

Seguimento farmacoterapêutico dos pacientes em tratamento da hepatite C crônica

Pharmacotherapeutic follow-up of patients treated for chronic hepatitis C

Junior André da Rosa^I

Carine Raquel Blatt^{II}

Noemia Liege Maria da Cunha Bernardo^{III}

Rochele Silva^{IV}

Magali Chaves Luiz^V

Adriano Luiz Vicente^{VI}

Mareni Rocha Farias^{VII}

^I Msc, Programa de Pós-Graduação em Farmácia-UFSC, Farmacêutico do Hospital Universitário de Pelotas.

^{II} Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Farmácia-UFSC, Farmacêutica, Professora do curso de Farmácia e Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina.

^{III} Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Farmácia-UFSC, Farmacêutica, Professora do curso de Farmácia da Universidade do Vale de Itajaí.

^{IV} Enfermeira do Hospital Nereu Ramos, Florianópolis, SC.

^V Médica Infectologista do Hospital Nereu Ramos, Florianópolis, SC.

^{VI} Médico Infectologista do Hospital Nereu Ramos, Florianópolis, SC.

^{VII} Dra., Orientadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia-UFSC, Farmacêutica, Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas.

RESUMO - A hepatite C é um problema de saúde pública mundial. Atualmente o principal tratamento é o uso de peguinterferon alfa 2a ou 2b associado à ribavirina. Porém, a realização deste está associada à presença de efeitos adversos que quando mais severos podem levar a redução da dose dos medicamentos e até a suspensão do tratamento. Este artigo apresenta o seguimento farmacoterapêutico e a detecção de Problemas Relacionados ao Medicamento de 44 pacientes em tratamento com peguinterferon alfa 2a ou 2b e ribavirina no Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos em Florianópolis - SC, entre março e dezembro de 2008. Foram encontrados 55 Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM), relacionados à segurança devido ao aparecimento de reações adversas (34), relacionadas à necessidade de um tratamento adicional (17) e relacionado à utilização de uma dosagem inferior à terapêutica (4). Estes levaram à realização de intervenções que foram efetuadas pelo farmacêutico ou pela equipe de saúde. O seguimento farmacoterapêutico apresenta-se como uma ferramenta para a detecção, prevenção, minimização ou resolução dos problemas relacionados ao uso de medicamentos durante o tratamento da hepatite C crônica. Oportunidades para melhorar o tratamento podem ser entendidas como oportunidades para aumentar a efetividade do tratamento da Hepatite C.

Palavras-chave: Hepatite C. Interferon alfa. Efeitos adversos. Seguintos.

ABSTRACT - *Infection by hepatitis C virus (HCV) is one of the greatest public health problems worldwide. A combination of weekly peginterferon alpha 2a or 2b and daily ribavirin represents the standard of care for treatment. Adverse events have been reported at a consistently higher frequency with combination treatment and could be responsible for subsequent dose reductions or treatment discontinuation. This study shows the pharmacotherapeutic follow-up and complications of 44 patients treated with peginterferon alpha 2a or 2b and ribavirin in "Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis" of the "Hospital Nereu Ramos" in "Florianópolis-SC" from March 2008 to December 2008. There were 51 patients that reported Drug Related Problems (DRP). Accordingly, 34 patients reported adverse effects, 17 patients reported using additional medicines and 4 patients had a low therapeutic dose. These led to interventions that were made by the pharmacist or the health care team. Pharmaceutical care could represent a tool for the detection, prevention, minimization and resolution of medication-related problems. Thus, optimizing therapy represents an opportunity to improve the treatment efficacy of chronic hepatitis C infections.*

Keywords: *Hepatitis C. Interferon alpha 2a or 2b. Adverse effects. Follow-up studies.*

INTRODUÇÃO

Os fármacos utilizados atualmente para o tratamento da hepatite C crônica são o interferon alfa 2a ou 2b e o peguinterferon alfa 2a ou 2b, ambos associados à ribavirina. O objetivo do tratamento é a obtenção da resposta viral sustentada (RVS), caracterizada pela manutenção da negatificação do vírus da hepatite C (VHC) seis meses após o término do tratamento (STRAUSS, 2001). No Brasil, o tratamento é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), a solicitação é individual, de acordo com protocolo clínico (BRASIL, 2002). Este tratamento é oneroso em função do alto custo dos medicamentos e da ocorrência de vários efeitos adversos.

