

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE MEDICAMENTOS
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO

Perfil de pacientes com cirrose relacionada à hepatite C crônica submetidos a tratamento com interferon peguilado e ribavirina: resultados de um centro de referência do sul do país.

Camila Aguilar Delgado

Porto Alegre, Novembro de 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE MEDICAMENTOS
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO

Perfil de pacientes com cirrose relacionada à hepatite C crônica submetidos a tratamento com interferon peguilado e ribavirina: resultados de um centro de referência do sul do país.

Camila Aguilar Delgado

Trabalho de Conclusão da Disciplina de Trabalho de Conclusão

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Denise Bueno

Co-orientador: Farm. Esp. Alberi Adolfo Feltrin

Local de realização: Hospital Nossa Senhora da Conceição

Porto Alegre, Novembro de 2013.

SUMÁRIO

Listas de siglas	4
Apresentação.....	5
Página de identificação.....	6
Resumo	7
Introdução.....	10
Metodologia	14
Resultados e discussão.....	16
Conclusão.....	24
Referências bibliográficas.....	25
Anexo A	29
Anexo B	30

LISTA DE SIGLAS

CAMMI: Centro de aplicação e monitoramento de medicamentos injetáveis

CHC: carcinoma hepatocelular

CTP: escore de *Child-Turcotte-Pugh*

HNSC: Hospital Nossa Senhora da Conceição

PCR: reação em cadeia da polimerase

PEGIFN: interferon peguilado

RAM: reação adversa a medicamentos

RBV: ribavirina

RVF: resposta virológica ao final do tratamento

RVP: resposta virológica precoce

RVS: resposta virológica sustentada

VHC: vírus da hepatite C

APRESENTAÇÃO

Este trabalho apresenta-se sob a forma de artigo original, com o intuito de ser submetido à publicação na Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. As normas técnicas de instrução aos autores encontram-se disponíveis ao fim da apresentação para facilitar a avaliação pela Banca Examinadora.

Perfil de pacientes com cirrose relacionada à hepatite C crônica submetidos a tratamento com interferon peguilado e ribavirina: resultados de um centro de referência do sul do país.

Camila Aguilar Delgado¹, Alberi Adolfo Feltrin², Denise Bueno³

¹ Acadêmica de Farmácia - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Farmacêutico, Hospital Nossa Senhora da Conceição.

³ Professora Associada do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência:

Denise Bueno, Prof^a. Dr^a.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Avenida Ipiranga, 2752

Porto Alegre, RS – Brasil

CEP: 90.610-000

Telefone: (51) 3308-5767

Fax: (51) 3308-5437

e-mail: denise.bueno@ufrgs.br

RESUMO

A cirrose hepática é o estágio final de doenças hepáticas crônicas de progressão lenta e é considerada como um fator associado a uma diminuição da resposta virológica sustentada. O objetivo do estudo é verificar o desfecho clínico dos pacientes cirróticos submetidos a tratamento com peginterferona associado à ribavirina. Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo. Os dados foram coletados das fichas farmacoterapêuticas dos pacientes cirróticos que finalizaram o tratamento em um centro de referência de um hospital de Porto Alegre, no período de março de 2004 a junho de 2013. As informações foram analisadas no programa Epi-Info. Ao total, 224 fichas farmacoterapêuticas de pacientes foram selecionadas para participar do estudo. Desses pacientes, 61,2% eram do sexo masculino e 38,8% eram do sexo feminino, sendo a idade média de 52,69 anos \pm 9,93. Destes, a maioria era proveniente da grande Porto Alegre (69,6%). Em relação ao desfecho clínico, 54,5% pacientes concluíram o tratamento e 45,5% não. Considerando os concluintes, 10,7% não responderam ao tratamento, 21,9% não atingiram resposta virológica sustentada e 21,9% atingiram. Dos que não finalizaram o tratamento, 3,1% desistiram voluntariamente, 3,1% foram a óbito, 14,8% foram suspensos devido a reações adversas e 24,5% foram suspensos por não atingirem resposta virológica precoce ou resposta virológica precoce parcial. Os pacientes são na maioria homens, sendo a via de transmissão mais relatada a transfusão sanguínea e o principal motivo de evasão do tratamento foi a suspensão pelo exame de reação em cadeia da polimerase. Apenas uma minoria obteve sucesso no tratamento.

Descritores: cirrose, hepatite C, interferon peguilado, ribavirina

ABSTRACT

Liver cirrhosis is the end stage of slow progression chronic liver disease and is considered a factor associated with a decrease of sustained virological response. The goal of the study is to assess the clinical outcome of cirrhotic patients treated with peginterferon combined with ribavirin. This is a retrospective descriptive study. Data was collected from pharmacotherapeutic records of cirrhotic patients who completed treatment with peginterferon and ribavirin in a reference center of a hospital in Porto Alegre, during the period from March 2004 to June 2013. The data was analyzed using the software Epi-Info. In total, 224 pharmacotherapeutic records from patients were selected to participate in the study. From these patients, 61.2% were male and 38.8% were female, average age of 52.69 years \pm 9.93 and the majority was from the Greater Porto Alegre (69.6%). Regarding the clinical outcome, 54.5% of the patients completed the treatment and 45.5% did not. About the patients which finished the treatment, 10.7% did not respond to treatment, 21.9% did not achieve sustained virological response and 21.9% achieved it. Those who did not complete the treatment, 3.1% voluntarily gave up, 3.1% died, 14.8% were suspended due to adverse reactions and 24.5% were suspended after failing early virologic response or early partial virologic response. The patients, mostly men, had the blood transfusion as the most reported route of transmission and the suspension by the polymerase chain reaction test as the main reason for dropping out of treatment. Only a minority achieved treatment success.

