

Caracterização da hepatite C em pacientes assistidos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação em caráter excepcional

C hepatitis characterization in patients attended by Dispensation Medicine Program in exceptional character

Layany Carolyn da Silva Mourão¹; Lariza Darlene Santos Alves², José Vilmore Silva Lopes Junior², Lívio César Cunha Nunes⁴ & M^a das Graças Freire de Medeiros⁴

RESUMO – O vírus da hepatite C representa um dos mais relevantes problemas de saúde pública nos dias atuais. Estima-se que 2,5% a 4,9% da população brasileira esteja infectada. A infecção passa ao estágio crônico em até 85% dos indivíduos, com evolução assintomática durante anos ou décadas e apresentação clínica variada. O presente trabalho, desenvolvido a partir da análise de 94 prontuários dos pacientes assistidos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional do Estado do Piauí, objetiva a observação das variáveis: faixa etária, sexo, idade, genótipos do HCV, situação do tratamento e terapia medicamentosa. Constatou-se uma maior prevalência da infecção no sexo masculino em indivíduos acima de 45 anos, maior frequência do genótipo 1, com significativa expressão do genótipo 3, percentual considerável de finalizações no tratamento, baseados em sua maioria no esquema: peguinterferon 180µg associado à ribavirina 1.000mg.

PALAVRAS-CHAVE – Hepatite C, genótipos, interferon.

SUMMARY – The C hepatitis virus represents one of the most relevant public health problems in the current days. It is estimated that 2.5% to 4.9% of the Brazilian population is infected. The infection passes to the chronic traineeship individuals in up to 85%, with asymptomatic evolution during years or decades and varied clinical presentation. The present work developed from the 94 handbooks patients analysis assisted by the Exemption Medicines Program in Exceptional Character in the Piauí's State, aiming the variables observation: age group, sex, age, HCV's genotypes, treatment situation and medicament therapy. It was noted bigger infection predominance in individuals' masculine sex above 45 years old and bigger genotypic 1 frequency, with significant genotypic 3 expressions, considerable conclusions percentage in the treatment, based on its majority on the peguinterferon 180µg scheme: when 1.000 mg ribavirina was associated.

KEYWORDS – C hepatitis, genotype, interferon.

INTRODUÇÃO

O VHC é um vírus ARN da família dos *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*. O seu vírion é uma partícula esférica de 30-60 nm de diâmetro constituída por um invólucro, no interior do qual está o genoma (Fig. 1).

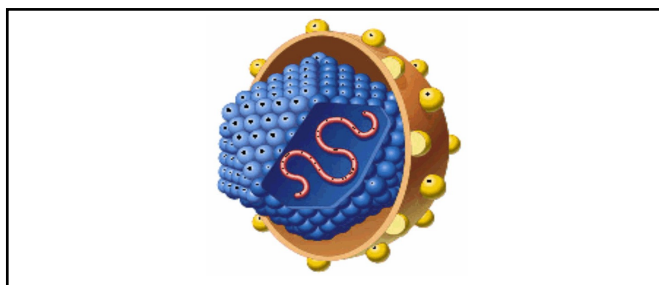


FIG. 1 - Vírus da Hepatite C
Fonte: <http://www.hepcentro.com.br/images/HCV.gif>

O seu genoma, formado por uma cadeia simples de ARN de polaridade positiva, contém cerca de 9.500 nucleotídeos que codificam um grande polipeptídeo precursor com cerca de 3.000 aminoácidos que, pela ação das proteases virais e celulares, é clivado em proteínas estruturais e proteínas não estruturais (CHOO & *et al.*, 1996).

A análise da seqüência nucleotídica do VHC mostrou que a variação do ARN pode ser de até 35%. Com base nestas variações, as estirpes do VHC podem ser divididas em grupos genéticos *major* designados *genótipos*. Foram identificados em várias partes do mundo, 6 genótipos diferentes, numerados de 1 a 6. Cada tipo pode ser dividido em subtipos (cerca de 80) que se designam por uma letra a seguir ao número a que corresponde e que diferem, em média, 20%, na seqüência nucleotípica (SIMMONDS & *et al.*, 1994).