Os principais efeitos adversos relacionados à terapia são: falsa gripe, supressão da medula óssea, anemia hemolítica e efeitos cognitivos e emocionais. Essas reações exigem manejo com ajustes de doses, tratamento de sintomatologia e uso de estratégias de prevenção, como por exemplo, o uso de antidepressivos, de fatores de crescimento hematopoiéticos e de medidas não-farmacológicas (SMITH *et al.*, 2007).

Os sintomas associados à infecção pelo vírus da hepatite C bem como os efeitos adversos do tratamento têm um impacto direto na qualidade de vida dos pacientes e dos seus familiares pelo aumento do estresse durante a fase de diagnóstico e tratamento (BLATT *et al.*, 2009; VIGANI, 2007). Por tratar-se de uma doença crônica, a hepatite C demanda adaptação a necessidades especiais, tanto por parte do paciente como por parte dos seus familiares, pois é necessário desenvolver estratégias para enfrentar os sintomas e as limitações físicas e psíquicas no contexto saúde-doença (KRAUS *et al.*, 2000). O controle dos efeitos adversos envolve intervenções médicas e não-médicas e, em algumas vezes, pode necessitar da redução das doses de interferon e /ou de ribavirina (VIGANI, 2007).

Em patologias crônicas, para que a eficácia do tratamento não seja comprometida pela desistência do paciente durante o processo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta a importância da criação de atividades que visem a estabelecer um elo entre o paciente e a equipe multiprofissional de saúde: médicos, enfermeiros e farmacêuticos (WHO, 2007). Nessa perspectiva, o seguimento farmacoterapêutico tem por objetivo garantir que os resultados desejados sejam alcançados e contribuir para que os pacientes obtenham o máximo benefício na utilização dos medicamentos, bem como para a melhoria de sua qualidade de vida (BRASIL, 2007).

A Portaria SVS/MS nº 34/2007, que dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C, recomenda a criação de Centros de Referência para racionalizar a dispensação dos medicamentos, acompanhar o uso e avaliar os resultados obtidos. Além de realizar a avaliação clínica dos pacientes por médicos especialistas, nesses locais também pode ocorrer administração de medicamentos de forma compartilhada, otimizando sua utilização (BRASIL, 2007). Contudo, ainda são poucos os locais no Brasil que contam com este tipo de estrutura.

O Hospital Nereu Ramos (HNR) é um hospital público de médio porte, com 147 leitos, de referência estadual em doenças infecciosas e parasitárias. Neste hospital foi criado um Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (PAMMI), que é um Centro de Referência para o tratamento da hepatite C na grande Florianópolis e está inserido no organograma do hospital como um serviço especializado do ambulatório, com capacidade para atender 125 pacientes por semana. Neste local, os pacientes retiram mensalmente a ribavirina e realizam semanalmente a aplicação do peguinterferon alfa 2a ou 2b, são avaliados clinicamente no primeiro dia de tratamento e têm suas intercorrências, durante o tratamento, atendidas pelo médico do Pólo.

A área física disponível para o atendimento no ambulatório do HNR é composta por três salas: uma sala de espera, uma sala de administração de medicamentos e um consultório. A equipe responsável pelo atendimento é composta de um enfermeiro, dois médicos infectologistas, um médico psiquiatra e dois técnicos de enfermagem.

Os medicamentos são fornecidos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, por meio da Diretoria de Assistência Farmacêutica, no âmbito do CEAF ou via ação judicial.

Em março de 2008, um farmacêutico passou a integrar a equipe do PAMMI/HNR e deu início ao processo de seguimento farmacoterapêutico aos pacientes em tratamento da hepatite C crônica, estabelecendo o fluxo de atendimento e os formulários de acompanhamento, juntamente com os demais profissionais da equipe.

O objetivo deste artigo é apresentar os resultados iniciais da implantação do seguimento farmacoterapêutico e detecção de Problemas Relacionados ao Medicamento em pacientes em tratamento da hepatite C crônica no Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos, em Florianópolis, SC.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo seccional prospectivo com os pacientes em tratamento para a hepatite C crônica no PAMMI do HNR, em Florianópolis, SC, no período de março a dezembro de 2008.

A detecção dos Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) foi realizada através do método PWDT (*Pharmacist's Workup of Drug Therapy*), desenvolvido por CIPOLLE *et al.* (2004). De acordo com essa metodologia, os Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) podem ser classificados em sete tipos e agrupados em quatro categorias (necessidade, eficácia, segurança e adesão), como pode ser visualizado no Quadro 1.

