e procedimentos necessários à condução clínica e ao planejamento do tratamento

De acordo com o PCDT de hepatite C e coinfeções, uma vez diagnosticado, o indivíduo é submetido a uma série de exames para orientar a condução clínica e tratamento da doença. Um desses exames tem por objetivo o estadiamento da doença e geralmente é realizado por meio de elastografia hepática. **Para a população em geral** são solicitados, na primeira consulta, os seguintes exames e procedimentos complementares: teste rápido para hepatite B, sífilis, HIV; vacinação para hepatites A e B;  $\beta$ -HCG; endoscopia digestiva alta em pacientes com evidências de doença avançada; ultrassonografia de abdômen superior a cada 6 meses na vigência de cirrose. Hemograma; coagulograma; Na (sódio)/K (potássio); ureia/creatinina (clearance estimado de creatinina); AST/TGO (aspartato aminotransferase); ALT/TGP (alanina aminotransferase); fosfatase alcalina (FAL) / gama glutamil transferase (GGT) / bilirrubina total e frações (BT+F); glicemia de jejum; proteína total/albumina e urina tipo 1 a cada 3-6 meses. TSH/T4L a cada 12 meses ou conforme tratamento instituído, de forma individualizada. HCV-RNA quantitativo (CV-HCV) no pré-tratamento e após o tratamento. Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides) e ferritina de forma individualizada.

Além disso, em indivíduos sem cirrose são solicitados a cada seis meses os seguintes exames: hemograma; coagulograma; Na (sódio)/K (potássio)/Ureia/Creatinina; AST/TGO (aspartato aminotransferase); ALT/TGP (alanina aminotransferase);

fosfatase alcalina (FAL) / gama glutamil transferase (GGT) / bilirrubina total e frações (BT+F); glicemia de jejum; proteína total/albumina. A cada 12 meses deve ser solicitado urina tipo 1.

Uma vez que o planejamento para o tratamento ocorre após o parto serão considerados todos os exames solicitados para a população em geral, exceto aqueles direcionados a indivíduos com fibrose avançada ou cirrose uma vez que esses estágios da doença são sintomáticos e esses indivíduos fogem ao critério de população elegível para a inclusão nesse estudo, que são gestantes assintomáticas. Uma vez que as gestantes fazem, no pré-natal, exame para a detecção de hepatite B e são vacinadas, esses procedimentos também serão eliminados para essa população. Dessa forma os seguintes exames e procedimentos foram excluídos: endoscopia digestiva alta em pacientes com evidências de doença avançada; ultrassonografia de abdômen superior a cada 6 meses na vigência de cirrose; teste rápido para hepatite B e vacinação para hepatite B.

Os exames considerados para inclusão nessa análise, a frequência anual com que são realizados, os custos individualizados e os custos anuais totais são apresentados na **Tabela 2**. Os valores de cada exame ou procedimentos foram extraídos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses do SUS ou do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde. Para a captação de preços do Banco de Preços utilizou-se o menor preço encontrado entre os registros de compra recuperados.

**Tabela 2** – Exames e procedimentos recomendados após diagnóstico confirmatório positivo de hepatite C.

Exame ou procedimento	Frequência anual	Custo individualizado dos exames e procedimentos em reais	Custo por ano por indivíduo em reais
Teste rápido para sífilis e HIV	1 vez	02.14.01.007-4 - TESTE RÁPIDO PARA SÍFILIS – R\$ 1,00. 02.14.01.005-8 - TESTE RÁPIDO PARA DETECÇÃO DE INFECÇÃO PELO HIV – R\$ 1,00	R\$ 2,00
Vacinação para hepatite A	1 vez	VACINA, COMPOSIÇÃO:HEPATITE A, TIPO:INATIVADA, FORMA FARMACEUTICA:SUSPENSÃO INJETÁVEL – valor compra DLOG/MS R\$ 34,81	R\$ 34,81
β-HCG	1 vez	02.02.06.021-7 - DOSAGEM DE GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA (HCG, BETA HCG)	R\$ 7,85
Elastografia hepática	1 vez	02.05.02.003-8 - ULTRASSONOGRAFIA DE ABDÔMEN SUPERIOR – R\$ 24.20	R\$ 24,20
Hemograma	1 vez na primeira consulta e de pois a cada 6 meses – 3 vezes ao ano.	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO – R\$ 4,11	R\$ 12,33
Coagulograma	3 vezes ao ano.	02.02.02.007-0 - DETERMINAÇÃO DE TEMPO DE COAGULAÇÃO – R\$ 2,73. 02.02.02.010-0 - DETERMINAÇÃO DE TEMPO DE SANGRAMENTO DE IVY – R\$ 9,00. 02.02.02.014-2 - DETERMINAÇÃO DE TEMPO E ATIVIDADE DA PROTROMBINA (TAP) – R\$ 2,73.	R\$ 68,88