Os genótipos têm uma distribuição geográfica variá-

Recebido em 14/02/2008

¹Aluna do Curso de Farmácia - Universidade Federal do Piauí/UFPI

²Aluna do Curso de Farmácia - Universidade Federal de Pernambuco/UFPE

³Farmacêutico da Secretaria de Saúde do Estado do Piauí/SESAPI

⁴Professores do Curso de Farmácia/UFPI

vel nas diferentes regiões do globo, refletindo, provavelmente, a história epidemiológica do vírus (MCO-MISH & *et al.*, 1994) e o modo de transmissão da doença entre os hospedeiros. Alguns genótipos têm distribuição universal, como o 1a, 1b, 2a e 2b, mas outros, como o 5 e 6, parecem confinados a determinadas regiões do globo. Na Europa Ocidental e nos Estados Unidos, os genótipos mais frequentes são 1b, 1a, o 2 e o 3. No Japão, são comuns os genótipos 1b, 2a e 2b. O tipo 4 é encontrado frequentemente no Médio Oriente e o tipo 5c predomina na África do Sul. O genótipo 3 é encontrado com frequência nos consumidores de drogas intravenosas (SILINI & *et al.*, 1995). (Fig. 2).



FIG. 2 - Distribuição geográfica dos genótipos do VHC

O genótipo 1a tem sido encontrado com maior frequência entre hemofílicos. Pensa-se que o genótipo 3 foi introduzido nos Estados Unidos e no Reino Unido na década de 60, com a generalização do consumo de heroína. Alguns resultados mostram um aumento da prevalência do genótipo 3a e declínio do 1b (SIMMONDS & *et al.*, 1990). De acordo com dados fornecidos pela Sociedade Brasileira de Hepatologia, na distribuição dos subtipos de HCV no Brasil, prevalecem os genótipos 1b, 1a e 3a, apresentados na figura 3, como genótipos 1, 2 e 3, respectivamente.

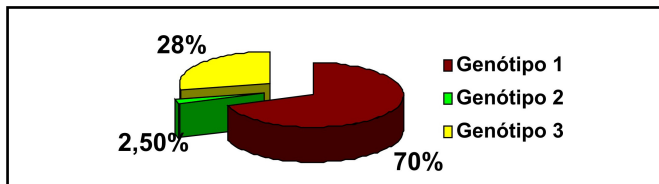


FIG. 3 - Distribuição do Genótipos do VHC no Brasil

Embora exista uma considerável controvérsia acerca da influência dos genótipos do VHC na história natural da hepatite C, com estudos que sugerem que a infecção pelo genótipo 1b se associa à doença hepática mais grave, e outros, que não confirmam esses dados, os genótipos emergiram como um dos fatores preditivos mais fortes da resposta à terapêutica antiviral. Assim, a determinação dos genótipos é útil, não só em estudos epidemiológicos, mas também na prática clínica, ao estabelecerem-se as doses e o tempo de tratamento. Uma vez instalada a infecção C (geralmente por um único genótipo), o vírus sofre mutações posteriores sob a pressão imunitária do hospedeiro, desenvolvendo uma população heterogênea de partículas virais individuais. Essa população de vírions, com pequenas diferenças na sua sequência genômica, mas estritamente relacionados, designa-se por *quasiespecies* e pode surgir em simultâneo, em maior ou menor grau, no mesmo indivíduo infectado (FARCI & PURCELL, 2000).

As *quasiespecies* têm diferenças de 1 a 2% na sua composição genômica; podem estar presentes no início

da infecção ou surgir no decurso desta, como mecanismo de adaptação e fuga às defesas do organismo. Essa capacidade do VHC parece facilitar a passagem da infecção aguda à infecção crônica, condicionar a evolução da doença hepática, explicar a resistência às terapêuticas antivirais e torna muito difícil o desenvolvimento de uma vacina (HONDA & *et al.*, 1994). No entanto, o interesse patogênico e clínico, bem como, a importância das *quasiespecies* na resistência à terapêutica antiviral não estão ainda bem esclarecidos.