Quadro 1. Categoria e tipos de PRM segundo o método PWDT (Adaptado de Hepler & Strand, 1990)

Categoria	Tipo de PRM
Necessidade	1 Necessidade de tratamento adicional
	2 Tratamento desnecessário
Eficácia	3 Medicamento inadequado
	4 Dose inferior à necessária
Segurança	5 Dose superior à necessária
	6 Reação adversa ao tratamento
Adesão	7 Adesão inapropriada ao tratamento

Foram incluídos no estudo os pacientes acima de 18 anos atendidos por meio do CEAF ou ação judicial que iniciaram o tratamento para hepatite C crônica no PAMMI/HNR. Os pacientes foram convidados a participar do seguimento farmacoterapêutico, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido. No caso dos pacientes que não concordaram em participar, as intervenções foram executadas, registradas nos prontuários, mas não analisadas neste trabalho.

Antes de iniciar o tratamento o paciente realizava uma interconsulta com o farmacêutico e a enfermeira. Nesta consulta eram coletados os dados pessoais e clínicos do paciente, bem como repassadas informações quanto a importância, cuidados durante o tratamento e principais efeitos adversos. Semanalmente o paciente retornava ao pólo para fazer a aplicação do peguinterferon alfa 2a ou 2b. Antes da aplicação do medicamento o paciente era questionado sobre a presença de alguns efeitos adversos apresentados durante o intervalo da última aplicação. Os efeitos adversos eram registrados. E dependendo da gravidade do mesmo eram realizadas intervenções.

As intervenções eram realizadas pela equipe, registradas no prontuário e classificadas em: encaminhamento para outro profissional, uso de fatores de crescimento e redução de dose. Como resultado da intervenção foi verificado a resolução do problema ou a evolução para a interrupção do tratamento.

Para a mensuração das características dos pacientes e dos PRM, foram utilizadas duas fichas: uma de monitoramento semanal dos efeitos adversos e uma de seguimento farmacoterapêutico, ambas incluídas nos prontuários dos pacientes. A primeira ficha era preenchida semanalmente durante a aplicação do medicamento e a segunda ficha era preenchida mensalmente. Os pacientes foram orientados a sempre trazer os exames realizados. Os dados da resposta viral precoce ao tratamento foram obtidos dos exames de monitoramento do tratamento.

Outras variáveis coletadas foram: sexo, idade, genótipo, carga viral, presença de cirrose, coinfeção com HIV e a forma de acesso aos medicamentos.

A partir das biópsias os pacientes foram classificados em dois grupos: não-cirróticos e cirróticos. Para cirrose foram considerados os escores de fibrose grau 4 (F4) na classificação de Metavir e laudos conclusivos de cirrose pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia.

A carga viral foi classificada segundo VIEIRA & *et al.* (2007) em: baixa (< 600.000 UI/ml), intermediária (\geq 600.000 UI/ml e \leq 800.000 UI/ml) e alta (> 800.000 UI/ml). A Resposta Viral Precoce (RVP) é determinada na 12^a semana de tratamento e traduz-se pela indetectabilidade ou redução de 2 log (100 vezes) do RNA-VHC em relação ao nível pré-tratamento (BRASIL, 2007).

Os dados foram digitados em sistema informatizado Microsoft Excel®, versão 2003. As análises foram realizadas por meio do cálculo de médias e proporções. Para a associação entre os fatores preditores e a resposta viral precoce utilizou-se o pacote estatístico **Epi Info for Windows (versão 3.5.1)**, sendo aceito $P < 0.05$ como estatisticamente significativo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina pelo parecer nº 167/2008.

RESULTADOS

Inicialmente 55 estavam em acompanhamento, contudo, 11 recusaram-se a assinar o termo de consentimento e por isso a amostra foi composta por 44 pacientes. Os dados relacionados ao sexo, idade e a clínica são apresentados na Tabela 1. A maioria dos pacientes situava-se na faixa etária de 40 a 60 anos, eram homens em sua maioria, com genótipo 1, apresentava carga viral alta, 25% cirrose, 20% co-infectado HCV-HIV. Mais de 90% dos pacientes teve acesso ao tratamento via CEAF, e cerca de 70% estavam realizando o primeiro tratamento.