Keywords: cirrhosis, hepatitis C, peginterferon, ribavirin

RESUMEN

La cirrosis hepática es la etapa final de las enfermedades hepáticas crónicas de progresión lenta y se considera como un factor asociado con una disminución de la respuesta virológica sostenida. El objetivo del estudio es evaluar la evolución clínica de los pacientes cirróticos tratados con interferón pegilado en combinación con ribavirina. Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Los datos se obtuvieron de los registros farmacoterapéuticos de los pacientes cirróticos que completaron el tratamiento en un centro de referencia de un hospital de Porto Alegre, en el periodo de marzo de 2004 a junio de 2013. Los datos fueron analizados en el programa Epi-Info. En total, 224 registros farmacoterapéuticos de pacientes fueron seleccionados. De estos pacientes, 61,2% eran hombres y 38,8% eran mujeres, la edad promedio es de 52,69 años \pm 9,93. La mayoría de los pacientes vive en el gran Porto Alegre (69,6%). Con relación a los resultados clínicos, 54,5% de los pacientes completaron el tratamiento y 45,5% no hicieron. Aquellos que completaron, 10,7% no respondieron al tratamiento, 21,9% no alcanzaron respuesta virológica sostenida y el 21,9% alcanzaron. Los que no completaron el tratamiento, 3,1% renunciaron voluntariamente, 3,1% fallecieron, 14,8% interrumpieron debido a reacciones adversas y 24,5% interrumpieron después de no obtener respuesta virológica precoz total o parcial. La principal razón del abandono del tratamiento fue la suspensión por el examen de reacción en cadena de la polimerasa y solamente una minoría logró el éxito del tratamiento.

Palabras clave: cirrosis, hepatitis C, interferón pegilado, ribavirina

1.INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C foi inicialmente isolado em 1989 quando houve o primeiro caso de uma pessoa diagnosticada com hepatite não-A não-B¹. Desde então, estudos caracterizaram o vírus como um membro da família *Flaviviridae*, com um gênero específico *Hepaciviru*, capaz de causar tanto hepatite aguda quanto crônica².

A hepatite C é um grave problema de saúde pública tanto no Brasil como no mundo. Estima-se que 3% da população mundial esteja infectada, totalizando 170 milhões de casos². No Brasil, de acordo com os dados do Boletim epidemiológico de hepatites virais do Ministério da Saúde, 2010, o resultado global da prevalência referente ao conjunto das 26 capitais do Brasil e do DF foi de 1,38%³.

Segundo o Ministério da Saúde, em 2011, em relação a provável via de transmissão dos casos notificados observou-se que 18% estão relacionados ao uso de drogas, 16% à transfusão de sangue e/ou hemoderivados, 9% à transmissão sexual e 43% não sabem como contraíram o vírus⁴. Outras possíveis vias de contaminação seriam: transplantes de órgãos de doadores infectados, terapias injetáveis com equipamento contaminado (ou não seguro), exposição ocupacional ao sangue, transmissão perinatal e procedimentos estéticos (como, por exemplo, tatuagem e *piercing*)⁵.

O atual Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções do Ministério da Saúde preconiza o tratamento com interferon peguilado associado à ribavirina⁴. Os interferons são proteínas produzidas naturalmente pelas células do sistema imunológico com atividade antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora. Os PEGIFN disponíveis para o tratamento

são produzidos com moléculas de polietilenoglicol de diferentes complexidades que acarretam em diferenças farmacológicas entre o PEGIFN alfa 2a e o PEGIFN alfa 2b. O PEGIFN alfa 2a é absorvido lentamente, com um tempo de meia-vida de absorção de 50 horas, com distribuição restrita em órgãos bem vascularizados e com boa perfusão e tempo de eliminação de 65 horas. O PEG-IFN alfa 2b é absorvido mais rápido, com um tempo de meia-vida de absorção de 4,6 horas, apresentando amplo volume de distribuição corpórea e tempo de eliminação de 40 horas. A RBV é um nucleosídeo semelhante à guanósina que, quando fosforilado no interior de células eucarióticas, apresenta ação virustática em um amplo espectro de DNA e RNA vírus. Após sua administração oral, a RBV é rapidamente absorvida, sofrendo ampla distribuição corporal e eliminação via renal⁶.

Acredita-se que o VHC crônico seja responsável por aproximadamente 250.000 a 350.000 mortes por ano, principalmente relacionada por cirrose descompensada, doenças hepáticas em estágio final e carcinoma hepatocelular².

A cirrose hepática é caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal por nódulos de estruturas anormais circundados por fibrose e é o estágio final de doenças hepáticas crônicas de progressão lenta (de 20 a 30 anos)⁷. A cirrose compensada é diferenciada da cirrose descompensada pelo escore de *Child-Turcotte-Pugh*, o qual é utilizado para avaliar o grau de deterioração da função hepática, além de ser um marcador de prognóstico. Pacientes com CTP classe A (cirrose compensada) são indicados para tratamento, já para pacientes com CTP classes B e C (cirrose descompensada) indica-se transplante de fígado⁴. Após 5 anos de diagnóstico de cirrose, o

paciente tem 80% de chance de estar vivo. Esse percentual se reduziu a 19% após a primeira descompensação hepática⁸.

O diagnóstico precoce da cirrose é difícil, visto que a progressão da doença é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos, variando de anorexia a osteoporose⁷. A biópsia hepática é o padrão ouro para avaliação da fibrose e diagnóstico da cirrose⁹, porém também é possível fazer esse diagnóstico através de métodos menos invasivos, como avaliação radiológica ou varizes esofágicas ou gástricas vistas em endoscopias¹⁰.