O vírus da hepatite C (VHC) é transmitido, principalmente, por via parenteral. Situações de alto risco são encontradas entre hemofílicos, usuários de drogas injetáveis e pacientes submetidos a tratamento dialítico (NAGHETTINI & *et al.*, 1997). Em pacientes hemofílicos, falcêmicos e talassêmicos, as hepatites por transmissão transfusional são uma das principais co-morbidades e causas de óbito. A adoção de critérios rigorosos na seleção de doadores, a elevada sensibilidade da triagem sorológica e os processos de inativação viral utilizados na produção de hemoderivados levaram à redução do número de casos novos. No entanto, observa-se um aumento da prevalência, devido, em grande parte, ao diagnóstico de infecções antigas, antes indetectáveis.

Identificado apenas em 1989, o vírus da hepatite C representa um dos mais relevantes problemas de saúde pública nos dias atuais. O desenvolvimento de técnicas laboratoriais que permitem o seu diagnóstico, disponíveis desde 1992, tornou possível estimar em cerca de 170 a 200 milhões de infectados em todo o mundo (TEIXEIRA, MARTINS-FILHO & OLIVEIRA, 2005). Dados da Organização Mundial da Saúde estimam que, de 2,5% a 4,9% da população brasileira, esteja infectada pelo VHC, significando 3,9 a 7,6 milhões de pessoas com risco de desenvolver cirrose ou hepatocarcinoma. Apontou-se também que, no Brasil, 20% a 58% dos pacientes com hepatopatia crônica têm anticorpos contra o VHC (anti-VHC) (ALVES & *et al.*, 2003).

A despeito de toda essa importância, persiste ainda um considerável grau de desconhecimento acerca dessa moléstia, tanto entre a população geral, como, até mesmo, entre profissionais da saúde. O impacto e a gravidade das hepatites virais no Brasil eram, até há alguns anos, notas de referência predominantemente acadêmicas, apenas conhecidas e trabalhadas por médicos especialistas e pesquisadores, sendo que a hepatite C, até recentemente, representava um diagnóstico de exclusão, sendo denominada "hepatite não-A não-B" (DI-BISCEGLIE & *et al.*, 1991). Essa subestimação resultou na insuficiência de dados necessários ao melhor conhecimento da magnitude da infecção, segundo os diferentes vírus causadores, suas tendências, bem como, os problemas decorrentes da existência dos portadores assintomáticos, principais disseminadores da doença na população, informações essas, necessárias para orientação das ações de saúde pública.

Dois características da sua história natural conferem à hepatite C uma enorme importância médico-sanitária: o longo período em que a infecção permanece completamente assintomática, fazendo com que o indivíduo não tome conhecimento dela e, portanto, não procure atenção especializada, e a sua capacidade de se tornar crônica em até 85% dos infectados, elevando o risco de desenvolvimento de complicações graves, como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Não

sem razão, a hepatite C vem sendo apontada como a mais importante pandemia desse início de século XXI, sendo responsável pela maioria dos casos de transplantes hepáticos em inúmeros países (TEIXEIRA, MARTINS-FILHO & OLIVEIRA, 2005).

Esse estudo objetiva apresentar o perfil e o tratamento de pacientes portadores de hepatite C assistidos pelo Programa de Dispensação de Medicamentos em Caráter Excepcional, da Secretaria de Saúde do Estado do Piauí, de modo a observar características tais como: faixa etária, gênero, distribuição dos genótipos, situação do tratamento e a terapia adotada na população em questão.

METODOLOGIA

Analisaram-se os prontuários dos pacientes acometidos por hepatite C no estado do Piauí, considerando os seguintes parâmetros: faixa etária, sexo, genotipagem, situação do tratamento e esquema terapêutico adotado. Além dessas características, também foi considerada a biópsia hepática e o nível das transaminases. Foram considerados 94 prontuários de pacientes incluídos no programa no período de janeiro 2000 a fevereiro de 2007. Entretanto, por se tratar de estudo retrospectivo, nem sempre todos os dados dos prontuários foram recuperados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Antes de considerar os resultados, é necessário comentar os possíveis vieses do trabalho. Não sendo este um estudo prospectivo, randomizado e controlado, mas sim, a análise retrospectiva dos resultados observados em uma *coorte* de pacientes que recebeu medicamentos para tratamento da hepatite C em um programa de saúde pública, existe a probabilidade da ocorrência de viés de seleção. Entretanto, os pacientes incluídos no programa eram provenientes de diferentes municípios do Estado e não houve distinção entre os atendidos pelos hospitais públicos e clínicas particulares.