Dos 44 pacientes, 33 obtiveram RVP, que é considerada um preditor de resposta viral sustentada. Foi verificada através da razão de prevalência a associação entre as variáveis preditoras: sexo, idade, genótipo, retratamento, cirrose e co-infecção com HIV e a presença de RVP. Apenas cirrose apresentou significância estatística.

Conforme descrito na Tabela 2 foram encontrados durante o período de acompanhamento 55 PRM, classificados em necessidade (17), eficácia (4) e segurança (34). Um maior percentual (78%) estava relacionado ao PRM de segurança devido ao aparecimento de reações adversas relacionadas ao tratamento. A necessidade de um tratamento adicional foi verificada em 39%. O PRM de eficácia estava relacionado à utilização de uma dosagem inferior à terapêutica (11%).

Estes PRM ao serem identificados pelo farmacêutico levaram a realização de intervenções para tentar minimizar o dano ao paciente e melhorar a qualidade de vida. Essas intervenções foram classificadas em encaminhamento (n=22), uso de fatores de crescimento (n=17), redução de dose (n=6) ou suspensão do tratamento (n=5) e são apresentadas na Tabela 3.

Apesar do acompanhamento do médico infectologista alguns efeitos adversos são tão pronunciados que requerem o atendimento de outros especialistas. A falta de apetite e a perda de peso, mais pronunciada no início do tratamento, geraram a necessidade de encaminhamento de cinco pacientes para o nutricionista. Essas intervenções foram consideradas efetivas, pois os pacientes relataram melhora na alimentação e seguimento das recomendações nutricionais, muitas vezes mudando os hábitos alimentares por completo.

Tabela 1. Características demográficas, laboratoriais e histológicas dos pacientes acompanhados no PAMMI/HNR no período de março a setembro 2008 (N=44)

Variável	N (%)
Sexo	
Masculino	30 (68)
Idade	
≥ 40 anos	38 (86)
Genótipo	
1	37 (85)
Diferente de 1	07 (15)
Carga Viral (UI/ml)	
Alta	27 (61)
Intermediária	01 (02)
Baixa	16 (27)
Co-infecção VHC-HIV	09 (20)
Cirrose	
Sim	11 (25)
Primeiro tratamento	31 (70)
Acesso	
CEAF*	40 (91)
Ação Judicial	04 (09)

*Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

Insônia, ansiedade e depressão foram responsáveis pelo encaminhamento de sete pacientes ao psiquiatra. Apenas um teve seu tratamento suspenso por complicações psiquiátricas intensas.

Xerostomia, prurido e alopecia foram as principais queixas responsáveis pelo encaminhamento de dez pacientes ao dermatologista. Destes, cinco foram tratados e o problema foi resolvido, em cinco, os efeitos adversos na pele persistiram ao longo do acompanhamento, mas não foram motivos para a suspensão do mesmo.

A neutropenia associada com o uso de peguinterferon e a anemia associada com uso da ribavirina podem ser bastante severas e ocasionar a necessidade de uso de fatores de crescimento. No grupo estudado 11 pacientes precisaram fazer uso de eritropoetina 10.000 UI/ml, sendo que quatro

Tabela 2. Frequência e tipos de PRM identificados durante o seguimento farmacoterapêutico dos pacientes em tratamento do HCV acompanhados no PAMMI/HNR no período de março a setembro 2008 (N=44).

PRM	Tipo	N (%)
Categoria		
Necessidade	1	17 (39)
Eficácia	4	04 (11)
Segurança	6	34 (78)

Tabela 3. Tipos e frequências das intervenções ocorridas e registradas durante o seguimento farmacoterapêutico dos pacientes em tratamento do HCV no PAMMI/HNR no período de março a setembro 2008 (N=44)

Intervenção	N
Encaminhamento a outra especialidade	
Nutricionista	5
Psiquiatra	7
Dermatologista	10
Uso de fatores de Crescimento	
Eritropoetina 10000 UI/ml	11
Filgrastima 300 mcg	6
Redução de dose	
Peginterferon alfa 2a ou 2b	2
Ribavirina	5

também necessitaram de redução da dose de ribavirina. Entre os 11 pacientes que usaram eritropoetina, dez completaram o tratamento.

Seis pacientes precisaram utilizar filgrastima 300mcg, sendo que um também necessitou de redução da dose de peginterferon alfa. Quatro pacientes que utilizaram filgrastima completaram o tratamento.