A cirrose é um fator associado a uma diminuição da resposta virológica sustentada (RVS) ao tratamento de PEGIFN associado com RBV¹¹. Isso significa que o paciente tem menos chance de negatificação do RNA-VHC seis meses após o término do seu tratamento. Esse fato é condizente com os resultados de um estudo, que afirma que o tratamento é eficaz e bem tolerado em indivíduos com fibrose ou cirrose, no entanto a RVS é mais baixa em pacientes cirróticos do que em pacientes sem fibrose avançada¹².

A cirrose pode se desenvolver em 20% dos pacientes infectados com VHC e de 1-4% podem progredir para o carcinoma hepatocelular¹⁰. O Protocolo elaborado pelo Ministério da Saúde em 2011 relata que o tratamento serve para prevenir que a cirrose progrida para CHC, para proporcionar a regressão da fibrose e para evitar a reinfecção do enxerto nos candidatos a transplante hepático⁴. Além desses fatores, o tratamento para esse grupo específico de pacientes significa sobrevivência. Portanto, o tratamento do paciente cirrótico é essencial, mesmo com a RVS reduzida. De acordo com estudos, respondedores virológicos, sustentados ou não, evoluíram melhor se comparados aos não respondedores⁸. Foi demonstrado que 27 dentre 61 (44%) pacientes pré-cirróticos

e cirróticos tratados com PEGIFN alfa 2ª na dose de 90 µg apresentaram uma resposta histológica positiva, bem como 37 dentre 68 (55%) pacientes pré-cirróticos e cirróticos tratados com PEGIFN alfa 2ª na dose de 180 µg, comprovadas por uma comparação entre biópsias pré e pós tratamento. Mesmo pacientes que não alcançaram RVS obtiveram melhoras histológicas no fígado, ainda beneficiando-se do tratamento¹³.

Este estudo pretende contribuir com o aumento dos conhecimentos sobre pacientes com cirrose relacionada à hepatite C crônica submetidos a tratamento com interferon peguilado e ribavirina, através da caracterização do perfil desse grupo, bem como seu desfecho clínico. Isto pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias de terapias mais eficientes que beneficiem esta população, visando aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida.

2. METODOLOGIA

O delineamento do estudo foi descritivo, longitudinal e retrospectivo baseado em dados de pacientes com cirrose relacionada à hepatite C que concluíram o tratamento para hepatite C.

Foram utilizadas as fichas farmacoterapêuticas dos pacientes cirróticos atendidos no Centro de aplicação e monitoramento de medicamentos injetáveis do Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre, no período de março de 2004 até junho de 2013.

Foram incluídas neste estudo todas as fichas farmacoterapêuticas dos pacientes atendidos no CAMMI-HNSC com cirrose que finalizaram seu tratamento com PEGIFN e RBV, seguindo o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções do Ministério da Saúde. Foram excluídas deste estudo fichas farmacoterapêuticas dos pacientes cirróticos que não possuem desfechos clínicos (tratamento em andamento) e dos pacientes que não apresentam cirrose hepática.

A coleta e a análise de dados utilizou o banco de dados do CAMMI-HNSC e foi desenvolvido no programa EPI- Info 6.04, o qual permite o armazenamento dos dados das fichas farmacoterapêuticas de todos os pacientes atendidos nesse centro. Para manter o banco de dados atualizados, o mesmo foi alimentado de forma contínua, até o momento em que o desfecho clínico foi realizado. Esse desfecho clínico pode ser tanto a descontinuação do tratamento bem como seu término com ausência de RVF, sem RVS após seis meses de final de tratamento ou com RVS após seis meses de final de tratamento. Essas informações serviram de base para o desenvolvimento do trabalho de caracterização do perfil dos pacientes atendidos.

Os dados de interesse foram extraídos do banco de dados conforme o apêndice A, que é uma adaptação da ficha de coleta de dados já existente no CAMMI. As variáveis de interesse foram: sexo, idade e cidade; avaliação farmacoterapêutica: via de contaminação, se o paciente realizou tratamento para hepatite C anteriormente, uso de bebidas alcoólicas no presente ou passado e com que frequência; monitorização do tratamento: PCR qualitativo 48^a semana e PCR qualitativo 72^a semana; registro dos exames laboratoriais: genótipo; reações adversas: quais reações adversas foram apresentadas; necessidade de terapia de suporte com eritropoetina e/ou filgrastima; motivo do fim do tratamento.

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Grupo Hospitalar Conceição conforme parecer consubstanciado número 416.030 (anexo A).

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao total, 224 fichas farmacoterapêuticas de pacientes cirróticos foram selecionadas para participar do estudo. Desses pacientes, 137 (61,2%) eram do sexo masculino e 87 (38,8%) eram do sexo feminino, sendo a idade média de 52,69 anos \pm 9,93, em sua maioria procedentes da grande Porto Alegre (69,6%). Nem todos os pacientes eram iniciantes no tratamento para hepatite C, 85 (37,9%) indivíduos do grupo já haviam realizado tratamento prévio, porém apresentaram recidiva virológica.

Em relação às vias de contaminação de hepatite C, foi observado que 108 (48,2%) pacientes se contaminaram através de transfusão sanguínea. Entre os anos 60 e início dos anos 90, estima-se que de 5-15% das pessoas transfundidas tenham sido contaminadas pelo VHC. Durante esse período, por não se saber da existência do VHC, não havia padronização dos processos de pré-doação de sangue⁵. A partir do ano de 1993, iniciou-se a triagem sorológica do VHC, havendo, assim, uma queda significativa de transmissão através dessa via¹⁴. A outra via de contaminação dentro o grupo é através de drogas injetáveis, que atingiu 33 (14,7%) pacientes. Após 1993, como os procedimentos de segurança em relação à doação de sangue e hemoderivados já estavam ocorrendo, o compartilhamento de seringas e material contaminado de usuários de drogas injetáveis se tornaram o maior fator de risco para a transmissão da doença⁵. O restante dos 83 (37,1%) pacientes não sabe como contraiu a doença.