02.02.02.013-4 - DETERMINAÇÃO DE TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TTP ATIVADA – R\$ 5,77. 02.02.02.002-9 - CONTAGEM DE PLAQUETAS – R\$ 2,73

02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO – R\$ 1,85. 02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO – R\$ 1,85

02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA – R\$ 1,85. 02.02.05.002-5 - CLEARANCE DE CREATININA – R\$ 3,51

02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO) – R\$ 2,01. 02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP) – R\$ 2,01

02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA – R\$ 2,01. 02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT) – R\$ 3,51. 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES – R\$ 2,01

02.02.01.004-0 - DETERMINAÇÃO DE CURVA GLICEMICA (2 DOSAGENS) - R\$ 3,63

02.02.01.062-7 - DOSAGEM DE PROTEINAS TOTAIS E FRACOES – R\$ 1,85. 02.02.05.009-2 - DOSAGEM DE MICROALBUMINA NA URINA – R\$ 8,12

02.02.05.001-7 - ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA – R\$ 3,70

02.02.06.025-0 - DOSAGEM DE HORMONIO TIREOESTIMULANTE (TSH) – R\$ 8,96. 02.02.06.038-1 - DOSAGEM DE TIROXINA LIVRE (T4 LIVRE) – R\$ 11,60

02.02.03.108-0 - QUANTIFICAÇÃO DE RNA DO VÍRUS DA HEPATITE C – R\$ 168,48

Na (sódio)/K (potássio) 3 vezes ao ano.

R\$ 11,10

Ureia/creatinina (clearance estimado de creatinina) 3 vezes ao ano.

R\$ 16,08

AST/TGO (aspartato aminotransferase); ALT/TGP (alanina aminotransferase) 3 vezes ao ano.

R\$ 12,06

Fosfatase alcalina (FAL) / gama glutamil transferase (GGT) / bilirrubina total e frações (BT+F) 3 vezes ao ano.

R\$ 22,59

Glicemia de jejum 3 vezes ao ano.

R\$ 10,89

Proteína total/albumina 3 vezes ao ano.

R\$ 29,91

Urina tipo 1 3 vezes ao ano.

R\$ 11,10

TSH/T4L 1 vez

R\$ 20,56

HCV-RNA quantitativo (CV-HCV) Pré e pós-tratamento. 2 vezes

R\$ 336,96

Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides) e ferritina.

1 vez

02.02.01.029-5 - DOSAGEM DE COLESTEROL TOTAL – R\$ 1,85.  
02.02.01.067-8 - DOSAGEM DE TRIGLICERIDEOS – R\$ 3,51.  
02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA – R\$ 15,59.

R\$ 20,95

CUSTOS TOTAIS POR PACIENTE POR ANO

**R\$ 642,27**

### 4.3.3 Custos com tratamentos para hepatite C

Segundo PCDT para hepatite C e coinfeções há diversos medicamentos já incorporados ao SUS e que podem ser empregados no tratamento de hepatite C. Para essa análise de impacto orçamentário serão considerados os medicamentos pangenotípicos ou que são eficazes no tratamento de todos os genótipos do vírus da hepatite C. Serão consideradas as taxas de resposta virológica sustentada para indivíduos não tratados anteriormente que representa a população em estudo. Os três principais esquemas de tratamento pangenotípicos são sofosbuvir associado a daclatasvir por 12 semanas glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas ou sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas. Os valores desses medicamentos foram extraídos do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde, captando-se para inclusão na análise o menor preço disponível entre os registros recuperados em abril de 2020. Os custos dos tratamentos por paciente foram calculados a partir dos esquemas posológicos previstos no PCDT de hepatite C e coinfeções. Para o cálculo do custo do tratamento por paciente foi utilizado **o menor custo** entre os três medicamentos (**Tabela 3**). Como as taxas de resposta virológica sustentada em indivíduos em estágios iniciais da doença e não tratados anteriormente são maiores que 98% para os genótipos mais prevalentes no Brasil, não se considerou o custo de retratamentos.