Entre os cinco pacientes que tiveram redução da dose de ribavirina, dois completaram o tratamento. Ao todo cinco pacientes precisaram suspender o tratamento devido aos efeitos adversos severos, um devido a sintomas psiquiátricos acentuados, dois devido a anormalidades sanguíneas, dois devido a evolução para hepatocarcinoma, sendo que um destes apresentou previamente anemia e plaquetopenia.

DISCUSSÃO

O perfil de sexo e idade dos pacientes tratados no PAMMI/HNR é semelhante ao dos pacientes de outros estudos que avaliaram a eficácia do interferon alfa 2a ou 2b no país, como em Minas Gerais (SOUZA *et al.*, 2004), Paraná (ACRAS *et al.*, 2004) e Rio Grande do Sul (ALVES *et al.*, 2003). Os dados encontrados condizem com as características dos pacientes notificados no período de 2002 a 2004 em Santa Catarina (n=1667) e Florianópolis (n=348) (GONÇALVES *et al.*, 2008).

Os dados obtidos chamaram a atenção para a elevada frequência (85%) de infecção pelo genótipo 1, assim como outros trabalhos nacionais (MOURÃO *et al.*, 2008; PERONE *et al.*, 2008). Pacientes infectados pelo genótipo 1 apresentam maior resistência ao tratamento antiviral, são tratados por 48 semanas com peginterferon alfa 2a ou 2b, em aplicações

subcutâneas semanais, associado à ribavirina em doses diárias por via oral. Os portadores de vírus de genótipos 2 e 3 são, em geral, tratados por 24 semanas com interferon alfa 2a ou 2b, por via subcutânea, três vezes por semana, associado a doses diárias de ribavirina (BRASIL, 2007).

A presença de pacientes com genótipo diferente de 1 pode ser explicada pela alteração do Protocolo Clínico em setembro de 2007, que permitiu retratar com peginterferon alfa 2a ou 2b os pacientes que foram considerados não respondedores a tratamento prévio (BRASIL, 2007).

A coinfeção VHC-HIV foi de 20%, e esse valor se explica pela relação direta com a população estudada, uma vez que este hospital é referência para hepatite C e HIV/AIDS. Os pacientes coinfectados pelos vírus VHC-HIV têm taxa mais rápida de progressão do dano hepático, resultando em ocorrência mais freqüente de cirrose e hepatocarcinoma. Além disso, a RVS em pacientes coinfectados VHC-HIV é inferior em comparação com a resposta em pacientes com VHC mono infectados (SINGAL & ANAND, 2009).

Dos 44 pacientes acompanhados no PAMMI/HNR, 33 (75%) obtiveram RVP, que é considerada um preditor de RVS. A ausência dessa resposta tem um valor preditivo negativo de 97% (ARAÚJO *et al.*, 2007). Estudos recomendam a suspensão do tratamento, tanto para pacientes mono infectados como coinfectados, se a RVP não for alcançada (SORIANO *et al.*, 2006; FERRENCI *et al.*, 2005).

Contrariando as recomendações do protocolo brasileiro (BRASIL, 2007), seis dos onze pacientes que não obtiveram RVP continuaram realizando o tratamento por recomendação de seus médicos, pois estes os consideraram respondedores lentos.

Vários fatores podem influenciar a resposta da terapia com peginterferon alfa 2a ou 2b e ribavirina. Esses fatores estão relacionados à terapêutica, como tipo de terapia, dose, duração e adesão. Fatores virais, como genótipo, carga viral antes do tratamento, cepas resistentes do VHC, presença de cirrose. Características dos pacientes como idade avançada, sexo masculino, coinfeção VHC-HIV ou coinfeção VHC-HBV (POL & BOURLIERE, 2006).

Alguns fatores foram comparados entre o grupo de pacientes acompanhados que obteve RVP e aqueles que não obtiveram. Apenas cirrose teve significância estatística ($p < 0,05$). Os outros fatores podem não ter sido encontrados associações significativas devido ao pequeno número de indivíduos monitorados.

As características dos pacientes: maior número de indivíduos masculinos, com idade superior a 40 anos, genótipo 1, carga viral alta, presença de coinfeção VHC-HIV e cirrose são preditores de taxas de RVS inferiores àqueles pacientes que não possuem estas características (FRIED *et al.*, 2002).