Diversos fatores podem influenciar a velocidade de propagação da fibrose hepática, sendo um deles a coinfeção com HIV. Dentre os 224 indivíduos da pesquisa, 23 (10,3%) eram coinfectados. Pacientes que apresentam coinfeção

HIV/HCV demonstram uma progressão mais rápida para a cirrose e demais complicações hepáticas, já que o HIV agrava os sintomas do HCV¹⁵. Além disso, a terapia antirretroviral também corrobora com esse fato, possivelmente pela hepatotoxicidade cumulativa apresentada devido ao aumento da atividade necroinflamatória e fibrótica no fígado¹⁶.

Outro fator importante que apresenta grande impacto na propagação da fibrose é o consumo de bebidas alcoólicas. O álcool aparentemente facilita a entrada e a permanência do VHC no organismo. Já outros estudos apontam que o uso de álcool afeta alguns componentes da resposta imune e que ele pode alterar a resposta inflamatória das citocinas, aumentando a viremia¹⁷⁻¹⁸. O uso de álcool no passado foi relatado no atual estudo por 197 (87,9%) pacientes, sendo que 66 (33,5%) faziam uso diário da bebida e 131 (64,5%) faziam uso socialmente. Após descobrir que possuíam o VHC, 19 (9,6%) indivíduos seguiram fazendo uso de álcool, sendo que dois (10,5%) faziam uso diário e 17 (89,5%) bebiam apenas socialmente.

Existem mundialmente seis tipos de genótipos para o VHC. Porém, no Brasil apenas três tipos são encontrados: 1, 2 e 3. Destes, o genótipo 1 predomina em relação aos genótipos não-1 com distribuição de 60% e 40%, aproximadamente. A importância da genotipagem está relacionada com o manejo terapêutico e com taxas superiores/inferiores de RVS. Normalmente, pacientes com genótipo não-1 apresentam taxas de RVS superiores aos pacientes com genótipo 1⁴. Dentre o grupo em questão, apenas 214 pacientes realizaram o teste de genotipagem, seguindo a distribuição demonstrada na tabela 1.

Tabela 1. Distribuição de pacientes por tipo de genótipo

Tipo de genótipo	Número de pacientes (%) n=214
1	136 (63,5%)
2	5 (2,3%)
3	73 (34,2%)

Os possíveis motivos de final de tratamento foram classificados em cinco categorias, conforme observado na prática clínica do centro de referência em questão: suspensão por PCR, desistência voluntária do paciente, óbito, suspensão por RAM e término do tratamento, conforme é apresentado na figura 1.