**Tabela 3** – Custos dos tratamentos para hepatite C

Medicamento ou associações de medicamentos	Esquema posológico/número de comprimidos	Custo por comprimido ou associações de comprimidos	Custo total do tratamento por paciente
Sofosbuvir 400 mg associado a daclatasvir 60mg (dois comprimidos)	Associação dos dois comprimidos uma vez por dia por 12 semanas/ são 84 comprimidos de sofosbuvir e 84 comprimidos de daclatasvir.	Sofosbuvir 400 mg – R\$ 383,24	R\$ 39.086,04
		Daclatasvir 60 mg – R\$ 82,07	
		Total – R\$ 465,31	
Glecaprevir 100 mg/pibrentasvir 40 mg (comprimido único)	Três comprimidos ao dia por 8 semanas/ 168 comprimidos	R\$ 84,56	R\$ 14.206,08

Sofosbuvir 400 mg  
/velpatasvir 100 mg  
(comprimido único)

Um comprimido uma vez  
ao dia por 12 semanas / 84  
comprimidos

R\$ 639,00

R\$ 53.676,00

MÉDIA

R\$ 35.656,04

MENOR CUSTO

R\$ 14.206,08

## 4.4 População

A população elegível para fazer o teste diagnóstico sorológico rápido para detecção de hepatite C equivale ao número de gestantes no Brasil que fazem o acompanhamento pré-natal. Para a estimativa do número de gestantes no Brasil a cada ano foi utilizada a taxa bruta de natalidade padronizada sobre a população total acrescido de 10%, devido a perdas resultantes de abortos e subnotificação (população total x taxa bruta de natalidade x 0,001) + 10%. Por sua vez a taxa bruta de natalidade foi calculada por meio da expressão: número total de nascidos vivos residentes/população total residente) X 1.000. Segundo o IBGE a taxa de cobertura do pré-natal é de 97,4% (IC 95% 96,5 a 98,4).

Para a estimativa do número de nascidos vivos por ano para os anos de 2020 a 2024 utilizou-se a série histórica do número total de nascidos vivos no Brasil entre 2011 e 2018, último ano em que foi feito registro completo. Os dados foram extraídos do painel de nascidos vivos do Ministério da Saúde. Utilizou-se a tendência, estimada por regressão linear, da série histórica para projetar os quantitativos para o período de 2020 a 2024. A projeção para o número de nascidos vivos entre 2020 e 2024 é a seguinte: **2020: 3.070.806; 2021: 3.073.316; 2022: 3.075.827; 2023: 3.078.337; 2024: 3.080.847.**

A estimativa da população do Brasil para o período de 2020 a 2024 foi extraída de dados disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (**Tabela 4**).

**Tabela 4** – Números totais estimado de nascidos vivos, população total estimada do Brasil e taxas brutas de natalidade estimadas para o período de 2020 a 2024.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
Estimativa do número de nascidos vivos	3.070.806	3.073.316	3.075.827	3.078.337	3.080.847
Estimativa da população brasileira	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462
Estimativa das taxas brutas de natalidade	14,5	14,4	14,3	14,2	14,1
Estimativa do número total de gestantes	3.070.458	3.071.774	3.072.048	3.071.237	3.069.351

Para estimar a população elegível a realizar o teste confirmatório de quantificação da carga viral hepatite C – HCV – RNA foi utilizada a prevalência de exposição a hepatite C em gestantes no Brasil. A prevalência de exposição foi calculada por meio da média ponderada pela população investigada em cada um de 15 estudos conduzidos no Brasil entre 1994 e 2014. Utilizando-se essa metodologia identificou-se um valor de 0,17% (0,1 a 1,4%)<sup>(3-17)</sup> (**Tabela 5**).

Para estimar a população elegível a realizar todos os outros exames e procedimentos complementares e receber tratamento foi utilizada a prevalência de infecção por hepatite C confirmada por exame de PCR (HCV-RNA). A prevalência foi calculada pela média ponderada pela população investigada em cada um de 5 estudos realizados no Brasil<sup>(3,4,11,12,18)</sup>. Assim fazendo, calculou-se um valor de 0,1% (0,06 a 0,57%) (**Tabela 5**).