A distribuição de PRM por categorias demonstra que os problemas do tratamento com peguinterferon alfa 2a ou 2b e ribavirina estão relacionados, predominantemente, com a segurança devido a presença de efeitos adversos. Outros trabalhos que acompanharam pacientes em tratamento combinado de interferon alfa 2a ou 2b e ribavirina, embora usando metodologia diferente para o seguimento, também chamam a atenção para o elevado número de reações adversas ao tratamento (PEIRÓ *et al.*, 2006; ROCHA *et al.*, 2003).

É importante destacar que no grupo observado, a ocorrência de efeitos adversos gerou a necessidade de uso de outros medicamentos. Quando a administração de um novo medicamento não foi suficiente para o controle do problema relacionado a terapia da hepatite C crônica, houve a necessidade de redução da dose do peguinterferon alfa 2a ou 2b ou de ribavirina, e em alguns casos, onde a redução de dose não foi suficiente para o controle do problema de saúde ocorreu a necessidade suspensão do tratamento.

O tratamento produz síndrome semelhante à da gripe, anormalidades sanguíneas e sintomas neuropsiquiátricos que podem ser tão intensos a ponto de ser necessário diminuir as doses do peguinterferon alfa 2a ou 2b, da ribavirina ou de ambos. O autor afirma que a redução de doses do peguinterferon alfa 2a ou 2b e da ribavirina, por questões de segurança, pode comprometer a obtenção da RVS, razão pela qual essas alterações devem ser monitoradas (FRIED *et al.*, 2002).

Na tentativa de empreender medidas que resolvam ou minimizem os problemas relacionados ao medicamento, o seguimento farmacoterapêutico iniciado no PAMMI/HNR envolveu o estabelecimento de parcerias com uma equipe especializada do hospital para a avaliação e o acompanhamento de dermatologista, psiquiatra e nutricionista. Estas parcerias parecem ser importantes para a minimização ou resolução dos PRM encontrados.

Assim como no trabalho de PÉRET (2006), o tratamento combinado parece estar associado ao aparecimento de alterações dermatológicas, especialmente xerostomia, prurido e alopecia. Em cinco pacientes, apesar da persistência deste efeito adverso, foi possível finalizar o tratamento.

CASTERA *et al.* (2006) avaliaram o impacto na adesão e na RVS de pacientes em tratamento combinado para o hepatite C crônica, 39% dos pacientes desenvolveram efeitos psiquiátricos, representando assim uma importante limitação no tratamento. Levando em consideração as publicações que tratam dos efeitos adversos mais significativos do tratamento, os pacientes acompanhados no PAMMI/HNR tiveram detecção precoce destas complicações, foram encaminhados e tratados.

Parte do grupo acompanhado necessitou atendimento do serviço de nutrição, pois relatou, durante os dias de aplicação, perda de apetite e de peso corporal, outros procuraram

essa especialidade como forma de adaptação a uma alimentação mais saudável.

A neutropenia associada com o peguinterferon alfa 2a ou 2b e a anemia associada com a ribavirina são efeitos adversos mais severos e a principal causa de descontinuação do tratamento ou dose redução. Uma redução permanente ou temporária na dose de IFN ou RBV como resultado de efeito adverso é necessária em aproximadamente 30% dos pacientes. Em 10-15% dos pacientes é necessário descontinuar o tratamento (FRIED & HADZIYANNIS, 2004). Cerca de 10% a 14% dos pacientes abandonam o tratamento como resultado dos efeitos adversos (MULHALL & YOUNOSSE, 2005).

No grupo estudado, estes efeitos adversos relacionados ao sistema hematológico geraram demandas específicas, como a avaliação de médico hematologista e a necessidade de uso de eritropoetina 10.000UI/mL e de filgrastima 300mcg, recomendados pelo protocolo brasileiro (BRASIL, 2007). Mesmo com o uso destes medicamentos, em alguns casos também foi necessária ainda a redução da dose de peguinterferon e ribavirina.

Considerando que os efeitos hematológicos são os principais responsáveis pela redução de dose ou suspensão do tratamento os pacientes acompanhados, quando necessário e sob prescrição médica, recebem esses medicamentos imediatamente após encaminham suas solicitações via CEAF, evitando, sempre que possível a redução de dose ou a suspensão do tratamento.

A relação com o uso de eritropoetina e filgrastima e a RVS não é descrita na literatura, porém, esses dois medicamentos atuam como “coadjuvantes”, fazendo com que os pacientes suportem o tratamento da hepatite C crônica e diminuam o impacto deste na sua qualidade de vida.