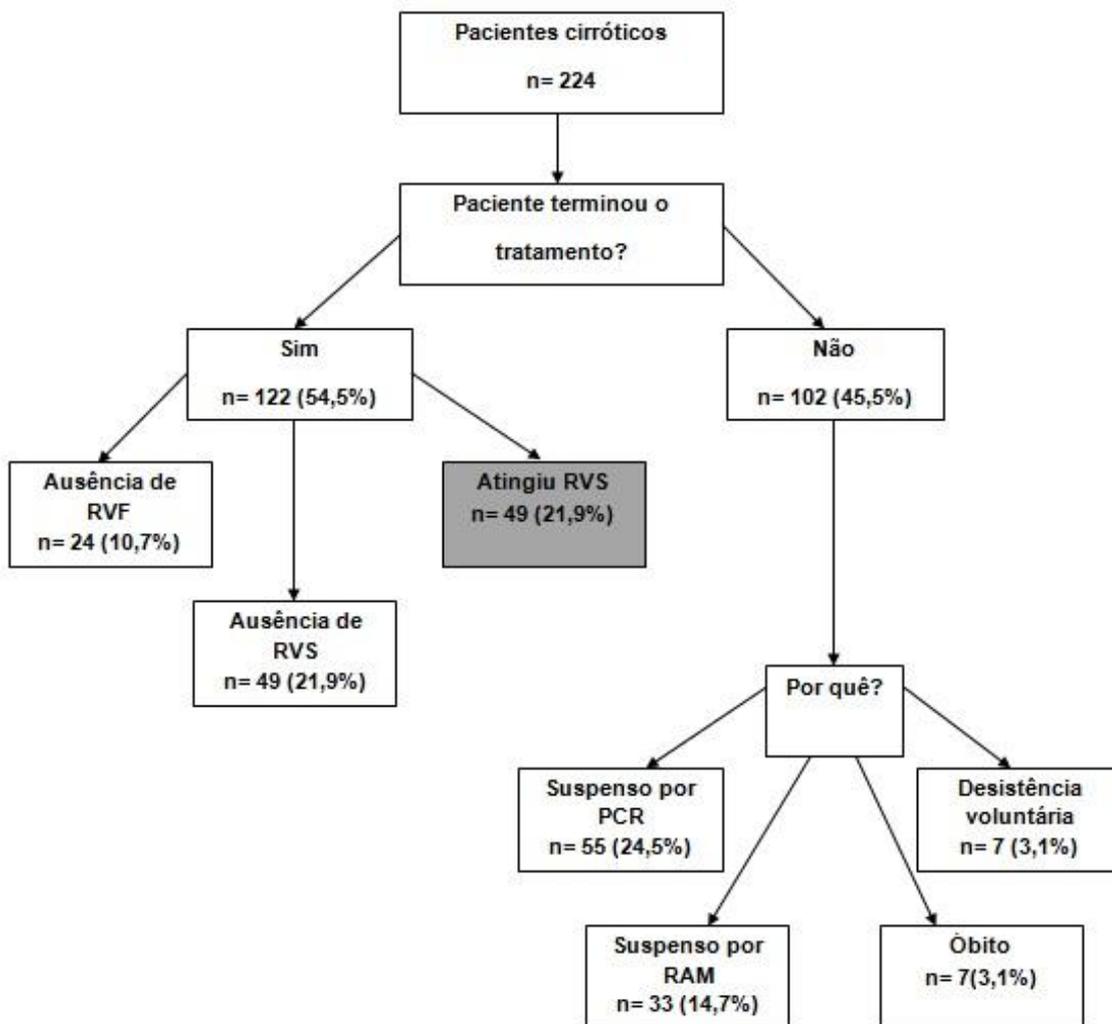


Figura 1. Algoritmo dos possíveis desfechos clínicos.

O Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções, do Ministério da Saúde, preconiza que o paciente obtenha uma RVP ou RVP parcial na 12ª semana de tratamento⁴. Isso significa que o paciente deve realizar o teste de biologia molecular PCR e deve apresentar resultado indetectável, que caracteriza RVP, ou a carga viral deve ter diminuído no mínimo 2 log (100 vezes), demonstrando uma RVP parcial, caracterizando o sujeito como respondedor lento. Caso nenhum desses dois resultados seja obtido, o tratamento deve ser suspenso⁴, o que ocorreu com 55 pacientes.

O tratamento medicamentoso para hepatite C apresenta eventos adversos, sendo que os mais relatados pelos pacientes estão apresentados na tabela 2. Como consequência desses eventos adversos, ocorre uma diminuição da qualidade de vida do indivíduo, ocasionando, assim, uma diminuição na adesão ao tratamento ou até mesmo desistência¹⁹, como ocorreu com sete pessoas do grupo. Uma equipe multiprofissional atuante e que conheça os eventos adversos apresentados pelo tratamento é fundamental para fazer intervenções medicamentosas e não-medicamentosas que diminuam o mal estar e desconforto dos pacientes, aumento a adesão ao tratamento, bem como a chance de obter RVS¹⁷.

Tabela 2: Reações adversas mais relatadas pelos pacientes

Reação adversa	Número de pacientes (%) n=224
Dor de cabeça	127 (57,6%)
Astenia	123 (54,9%)
Mialgia	112 (50%)
Febre	106 (47,3%)

Calafrios	97 (43,3%)
Irritabilidade	85 (37,9%)
Náuseas	74 (33%)
Tonturas	56 (25%)
Anemia	51 (22,8%)
Falta de apetite	49 (21,9%)
Insônia	49 (21,9%)

As intervenções medicamentosas e não-medicamentosas se fazem necessárias quando o paciente apresenta alterações hematológicas, como anemia e neutropenia. A RBV sempre irá causar anemia hemolítica, mas em diferentes graus, e o PEGIFN está associado com a supressão da hematopoese⁶. Para a anemia, o protocolo indica o uso de eritropoetina recombinante para hemoglobina menor que 10 g/dl ou quando haja uma queda maior que 3 g/dl em relação ao valor de hemoglobina apresentada antes do tratamento⁴. Ainda pode recorrer-se ao manejo não-medicamentoso, que seria a redução/suspensão de dose de RBV⁴. Já a neutropenia é causada basicamente pelo uso de PEGIFN, que suprime a medula óssea²⁰. A neutropenia ocorre quando a contagem de neutrófilos está abaixo de 750 células/ mm³ e é considerada intensa quando a contagem está abaixo de 500 células/mm³⁶. Como após a aplicação de PEGIFN há redução de aproximadamente 20% de neutrófilos, é recomendado fazer o exame laboratorial antes da aplicação semanal da dose⁶. De acordo com o protocolo, pacientes com esse quadro e que ainda apresentem cirrose, são candidatos ao uso de filgrastima⁴. O manejo não-medicamentoso seria a redução/suspensão de dose de PEGIFN⁴. Do grupo em questão, 65 (29%)

pacientes necessitaram de terapia medicamentosa de suporte, sendo que 24 pacientes necessitaram fazer uso de eritropoetina, 26 de filgrastima e 15 de ambos os medicamentos.

Já 80 pacientes necessitaram uma intervenção não-medicamentosa (que seria a redução dose de PEGIFN ou RBV de forma temporária ou até mesmo permanente) sendo que 44 pacientes necessitaram reduzir a dose de PEGIFN, conforme tabela 3, e 36 necessitaram reduzir a dose de RBV, conforme tabela 4. A intervenção não-medicamentosa se faz presente em aproximadamente 30% dos casos⁶, o que foi observado neste estudo, totalizando 35, 7% dos casos nos quais ocorreu esse tipo de intervenção.

Tabela 3. Redução de dose de PEGIFN

Quantidade reduzida	Número de pacientes (%) n=44
25% da dose de PEGIFN	21 (47,7%)
50% da dose de PEGIFN	12 (27,3%)
PEGIFN suspenso por 1 ou 2 semanas	11 (25%)

Tabela 4. Redução de dose de RBV

Quantidade reduzida	Número de pacientes (%) n=36
25% da dose de RBV	18 (50%)
50% da dose de RBV	10 (27,8%)
75% da dose de RBV	2 (5,5%)
RBV suspenso	6 (16,7%)

Quando a RAM apresentada é muito intensa prejudicando em demasia a qualidade de vida do indivíduo, o tratamento deve ser descontinuado¹⁹, como ocorreu em 33 casos do conjunto pesquisado. Isso representa 14,7% dos casos, que está de acordo com o encontrado na literatura que diz que de 10% a 14% dos casos necessitam de descontinuidade do tratamento¹⁹. O óbito é considerado um evento adverso do tratamento e, dentro do conjunto de pesquisa, sete pessoas faleceram como resultado de complicações do tratamento.