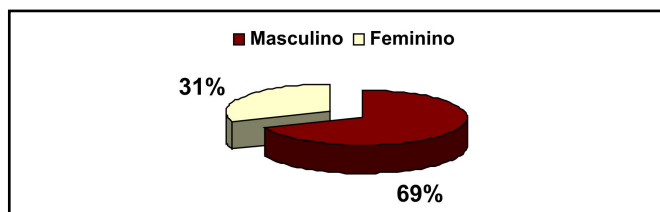


FIG. 4 - Determinação do gênero de portadores de hepatite C assistidos pelo Programa de Dispensação de Medicamentos em Caráter Excepcional do Estado do Piauí.

A partir da observação da **figura 4**, constatou-se que a patologia acomete expressivamente a população masculina (69%). Considerando as informações contidas nos prontuários, constata-se que há uma maior participação de homens como doadores nos hemocentros, hemofílicos e dialíticos. Também deve ser lembrado que o consumo de álcool, mais difundido entre os homens, favorece maior viremia (ACRAS & *et al.*, 2004).

No decorrer do levantamento de dados, observou-se um fato curioso: uma considerável parte dos pacientes do sexo masculino acima dos 45 anos é originária do município de Picos. Tal constatação fomenta um episódio peculiar àquela região, que para muitos se tornou uma lenda urbana: em meados da década de 60,

rapazes que residiam na cidade em questão, após torneios de futebol, seguidos de festas, compartilhavam seringas para a administração de glicose e vitamina B, com o pretexto de curar a "ressaca", fato este, confirmado por um dos pacientes do programa, que afirmava ser integrante do grupo em questão.

Neste estudo, houve uma taxa com maior participação de pacientes com idade superior a 45 anos (84%) (**Fig. 5**) Os indivíduos considerados de risco são aqueles que receberam transfusões de sangue e/ou hemoderivados antes de 1992, tornando assim a faixa etária um dado relevante, tanto na caracterização da patologia, quanto na eficácia do tratamento (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

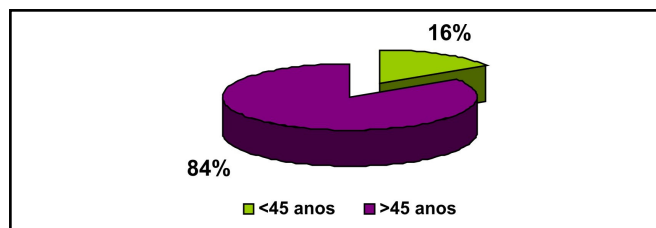


FIG. 5 - Faixa etária de portadores de hepatite C assistidos pelo Programa de Dispensação de Medicamentos em Caráter Excepcional do Estado do Piauí.

Na **figura 6**, observa-se a prevalência dos genótipos para a *coorte* observada. O genótipo 1 (53 pacientes), como confirmado na literatura, ainda é o mais expressivo; no entanto, o genótipo 3 (40 pacientes) aparece de forma marcante na população estudada, o que sugere o crescimento deste e declínio do genótipo 1 em consonância com a literatura.

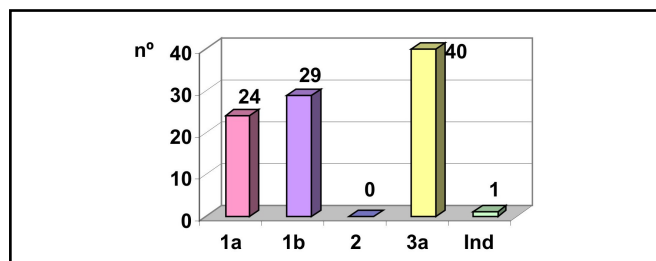


FIG. 6 - Determinação do genótipo de portadores de hepatite C assistidos pelo Programa de Dispensação de Medicamentos em Caráter Excepcional do Estado do Piauí.