CONCLUSÕES

Os resultados do seguimento farmacoterapêutico mostraram que o tratamento com peguinterferon alfa 2a ou 2b e ribavirina produz uma série de efeitos adversos, alguns graves, reforçando a idéia de que os medicamentos também podem causar problemas de saúde.

Alguns PRM podem ser detectados e resolvidos precocemente por meio da adoção de parâmetros de monitoramento, tais como exames laboratoriais e resposta clínica do paciente, além da adoção de medidas não-farmacológicas. Outros demandam encaminhando a outros profissionais ou uso de outros medicamentos.

Não se pode afirmar que a presença do farmacêutico foi responsável pela alta taxa de RVP (75%), uma vez que não havia grupo controle para o estudo. Mas, este monitoramento pelo farmacêutico e estas intervenções parecem

ser uma importante estratégia para a detecção, prevenção, minimização ou resolução dos problemas relacionados ao tratamento da hepatite C crônica. Contribuindo para a manutenção da qualidade de vida do paciente e para o aumento da adesão ao tratamento e conseqüentemente ao

aumento da taxas de RVS.

Possibilidades de aumento da efetividade dos tratamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde devem ser melhores discutidas e incluídas nas ações de Assistência Farmacêutica e Uso Racional de Medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ACRAS, R.N.; PEDROSO, M.L.A.; CAUM, L.C.; PISANI, J.C.; AMARANTE, H.M.B.S. & CARMES, E.R. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. *Arq Gastroenterol* 41(1): 3 - 9, 2004.
- ALVES, A.V.; AZEVEDO, A.P.C.; PERIN, C.; RAMOS, G. Z.; BRANDÃO, A. B. M.; MATTOS, A. A. & ALMEIDA, P. R. L. Interferon-alpha and ribavirin therapy on chronic hepatitis C virus infection: the experience of Rio Grande do Sul State Health Department, Brazil. *Arq Gastroenterol* 40(4): 227 - 231, 2003.
- ARAUJO, E.S.A.; COURTOUKÉ, C. & BARONE, A.A. Hepatitis C Treatment: Shorter and Better? *Braz J Infect Dis* 1(11): 118 - 124, 2007.
- BLATT, C.R.; ROSA, J.A.; SANDER, G.B. & FARIAS, M. R. Tratamento da hepatite C e qualidade de vida. *Rev Bras Farm* 90(1): 19 - 26, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Sistemas e Rede Assistenciais **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Medicamentos excepcionais**. Brasília, DF, 2002. 604p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Portaria SVS nº 34, de 28 de setembro de 2007. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral C**. Brasília, DF, 2007.
- CASTERA, A.; CONSTANT, A.; HENRY, C.; CHAMPBENOIT, C.; BERNARD, P. H.; LEDINGHEN, V.; DEMOTES-MAINARD, J. & COUZIGOU, P. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 24: 1223 – 1230, 2006.
- CIPOLLE, R.J.; STRAND, L.M & MORLEY, P.C. **Pharmaceutical Care Practice: the Clinicians Guide**. 2ed. New York: McGraw-Hill, 2004. 386 p.
- FERENCI, P.; FRIED, M. W.; SHIFFMAN, M. L.; SMITH, C. I.; MARINOS, G.; GONÇALES, F. L. J.; HÄUSSINGER, D.; DIAGO, M.; CAROSI, G.; DHUMEAUX, D.; CRAXI, A.; CHANEAC, M. & REDDY, K. R. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 43(3): 425 - 433, 2005.
- FRIED M.W. & HADZIYANNIS S.J. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin. *Semin Liver Dis* 24(Suppl 2): 47 - 54, 2004.
- FRIED, M.W.; SHIFFMAN, M.L.; REDDY, K.R.; SMITH, C.; MARINOS, G.; GONÇALES, F. L. J.; HÄUSSINGER, D.; DIAGO, M.; CAROSI, G.; DHUMEAUX, D.; CRAXI, A.; LIN, A.; HOFFMAN, J. & YU, J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347(13): 975 - 982, 2002.
- GONÇALVES, S.; DAMINELLI, E. N.; SPADA, C. & HASS, P. Panorama da Hepatite C no estado de Santa Catarina e na cidade de Florianópolis. *Rev. Bras. Anal. Clin.* 40(1): 57 - 60, 2008.
- HEPLER, C.D. & STRAND, L.M. Opportunities and responsibilities in the pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 47: 533 - 543, 1990.
- KRAUS, M.R.; SCHAEFER, A.; CSEF, H., SCHEURLLEN, M. & FALLER, H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377 - 384, 2000.
- MOURAO, L.C.S.; ALVES, L.D.S.; LOPES, J.V.S.J.; NUNES, L. C. C. & MEDEIROS, M. G. F. Caracterização da hepatite C em pacientes assistidos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação em caráter excepcional. *Rev Bras Farm* 89(3): 226 - 229, 2008.