Dos 224 sujeitos que iniciaram o tratamento, apenas 122 (54,5%) conseguiram terminá-lo. Após o término do tratamento, o paciente deve realizar o exame qualitativo de PCR novamente para verificar se a RVF foi atingida. A RVF foi atingida por apenas 98 indivíduos, os demais 24 continuaram com o VHC detectável. Após 24 semanas faz-se novamente o exame qualitativo de PCR, no qual 49 indivíduos demonstraram resultado detectável e 49 demonstraram resultado indetectável, caracterizando a RVS. Portanto, apenas 21,9% dos pacientes conseguiram alcançar a cura da hepatite C.

Sabe-se que a cirrose é um complicador no tratamento para hepatite C e acaba diminuindo a chance de obtenção de RVS¹¹. Estudos demonstraram, baixos resultados de RVS. Em um estudo, 34,9% dos pacientes cirróticos submetidos a tratamento obtiveram RVS¹⁰. Já outra pesquisa demonstrou que além da cirrose, o genótipo também causa grande impacto na obtenção da RVS. Apenas 33% dos pacientes cirróticos com genótipo 1 obtiveram RVS contra 57,5% de pacientes cirróticos com genótipo não-1¹².

Os eventos adversos do tratamento e sua complexidade, já que envolve um medicamento de uso oral diário e um medicamento injetável semanal, levam a uma queda de adesão do paciente¹⁹. Assim, a chance de solução do problema

de saúde e melhora do quadro clínico poderá não ser alcançada. Por isso, o serviço de farmácia é essencial nesse âmbito. Um farmacêutico que oriente sobre possíveis reações adversas, alertando o paciente do que pode ocorrer, e que ao mesmo tempo demonstre que existem intervenções medicamentosas e não-medicamentosas que possam minimizar esses desconfortos, ou torná-los suportáveis, é muito importante. Então, a atenção farmacêutica no tratamento é de grande valia, pois o farmacêutico escuta as queixas e os temores dos pacientes, orienta e dá apoio psicológico ao mesmo, criando um vínculo com o indivíduo que o estimula a continuar. A criação de mais centros de referência no país é muito importante para ampliar a possibilidade de adesão do paciente, conseqüentemente, as suas chances de cura e otimizar a utilização dos recursos públicos investidos no SUS.

O CAMMI-HNSC se preocupa com a satisfação dos usuários do SUS que utilizam os seus serviços e em pesquisa realizada receberam escore de $3,69 \pm 0,70$, sendo classificado como “bom” a “excelente”, o que condiz com o fato de que apenas sete pessoas desistiram do tratamento de forma voluntária. O escore obtido na pesquisa é semelhante a estudos desenvolvidos nos Estados Unidos e Portugal, utilizando o mesmo questionário, e superiores à pesquisa desenvolvida no Brasil²¹.

4.CONCLUSÃO

Os pacientes do estudo são na sua maioria homens, sendo a via de transmissão mais relatada a transfusão sanguínea. A coinfeção HIV/HCV não atingiu muitos indivíduos do estudo. O uso de álcool era comum na vida da maior parte dos pacientes antes da descoberta do VHC e, em poucos casos, permaneceu após o diagnóstico. Terapias de suporte com filgrastima e eritropoetina se fizeram necessárias em praticamente um terço dos pacientes. Em relação aos desfechos, uma minoria conseguiu obter o sucesso no tratamento e o principal motivo de evasão do tratamento foi a suspensão por PCR.

Demonstrou-se que a RVS de pacientes cirróticos é inferior ao observado em ensaios clínicos e que há grande dificuldade de atingir-se RVP, sendo realmente a cirrose um complicador na cura da Hepatite C.

REFERÊNCIAS

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989, 244(4902):359-62.
2. Bokharaei Salim F, Keyvani H, Amiri A *et al.* Distribution of different hepatitis C vírus genotypes in patients with hepatitis C vírus infection. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(16): 2005-2009.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico Hepatites virais. Ano II, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50073/boletim_hepatites2011_pdf_64874.pdf. Acessado em: 05 de Maio de 2013, às 15h
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_hepatite_c_2011_retificado.pdf. Acessado em: 05 de Maio 2013, às 15h30min.
5. Martins T, Narciso-schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2011, 57(1): 107-112.

6. Sociedade Brasileira de Infectologia. I Consenso da Sociedade Brasileira de infectologia para manuseio e terapia da hepatite C. Sociedade Brasileira de Infectologia. São Paulo, 2008.
7. Iida VH, Silva TJA, Silva ASF *et al.* Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2005, 41(1): 29-36.
8. Lawson A, Hagan S, Rye K *et al.* The natural history of hepatitis C with severe hepatic fibrosis. *Journal of Hepatology*, 2007, 47:7-45.
9. Focaccia, R. *Tratado de hepatites virais*, 2ª edição. São Paulo, Atheneu, 2007.
10. Kim KH, Jang BK, Chung WJ *et al.* Peginterferon alpha and ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *The Korean Journal of Hepatology*, 2011, 17(3):220-225.
11. Asselah T, Estrabaud E, Bieche I *et al.* Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver International*, 2010, 30(9):1259-1269.

12. Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK *et al.* Efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology*, 2010, 51(2):388-397.

13. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG *et al.* Peginterferon alfa 2 a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343(23):1673- 1680.