Quanto ao curso do tratamento (**Fig. 7**), observou-se que boa parte dos pacientes finaliza a terapêutica; porém, o número de interrupções ainda é significativo. Os motivos dessa interrupção vão desde os efeitos adversos (hipertermia, dores musculares e articulares, astenia intensa, cefaléia e distúrbios digestivos, como náuseas ou vômitos), às falhas no sistema de distribuição de medicamentos, pois estes são adquiridos por meio de licitação, retardando o processo de aquisição por parte da assistência farmacêutica do estado, colaborando assim, para a não-adesão do paciente ao tratamento.

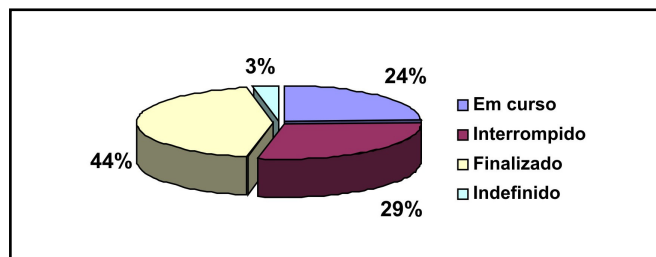


FIG. 7 - Situação do tratamento de portadores de hepatite C assistidos pelo Programa de Dispensação de Medicamentos em Caráter Excepcional do Estado do Piauí.

A **figura 8** mostra o comportamento dos pacientes quanto ao esquema posológico adotado. Observa-se uma maior utilização do esquema peguinterferon associado à ribavirina. Comparando o número de pacientes com genótipo 1 (53 pacientes) e a quantidade de protocolos baseados no mesmo esquema, constatou-se um excesso de indivíduos que seguem esse esquema posológico (84 pacientes). É válido ressaltar que alguns desses pacientes classificados com o genótipo 3^a, ao terem seu pedido de inclusão no programa para tratamento com INF peguilado negado, recorrem a meios judiciais, adquirindo assim, o direito de receber a medicação.

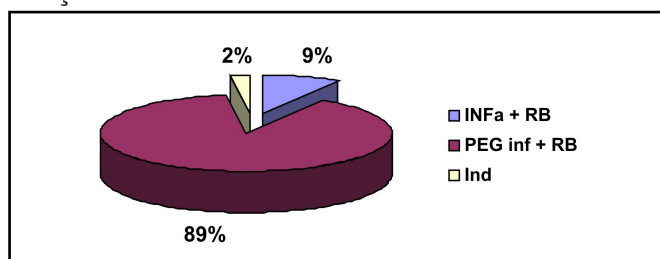


FIG. 8 - Esquema terapêutico de portadores de hepatite C assistidos pelo Programa de Dispensação de Medicamentos em Caráter Excepcional do Estado do Piauí.

Como considerações farmacoeconômicas, a partir de dados fornecidos pela Gerência de Assistência Farmacêutica do Estado do Piauí, estimam-se os seguintes valores para os fármacos empregados no tratamento da hepatite C:

- Interferon alfa: R\$ 29,50 (uma ampola)
- Interferon peguilado: R\$ 1.090,00 (uma ampola)
- Ribavirina: R\$ 0,29 (uma cápsula).

Os valores indicados na **Tabela I** evidenciam os recursos aplicados no tratamento de hepatite C no estado, principalmente, na associação ribavirina e interferon peguilado. Os dados fornecidos ressaltam a necessidade de uma atenção ainda maior de todos os envolvidos no processo de tratamento dessa patologia; afinal, a má administração da terapia por parte desta resulta em um enorme prejuízo, tanto para o paciente, quanto para os cofres públicos.