**Tabela 5** – Estimativas do quantitativo de gestantes elegíveis a realizar os testes rápidos, testes moleculares, exames e procedimentos complementares e receber tratamento para hepatite C no período de 2020 a 2024.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
Estimativa do número total de gestantes	3.070.458	3.071.774	3.072.048	3.071.237	3.069.351
Cobertura de atendimento pré-natal	97,4%	97,4%	97,4%	97,4%	97,4%
Estimativa da população elegível a realizar o teste sorológico rápido (anti-HCV)	2.978.344	2.979.621	2.979.887	2.979.100	2.977.270
Estimativa da população elegível a realizar o teste confirmatório de quantificação da carga viral hepatite C – HCV – RNA	5.063	5.065	5.066	5.064	5.061
Estimativa da população elegível a realizar todos os outros exames e procedimentos complementares e receber tratamento	2.978	2.980	2.980	2.979	2.977

Finalmente para o cálculo do impacto orçamentário foram multiplicados os quantitativos de gestantes elegíveis pelo custo total atribuível a cada estágio do processo diagnóstico (**Tabelas 6 e 7**).

## 5. RESULTADOS

O custo total por gestante atribuível a cada etapa do processo de diagnóstico e tratamento foi estimado e está apresentado na **Tabela 6**. Utilizou-se o pressuposto que os custos permaneceriam fixos ao longo do período avaliado.

**Tabela 6** – Estimativas de custos individuais por etapa de diagnóstico, avaliação e tratamento

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
Custo teste sorológico rápido	R\$ 1,06				

(anti-HCV)  
por  
gestante

Custo para realizar o teste confirmatório de quantificação da carga viral hepatite C – HCV – RNA por gestante.

R\$ 168,48      R\$ 168,48      R\$ 168,48      R\$ 168,48      R\$ 168,48

Custo para realizar todos os exames e procedimentos complementares e receber tratamento após confirmação do diagnóstico por gestante

R\$ 15.146,83      R\$ 15.146,83      R\$ 15.146,83      R\$ 15.146,83      R\$ 15.146,83

O impacto orçamentário estimado em reais para implementação de um programa de rastreamento para hepatite C em gestantes foi obtido pela multiplicação entre a estimativa do número de gestantes elegíveis para cada etapa do processo de diagnóstico, avaliação e tratamento e os custos individuais atribuídos a cada uma dessas etapas (**Tabela 7**).

**Tabela 7** – Custos totais para cada etapa do processo de diagnóstico, avaliação e tratamento de gestantes e impacto orçamentário estimado para o período de 2020 a 2024.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
Custo total para realização de teste sorológico rápido (anti-HCV)	R\$3.157.044,64	R\$3.158.398,26	R\$3.158.680,22	R\$3.157.846,00	R\$3.155.906,20
Custo total para realizar o teste confirmatório de quantificação da carga viral hepatite C – HCV – RNA.	R\$853.014,24	R\$853.351,20	R\$853.519,68	R\$853.182,72	R\$852.677,28
Custo total para realizar todos os exames e procedimentos complementares e receber tratamento após confirmação do diagnóstico	R\$45.107.259,74	R\$45.137.553,40	R\$45.137.553,40	R\$45.122.406,57	R\$45.092.112,91
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>R\$49.117.318,62</b>	<b>R\$49.149.302,86</b>	<b>R\$49.149.753,30</b>	<b>R\$49.133.435,29</b>	<b>R\$49.100.696,39</b>

Impacto  
orçamentário em  
cinco anos

R\$245.650.506,46

Dessa forma, estima-se que os custos diretos associados a à implementação de um programa de rastreamento para hepatite C em gestantes na perspectiva do Sistema Único de Saúde foram de R\$ 49 milhões por ano, com uma estimativa de 245 milhões em cinco anos.

Entretanto, esse cenário representa hipótese em que todas as gestantes brasileiras, por ano, seriam testadas pelo Sistema Único de Saúde e, portanto, uma representação **do teto de gastos com o programa**. Dessa forma, foram construídos dois cenários alternativos em que se exploram os impactos da variação de parâmetros, que estão relacionados a uma maior incerteza, na estimativa do valor total da implementação do programa. Esses cenários serão descritos a seguir.