14. Corrêa S, Borges PK. O. Hepatite C: Aspectos epidemiológicos e clínicos de uma doença silenciosa. *Interbio*, 2008, 2(1):29-34.

15. Soriano V, Vispo E, Labarga P *et al.* Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Research*, 2010, 85(1):303–315.

16. Antonello VS, Tovo CV, Klieman DA *et al.* Evaluation of APRI score in liver disease following the introduction of antiretroviral therapy in HIV and HCV coinfecting versus HIV monoinfected patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2010, 43(6):678-681.

17. Campollo RO. Hepatitis C virus infection and alcohol. *Revista de Gastroenterologia Mexicana*, 2002, 67(2):80-83.

18. Schiff, E. The alcoholic patient with hepatitis C virus infection. *American Journal of Medicine*. 1999, 107(6b):95-99.

19. Blatt CR, Rosa JA, Sander G *et al.* Tratamento da hepatite C e qualidade de vida. *Revista Brasileira de Farmácia*.2009, 90(1):19-26.

20. Collantes RS, Younossi ZM. The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. *Journal of Clinical Gastroenterology*.2005, 39(1):9-13.

21. Pandolfo F. Avaliação da Satisfação dos Usuários de Serviços Farmacêuticos Destinados a Portadores de Hepatite C. 2011. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia). Faculdade de Farmácia, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul.

ANEXO A: Termo de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/GHC



HOSPITAL S. CONCEIÇÃO S.A.
R. Francisco Erasm 100
CEP 91300-000 - Porto Alegre - RS
Fone: 51 331 2000
CNPJ: 08.097.188/0001-00

HOSPITAL SAGRADA FAMÍLIA
Unidade Hospitalar Administrativa
Zona de Condição (Z.C.)

HOSPITAL UNIBO REINFOR S.A.
R. Domingos Ribeiro, 30
CEP 91295-700 - Porto Alegre - RS
Fone: 51 331 4144
CNPJ: 08.367.042/0001-71

HOSPITAL FEMINA S.A.
R. Rio de Janeiro, 10
CEP 91440-001 - Porto Alegre - RS
Fone: 51 331 4144
CNPJ: 08.367.042/0001-71



Vinculados ao Ministério da Saúde - Doc 460.07 00 24490

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em 04 de outubro de 2013, reavaliou o seguinte projeto de pesquisa:

Projeto: 13-171

Versão do Projeto:

Versão do TCLE:

Pesquisadores:

DENISE BUENO

CAMILA AGUILAR DELGADO

ALBERI ADOLFO FELTRIN

Título: Perfil de pacientes com cirrose relacionada à hepatite C crônica submetidos a tratamento com interferon peguilado e Cribavirina: resultados de um centro de referência do sul do país.

Documentação: Aprovada

Aspectos Metodológicos: Adequados

Aspectos Éticos: Adequados

Parecer final: Este projeto de pesquisa, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (se aplicável), por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de APROVADO neste CEP.

Daniel Demétrio Faustina da Silva
Coordenador-geral do CEP-GHC

Porto Alegre, 10 de outubro de 2013.

ANEXO B: Critérios para o envio do manuscrito para a revista

Formatação obrigatória:

- Papel A4 (210 x 297mm);
- Margens de 2,5cm em cada um dos lados;
- Letra Arial 12;
- Espaçamento duplo em todo o arquivo;
- As tabelas e quadros devem estar inseridos no texto, numerados consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citados no texto e não utilizar traços internos horizontais ou verticais;
- As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou título;
- Notas de rodapé: deverão ser indicadas por asteriscos, iniciadas a cada página e restritas ao mínimo indispensável;
- Figuras (compreende os desenhos, gráficos, fotos etc.) devem ser desenhadas, elaboradas e/ou fotografadas por profissionais, em preto e branco. Em caso de uso de fotos os sujeitos não podem ser identificados ou então possuir permissão, por escrito, para fins de divulgação científica. Devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução em 7,2cm (largura da coluna do texto) ou 15cm (largura da página). Para ilustrações extraídas de outros trabalhos, previamente publicados, os autores devem providenciar permissão, por escrito, para a reprodução das mesmas. Essas autorizações devem acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Serão aceitas desde que não

repetam dados contidos em tabelas. Nas legendas das figuras, os símbolos, flechas, números, letras e outros sinais devem ser identificados e seu significado esclarecido. As abreviações não padronizadas devem ser explicadas em notas de rodapé, utilizando símbolos, como *, #;

- Numerar as referências de forma consecutiva, de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto (estilo Vancouver). Identifica-las no texto por números arábicos e sobrescrito, sem menção dos autores. Quando se tratar de citação sequencial, separe os números por traço (ex.: 1-2); quando intercalados use vírgula (ex.: 1,5,7). Devem ser listados apenas os três primeiros autores: os outros devem ser indicados pelo termo “et al”.

O formato das referências, usando abreviações de acordo com o Index Medicus é o seguinte:

Periódicos: Último nome(s), seguido das iniciais para os três primeiros autores. Os autores devem ser separados por vírgula. Título do artigo. Nome do Periódico (em itálico), Ano, Volume(Fascículo): Número das páginas.

Exemplo: Silva LC, Paludetti LA, Cirilo O. Erro de Medicamentos em Hospitais da Grande São Paulo. *Revista SBRAFH*, 2003, 1(1):303-309.

Livros: Último nome(s), iniciais dos primeiros três autores. Título do livro (em itálico), edição. Cidade, editora, ano: páginas ou último nome(s)

Capítulo de Livros: Último nome(s), iniciais dos primeiros três autores. Nome do capítulo. “In”: Nome do Editor (ed), Título do livro (em itálico), edição. Cidade, editora, ano: páginas.