- MULHALL, B.P. & YOUNOSSI, Z. **Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C.** *J Clin Gastroenterol* 39(Suppl 1): 23 - 27, 2008.
- PEIRÓ, J.F.M.; PÉREZ-PEIRÓ, C.; CARMENA-CARMENA, J. & JIMÉNEZ-TORRES, N.V. **Identificación de oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C.** *Farm Hosp* 30: 154 - 160, 2006.
- PÉRET, L. A. **Manifestações dermatológicas durante o tratamento da hepatite c crônica com interferon alfa peguillado e ribavirina.** 2006. 147p. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- PERONE, C.; CASTILLO, D.M.; PEREIRA, G.L.; CARVALHO, N. O.; JANUARIO, J. N. & TEIXEIRA, R. **Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG.** *Rev Soc Bras Med Trop* 41(3): 238 - 242, 2008.
- POL, S. & BOURLIERE, M. **Optimizing treatment outcomes in chronic hepatitis C: management of non response.** *Antivir Ther* 11: 955 - 70, 2006.
- ROCHA, K.B.; CAMPOS, N.V.; CALLEJA, M. A. & FAUS, M.J. **Detección de problemas relacionados con los medicamentos en pacientes ambulatorios y desarrollo de instrumentos para el seguimiento farmacoterapéutico.** *Seguim Farmacoter* 1(2): 49 - 57, 2003.
- SINGAL, A.K. & ANAND, S. A. **Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: Clinical review.** *World J Gastroenterol* 15(30): 3713 - 3724, 2009.
- SMITH, J.P.; DONG, M.H. & KAUNITZ, J.D. **Evaluation of a pharmacist-managed hepatitis C care clinic.** *Am J Health Stud* 64: 632 - 636, 2007.
- SORIANO, V. **Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates.** *J Hepatol* 44(1): 44 - 48, 2006.
- SOUZA, F.C.; ANDRADE, D.C.; CAMPOS, V.F.; ARAÚJO, R. M.; SOARES, E. B.; GODINHO, E. O.; COUTO, O. F. M.; CASTRO, L. P. F.; LEITE, V. H. R.; TOPPA, N. A.; GANGUSSÚ, L. O.; PAZ, M. O. A.; OLIVEIRA, G. C.; GALIZZI FILHO, J. & TEIXEIRA, R. **Aspectos clínicos da hepatite C crônica: experiência do ambulatório de hepatites virais/Instituto Alfa de Gastroenterologia/Hospital das Clínicas da UFMG.** *Rev Assoc Med Minas Gerais* 14(3): 136 - 141, 2004.
- STRAUSS, E. **Hepatite C.** *Rev Soc Bras Med Trop* 34(1): 69 - 82, 2001.
- VIEIRA, A.M.; FREIRE, R.; MANGUALDE, J.; PINHO, C.; FERNANDES, V.; ALVES, A. L.; AUGUSTO, F.; LOBATO, C. & OLIVEIRA, A.P. **Hepatite C: Casuística da consulta de hepatologia de um hospital distrital.** *J Port Gastrenterol* 14: 134 - 140, 2007.
- VIGANI, A.G. **Adverse event management.** *Braz J Infect Dis* 11(1): 66-70, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Drug information.** Genebra: World Health Organization, 21(1), 2007.
- YAMADA, G.; IINO, S.; OKUNO, T.; OMATA, M.; KIYOSAWA, K.; KUMADA, H.; HAYASHI, N. & SAKAI, T. **Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1 b and a high viral load.** *Clin Drug Investig* 28(1): 9 - 16, 2008.

Recebido em: 22/07/2009.

Revisado em: 27/07/2009, 01/02/2010, 27/07/2010,
13/08/2010, 21/10/2010 e 24/11/2010.

Aceito em: 10/01/2010.

Correspondência:

Departamento de Ciências Farmacêuticas
Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Catarina
Campus Universitário Trindade – Florianópolis / SC
CEP: 88040 -900
e-mail: marenif@yahoo.com.br
junior_rosa@ufpel.tche.br, carine.blatt@gmail.com