## 5.1 CENÁRIOS ALTERNATIVOS

Em um primeiro cenário alternativo explorou-se a variação no número de gestantes elegíveis a serem testadas de acordo com três premissas, a primeira é o número de gestantes que vivem com HIV e que, portanto, já são elegíveis, de acordo com protocolo vigente, a serem testadas para hepatite C. A segunda premissa é o número de gestantes que seriam absorvidas pelo sistema de saúde suplementar para realização dos testes diagnóstico para hepatite C e, portanto, não representariam um gasto direto para o SUS. A terceira premissa é a taxa de cobertura pré-natal no primeiro trimestre de gravidez. O primeiro pressuposto foi estimado a partir das informações constantes no Boletim Epidemiológico para HIV/Aids da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (2019)<sup>(19)</sup>. Segundo o documento, no ano de 2018, foi identificada uma taxa de 2,9/mil nascidos vivos. Houve um aumento na taxa de detecção nos últimos dez anos de 2,1 em 2008 para 2,9/mil nascidos vivos em 2018. Para estimar o número de gestantes infectadas por HIV utilizou-se a série histórica de 2008 a 2018, calculando-se a tendência da série de dados (**Tabela 8**).

**Tabela 8** - Estimativa do número de gestantes infectadas pelo HIV entre 2020 e 2024 no Brasil

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
Número de casos estimados	7.244	7.247	7.251	7.254	7.258

O segundo e o terceiro aspecto foram extraídos do estudo transversal *Nascer no Brasil* que é um estudo nacional de base hospitalar composto por puérperas e seus recém-nascidos, realizado no período de fevereiro de 2011 a outubro de 2012 com 23.940 sujeitos<sup>(20)</sup>. Segundo o estudo, as gestantes entrevistadas relataram que o pré-natal foi realizado, sobretudo, em unidades básicas (89,6%), públicas (74,6%) de saúde. Os resultados mostram cobertura elevada da assistência pré-natal (98,7%) tendo 75,8% das mulheres iniciado o pré-natal antes da 16ª semana gestacional. Dessa forma, a porcentagem de gestantes que realizaram o exame pré-natal na rede pública de saúde é de 74,6% e uma porcentagem de 75,8% delas o fizeram antes da 16ª semana de gestação (primeiro trimestre). Essas taxas foram aplicadas em sequência ao número de gestantes elegíveis por ano para realizar o pré-natal segundo a **Tabela 5**.

Subtraindo-se os números de gestantes que vivem com HIV e aplicando-se as duas taxas, uma de cobertura do pré-natal no sistema público de saúde e outra no primeiro trimestre de gravidez do número total de gestantes a cada ano obtêm-se os quantitativos expressos na **Tabela 9**.

**Tabela 9** – Cenário alternativo 1 de impacto orçamentário considerando infecção por HIV, taxa de cobertura no sistema público de saúde e taxa de cobertura no primeiro trimestre de gestação.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
Estimativa do número total de gestantes	3.070.458	3.071.774	3.072.048	3.071.237	3.069.351
Estimativa do número de gestantes que vivem com HIV	7.244	7.247	7.251	7.254	7.258
Cobertura de atendimento pré-natal no sistema público de saúde	74,6%	74,6%	74,6%	74,6%	74,6%
Cobertura de pré-natal no primeiro trimestre de gravidez	75,8%	75,8%	75,8%	75,8%	75,8%
Estimativa do número de gestantes testadas.	1.732.149	1.732.892	1.733.045	1.732.584	1.731.516
Custo total cenário alternativo 1 por ano	R\$28.568.767,72	R\$28.581.013,28	R\$28.583.531,41	R\$28.575.939,72	R\$28.558.312,82
Impacto orçamentário total em cinco anos cenário 1				<b>R\$142.867.564,95</b>	

Em um segundo cenário avaliou-se o impacto do número de gestantes que, após a confirmação do diagnóstico, permaneceriam em acompanhamento pelo sistema de saúde e seriam submetidas aos exames complementares e tratamento. A partir do cenário alternativo 1, foram aplicadas taxas gradativas de 75% a 100% de gestantes que receberiam o tratamento após confirmação do diagnóstico (**Tabela 10**).