Internet: Proceder como no caso de periódicos ou capítulo de livros, o que for mais adequado. Ao final da referência adicionar “disponível em (citar o endereço completo), data e horário de consulta.

Tabela 1. Formatação obrigatória de cada tipo de artigo:

	Artigo Original	Artigo de Revisão	Editorial	Relato de Caso	Comunicação Breve	Temas Atuais	Resenha	Carta ao editor
Nº Max autores	10	6	2	6	8	8	4	1
Título (caracteres incluindo espaços)	100	100	80	80	80	80	80	80
Resumo (nº máx. de palavras)	250	250	---	250	250	250	250	---
Corpo do Texto (Nº máx. de palavras, incluindo referências)	5000	6500	1000	1500	1500	1500	1500	1000
Nº máx. de referências	25	50	5	10	10	10	10	5
Nº máx. de tabelas + figuras	8	6	1	4	4	4	4	1

Observação: O título, resumo e descritores devem ser apresentados em português, inglês e espanhol, independente do idioma do artigo.

Corpo do Texto:

Título: Recomenda-se que o título seja breve e inclua apenas os dados imprescindíveis, evitando-se que sejam muito longos, com dados dispersos e de valor não representativo. Palavras ambíguas, jargões e abreviaturas devem ser evitadas. Um bom título torna fácil entender sobre o que é o manuscrito e ajuda a catalogar e classifica-lo com precisão;

Autores: O sistema de submissão *online* manuscrito irá registrar o nome, instituição e informações de contato de cada autor, quando um manuscrito é submetido. Todas essas informações **devem ser omitidas** do texto apresentado integralmente, a fim de manter a confidencialidade dos autores durante a revisão pelos pares. Apenas aqueles que participaram diretamente da pesquisa ou da elaboração do artigo e, portanto, em condições de assumir responsabilidade

pública pelo seu conteúdo, podem ser listadas como autores. Inclusão de outras pessoas como autores, por amizade, reconhecimento, ou outra motivação não científica, é uma violação da ética.

Resumo: Todo artigo original ou revisão deve ser acompanhado por um resumo estruturado nas seguintes seções: (a) Objetivos, (b) Métodos, (c) resultados e (d) Conclusões. Deverão ser encaminhados resumo em português, espanhol e inglês.

Outros tipos de manuscritos devem ser acompanhados de um resumo não estruturado, também nas três línguas. O resumo não deve incluir todas as informações ou conclusões que não aparecem no texto principal. Ele deve ser escrito na terceira pessoa e não devem conter notas ou referências bibliográficas. O resumo deve permitir aos leitores determinar a relevância do artigo e decidir se querem ou não estão interessados em ler o texto inteiro. O resumo é muito importante, pois é a única parte do artigo, além do título, que aparece nos diferentes bancos de dados. É o “cartão de visitas” para o seu artigo.

Descritores: deverão ser apresentados de 3 a 6 descritores que auxiliarão na indexação dos artigos, nos respectivos idiomas (português, inglês e espanhol). Para determinação dos descritores consultar o *site* <http://decs.bvs.br/> ou MESH - Medical Subject Headings <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>. Caso não encontre descritor correspondente, defina palavras-chave.

Abreviaturas: Utilize somente abreviações padronizadas internacionalmente;

Depoimentos de sujeitos: Depoimentos dos sujeitos deverão ser apresentados em itálico, letra Arial, tamanho 10, na sequência do texto. Ex.: *a sociedade está cada vez mais violenta* (sujeito 1).

Referências: Sugere-se incluir as referências estritamente pertinentes à problemática abordada e evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação. Recomenda-se incluir contribuições sobre o tema do manuscrito já publicadas na RBFHSS e na Revista Farmácia Hospitalar, publicação da Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

Em todos os manuscritos deverão ser destacadas as contribuições para o avanço do conhecimento na área da farmácia hospitalar e demais serviços de saúde.

APÊNDICE A: Ficha de coleta de dados

Ficha nº interno _____

1. DADOS DO PACIENTE

- a) Sexo 1()M 2()F
- b) Idade _____
- c) Cidade 1() Poa 2() Região Metropolitana

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

- a) Via de contaminação: 1() Transfusão de sangue 2() Drogas injetáveis
3() Outros
- b) Primeiro tratamento para hepatite C 1() Sim 2() Não
- c) Faz uso de bebidas alcoólicas 1() Sim 2() Não
- d) Com que frequência 1() Diariamente 2() Socialmente 9() Nenhum
- e) Fez uso de bebidas alcoólicas no passado 1() Sim 2() Não
- f) Com que frequência 1() Diariamente 2() Socialmente 9() Nenhum

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

- a) PCR qualitativo 48ª semana 1() + 2() –
- b) PCR qualitativo 72ª semana 1() + 2() –

4. REGISTRO DOS EXAMES LABORATORIAIS

- a) Biópsia _____
- b) Genótipo 1() 1 2() 2 3() 3

5. REAÇÕES ADVERSAS (RAM)

- a) Quais reações adversas foram apresentadas _____
- b) Fim do tratamento 1() Suspensão por PCR 2() Suspensão por RAM
3() Desistência voluntária 4() Término do tratamento 5() Óbito
- c) Terapia de suporte 1() Nenhuma 2() Eritropoetina 3() Filgrastima
4() Ambas
- d) Redução da dose de PEGINF 1() Sim 2() Não

- e) Quantidade reduzida de PEGINF 1()25% 2()50% 3() suspensa por 1 ou 2 semanas
- f) Redução da dose de RBV 1()Sim 2()Não
- g) Quantidade reduzida de RBV 1 ()1 comprimido 2()2 comprimidos 3()3 comprimidos 4() 4 comprimidos ou mais