TABELA I
Valores aplicados na aquisição dos fármacos empregados no tratamento da hepatite C no Piauí

| Esquema de tratamento | Custo mensal | Custo anual | Custo do tratamento |
|----------------------------|--------------|---------------|---------------------|
| INF Alfa e Ribavirina | R\$ 381,60 | R\$ 4.579,20 | R\$ 2.289,60 |
| INF Peguilado e Ribavirina | R\$ 4.387,60 | R\$ 52.651,20 | R\$ 52.651,20 |

CONCLUSÃO

O presente trabalho possibilitou maiores esclarecimentos sobre a hepatite C, a partir da observação de logia. A definição da prevalência dos genótipos no es-

tado do Piauí ainda segue os padrões de distribuição estipulados para o Brasil, com a prevalência do genótipo 1; no entanto, com um crescimento marcante da expressão do genótipo 3. A consonância entre o genótipo e o esquema posológico determinado pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas não é efetiva, evidenciando assim, distorções em termos de custo na terapia empregada. É válido salientar ainda, o importante papel desempenhado pelos profissionais envolvidos no tratamento da hepatite C (médicos-prescritores, médicos-auditores, farmacêuticos), co-responsáveis pela melhora da qualidade de vida do paciente e, também, pela garantia da racionalização dos custos empregados, evitando assim, a onerar os cofres públicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACRAS, R.N; PEDROSO, M.L.A; CAUM, L.C; PISANI, J; 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.
2. ALVES, A.V; AZEVEDO, A.P.C; PERIN C; RAMOS, G.Z; BRANDÃO, A.B.M; MATOS, A.A & ALMEIDA, P.R.L. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus com interferon-á e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. *Arq. Gastroenterol.*, 40 (4): 227-232, 2003.
3. CHOO, Q.L; RICHAMN, K.H; HAN, J.H; BERGER, K; LEE, C; DONG, C; GALLEGOS, C; COIT, D; MEDINA-SELBY, A; BARR, P.J; WEINER, A.J; BRADLEY, D.W; KUO, G & HOUGHTON, M. Organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa.*, 88: 2451-2455, 1991.
4. DI-BISCEGLIE, A.M; GOODMAN, Z.D; ISHAK, K.G; HOOFNAGLE, J.H; MELPOLDER, J.J & ALTER, H.J. Longterm clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology*, 14: 969-974, 1991.
5. FARCI, P & PURCELL, R.H. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin. Liver Dis.*, 20: 103-126, 2000.
6. FERREIRA, C.T & SILVEIRA, T.R. - Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev. Bras. Epidemiol.*, 7(4): 473-487, 2004.
7. HONDA, M; KANEKO, S; SAKAI, A & et al. - Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression in liver disease. *Hepatology*, 20: 1144 -1145, 1994.
8. MCOMISH, F; YAP PL; DOW, B.C; FOLLETT, E.A; SEED, C; KELLER, A.J; COBAIN, T.J; KRUSIUS, T.; KOLHO, E & NAUKKARINEN, R. - Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J. Clin. Microbiol.*, 32(4): 884-892, 1994.
9. NAGHETTINI, A.V; DAHER, R.R; MARTIN, R.M.B; DOLES, J; VANDERBORGHT, B; YOSHIDA, C.FT & ROUZERE, C. - Soroprevalência do vírus da hepatite C na população em diálise de Goiânia, GO. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 30:113-117, 1997.
10. SILINI, E.M; BONO, F; CIVIDINI, A & et al. - Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection among intravenous drug users. *J. Hepatol.* 22: 691-695, 1995.
11. SIMMONDS, P; ALBERTI, A & ALTER, H. - Proposed system for the nomenclature hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*, 19: 1321-1324, 1994.
12. SIMMONDS, P; ZANG, L.Q; WATSON, H.G & et al. Hepatitis C quantification and sequencing in blood products haemophiliacs and drugs users. *Lancet*, 336: 1462-1472, 1990.
13. TEIXEIRA, R; MARTINS-FILHO, O.A & OLIVEIRA, G.C. *Hepatite C: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa*. Belo Horizonte: COOPMED/Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005, 212 p.

Endereço eletrônico
Lívio César Cunha Nunes
E-mail: liviocesar@hotmail.com