**Tabela 10** - Cenário alternativo 2 de impacto orçamentário considerando infecção por HIV, taxa de cobertura no sistema público de saúde, taxa de cobertura no primeiro trimestre de gestação e taxa crescente de gestantes tratadas após confirmação do diagnóstico.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
Estimativa do número total de gestantes	3.070.458	3.071.774	3.072.048	3.071.237	3.069.351
Porcentagem de gestantes com diagnóstico confirmado tratadas	75%	80%	85%	90%	100%
Custo total cenário alternativo 2 por ano	R\$22.009.624,24	R\$23.331.449,32	R\$24.646.011,55	R\$25.951.623,68	R\$28.558.312,82
Impacto orçamentário total em cinco anos cenário 1	<b>R\$124.497.021,60</b>				

Dessa forma a variação de parâmetros como a taxa de cobertura de gestantes testadas no sistema público de saúde em relação às testadas no sistema suplementar, a taxa de gestantes testadas no primeiro trimestre de gravidez, o número de gestantes coinfectadas com HIV e a taxa de oferta de tratamento causam reduções no impacto orçamentário que variam entre 41 e 55%.

## 6. LIMITAÇÕES

A prevalência de hepatite C entre gestantes no Brasil é desconhecida, assim como não se dispõe de dados desagregados a respeito do número de gestantes já diagnosticadas e tratadas a pós o parto no país por ano na perspectiva do SUS. Um modelo de impacto orçamentário mais fidedigno à realidade seria aquele em que se utilizasse a estimativa de incremento no número de gestantes pela implementação de um programa de rastreamento considerando aquelas que já são diagnosticadas e tratadas, evitando assim dupla contagem. Dessa forma, é possível que o impacto estimado por essa análise esteja superestimado, por não ter considerado a possibilidade de dupla contagem.

Ainda em relação à prevalência da doença em gestantes, utilizou-se uma média ponderada de estudos conduzidos em diferentes regiões brasileiras para estima-la, entretanto, os valores de prevalência dos estudos individuais são bastante variáveis, o que pode ter impacto no componente de maior custo desse estudo que é a parcela de gestantes tratadas. Nesse contexto vale reforçar o pressuposto de que todas as gestantes com diagnóstico confirmado seriam encaminhadas para tratamento.

Por fim, o custo entre os tratamentos pangenotípicos pesquisados foi bastante variável, optando-se por utilizar o de menor custo, bem inferior ao custo médio dos tratamentos. Essa variação no custo dos tratamentos pode trazer uma incerteza sobre o valor do impacto orçamentário.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014 [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
2. PORTARIA Nº 84, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2018 Torna pública a decisão de atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfeções, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_HepatiteC\\_e\\_coinfeccoes\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_HepatiteC_e_coinfeccoes_2018.pdf). Acesso em 2020.
3. Gardenal, Renata Vidal Cardoso, Figueiró-Filho, Ernesto Antonio, Luft, Juliana Libman, Paula, Gregori Lucas Steimback Alves de, Vidal, Fábio Galvão, Turine Neto, Plínio, & Souza, Renê Augusto Almeida de. (2011). Hepatite C e gestação: análise de fatores associados à transmissão vertical. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44(1), 43-47. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000100011>
4. Costa, Zelma B. et al. Prevalence and Risk Factors for Hepatitis C and HIV-1 Infections among Pregnant Women in Central Brazil. *BMC Infectious Diseases*, v. 9, p. 116, 27 jul. 2009.
5. Barros, Monica Maia de Oliveira, Ronchini, Karla Regina Oliveira de Moura, & Soares, Rosa Leonôra Salerno. (2018). Hepatitis b and c in pregnant women attended by a prenatal program in an university hospital in rio de janeiro, brazil: retrospective study of seroprevalence screening. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(3), 267-273. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-68>
6. Gontijo, Marcos & Gontijo, Erica & Ferreira, Dayane & Carvalho, Fernanda & Castro, Ana. (2015). O perfil epidemiológico de gestantes atendidas nas unidades básicas de saúde de Gurupi, Tocantins. *Universitas: Ciências da Saúde*. 13. 10.5102/ucs.v13i2.3305.
7. Lewis-Ximenez, Lia Laura, Gaspar, Ana Maria Coimbra, D'Oro, Antonio Carlos Cavalieri, Mercadante, Luiz Antonio Chilelli, Ginuino, Cleber Ferreira, & Yoshida, Clara Fumiko Tachibana. (2002). Viral Hepatitis Markers in Antepartum and Postpartum Women in Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97(2), 203-204. <https://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762002000200011>
8. Souza, Maurício José Cordeiro. Soroprevalência de infecções pelos vírus da hepatite B e C em gestantes atendidas em unidades básicas de saúde em Macapá, Amapá, Brasil / Maurício José Cordeiro Souza -- Macapá, 2013. 74 f. Dissertação (mestrado) – Fundação Universidade Federal do Amapá, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
9. Lima MP, Pedro RJ, Rocha MD. Prevalence and risk factors for hepatitis C vírus (HCV) infection among pregnant Brazilian women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Sep;70(3):319-26. PubMed PMID: 10967165.
10. Fernandes, Carla Natalina da Silva, Alves, Michelly de Melo, Souza, Michelly Lorrane de, Machado, Gleyce Alves, Couto, Gleiber, & Evangelista, Renata Alessandra. (2014). Prevalência de soropositividade para hepatite B e C em gestantes. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 48(1), 89-96. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000100011>
11. Schweller, Mariana Salhab Dall' Aqua. Prevalência e características clínico epidemiológicas de gestantes com hepatite C atendidas no CAISM - UNICAMP - Prevalence and clinical epidemiological features of hepatitis C infection among pregnant women at CAISM - UNICAMP. 2015. 88 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/312687>>. Acesso em: 27 ago. 2018.
12. Passini, Sione Souza Santos. Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em gestantes e transmissão materno-infantil. [manuscrito] / Sione Souza Santos Passini - 2012. 83 f.; 30 cm. Datilografado (fotocópia). 1.1.1

Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz. Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, 2012.

13. Figueiredo, Elisabeth N., Vianna, Lucila A. C., Peixe, Marina B., Ramos, Valdete M., & Succi, Regina C. M.. (2009). The challenge of the reference and counter-reference system in the prenatal assistance to pregnant women with infectious diseases. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 81(3), 551-558. <https://dx.doi.org/10.1590/S0001-37652009000300018>
14. Peixoto, Mário Ferreira, Mattos, Angelo Alves de, Remião, José Oscar dos Reis, Alexandre, Cláudio Osmar Pereira, Lemos, Sibeke Krebs de, & Azevedo, Ana Maria Ponzio de. (2004). Vertical transmission of hepatitis C virus in a hospital in southern Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 41(2), 84-87. <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032004000200003>
15. Reiche, Edna Maria Vissoci, Morimoto, Helena Kaminami, Farias, Grazieli Nogueira, Hisatsugu, Kátia Regina, Geller, Lilian, Gomes, Ana Carolina Lima Frade, Inoue, Helena Yurika, Rodrigues, Gisele, & Matsuo, Tiemi. (2000). Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 33(6), 519-527. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822000000600002>.
16. Figueiró-Filho, Ernesto Antonio, Senefonte, Flávio Renato de Almeida, Lopes, Alessandro Henrique Antunes, Moraes, Orlando Oliveira de, Souza Júnior, Virgílio Gonçalves, Maia, Tamara Lemos, & Duarte, Geraldo. (2007). Freqüência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40(2), 181-187. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000200007>
17. Lima, Lucia Helena Mello de, & Viana, Maria Carmen. (2009). Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 25(3), 668-676. <https://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000300021>
18. Pinto, Clarice Souza, Martins, Regina Maria Bringel, Andrade, Sonia Maria Oliveira de, Stief, Alcione Cavalheiro Faro, Oliveira, Roberto Dias de, & Castro, Ana Rita Coimbra Motta de. (2011). Infecção pelo vírus da hepatite C em gestantes em Mato Grosso do Sul, 2005-2007. *Revista de Saúde Pública*, 45(5), 974-976. Epub August 05, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000053>
19. Boletim Epidemiológico Especial Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. Número Especial | Dez. 2019. ISSN 1517 1159. Disponível em <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/novembro/29/Boletim-Ist-Aids-2019-especial-web.pdf>. Acesso em maio de 2020.
20. Viellas, Elaine Fernandes, Domingues, Rosa Maria Soares Madeira, Dias, Marcos Augusto Bastos, Gama, Silvana Granado Nogueira da, Theme Filha, Mariza Miranda, Costa, Janaina Viana da, Bastos, Maria Helena, & Leal, Maria do Carmo. (2014). Assistência pré-natal no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 30(Suppl. 1), S85-S100. <https://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00126013>

