

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Efetividade comparativa de alfapeginterferona 2a e 2b
associadas à ribavirina no tratamento de pacientes com
hepatite C crônica genótipo 1 acompanhados em um serviço
especializado do SUS**

Aluna:

Karine Medeiros Amaral

Orientador:

Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon

Tese de Doutorado - 2010

Tese de Doutorado, 2010
Karine Medeiros Amaral

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Efetividade comparativa de alfapeginterferona 2a e 2b
associadas à ribavirina no tratamento de pacientes com
hepatite C crônica genótipo 1 acompanhados em um serviço
do SUS**

Aluna:

Karine Medeiros Amaral

Orientador:

Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon

Tese de Doutorado - 2010

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon, pela oportunidade no desenvolvimento de minha profissão e na minha formação em nível de doutorado;

À Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul e Hospital Sanatório Partenon, em nome do senhor Secretário, Dr. Osmar Terra, pela oportunidade de implementação do serviço especializado no atendimento de pacientes em tratamento para hepatite C, o Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis – CAMMI, condição vital para que pudesse realizar o presente trabalho;

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, instituição de ensino superior pública e de qualidade, da qual tenho muito orgulho por minha formação desde minha graduação;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo incentivo financeiro através do edital MCT- CNPq / MS-SCTIE-DECIT-DAF – Nº 54/2005, que proporcionou a aquisição de materiais de consumo e permanentes para o CAMMI;

À Prof^a Dr^a, Maria Beatriz Cardoso Ferreira, pelo auxílio nas fases iniciais da elaboração deste projeto de pesquisa;

Às amigas e colegas de trabalho farmacêuticas Bárbara Corrêa Krug e Candice Beatriz Treter Gonçalves pelo apoio em todas as horas, tanto no plano pessoal quanto profissional;

Aos amigos e colegas de profissão Simara Ártico e Daniel Panizzi, ambos com sua formação inicial farmacêutica no CAMMI, com quem tive grande prazer de contar para coleta dos dados deste trabalho;

À enfermeira Ângela Dinah Heemann, grande parceira de trabalho, pela conduta exemplar desenvolvida no CAMMI;

Aos colegas e amigos do CAMMI: as auxiliares administrativas, Carmen Vera da Silva de Oliveira, Maria Teresinha Monteiro Wildner e Rosenara da Silva; as estagiárias estudantes de enfermagem, Gisele Daniele Adriano e Lorrana Almeida Nunes; as técnicas de enfermagem, Elisângela Davide Prata e Natália Fortes Senff; as farmacêuticas Andressa Felix Mellor, Camila Ubirajara, Laura Cardozo Vieira, Mônica Pogliã Leal e Suhélen Caon. Todas essas pessoas fizeram parte de minha realização profissional e foram muito importantes para que o CAMMI pudesse existir.

Aos estagiários estudantes de farmácia do CAMMI, os quais me auxiliaram para que este trabalho fosse cumprido, Pedro Canete e Donato Pereira;

Ao Dr. Norberto Luis Campos Martins e ao estatístico Mathias Azevedo Bastian Bressel, pela construção do banco de dados e pelo grande auxílio na análise estatística dos dados;

A Indara Carmanim Saccilotto, Sandra Maria Schmaedecke e Farm. Elaine Laporte que estiveram presentes na minha jornada acadêmica (em nível de doutorado) e profissional desde o início deste trabalho;

Às amigas Ana Peil, Eliane Ribeiro Pardo, Fabiane Oliveira, Melissa Echevengúá, Patrícia Genro e Tatiane Vieira, que foram fundamentais para manter meu estado emocional favorável para construção deste trabalho;

Ao meu pai Oscar, minha mãe Aline, meus irmãos Augusto e Armando, minha família maravilhosa a qual amo tanto e que sempre me apoiam em todos os momentos da minha vida.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos pacientes desta amostra estudada, cidadãos brasileiros que pagam seus impostos e merecem receber o melhor tratamento, no sentido mais amplo da palavra.

Resumo

A hepatite C é uma doença que acomete principalmente o fígado, sendo considerada um problema de saúde pública mundial. A doença é viral e existem pelo menos 6 genótipos identificados. No Brasil, o tratamento, em nível de saúde pública, é feito segundo recomendações instituídas através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a Hepatite Viral C. Para o genótipo 1, recomenda-se alfapeginterferona na dose de 180 µg ou 1,5 µg/Kg de peso corporal por semana (alfapeginterferona-2a/PEG-IFN-2a ou alfapeginterferona-2b/PEG-IFN-2b, respectivamente) associada à ribavirina na dose de 1.000-1.250 mg por dia, por 48 semanas de tratamento. Em setembro de 2003, foi implementado, no Hospital Sanatório Partenon (Porto Alegre), o 1º serviço especializado no acompanhamento dos pacientes em tratamento para hepatite C do Rio Grande do Sul, o Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis (CAMMI). Não existem informações brasileiras de acompanhamento de longo prazo dos desfechos destes tratamentos ou estudos comparativos de efetividade. **Objetivo:** comparar a efetividade (eficácia e segurança na prática clínica) dos tratamentos feitos com PEG-IFN-2a e PEG-IFN-2b. **Métodos:** coorte de 752 pacientes genótipo 1 acompanhados sistematicamente durante todo o período do tratamento no CAMMI do Hospital Sanatório Partenon. O desfecho de resposta virológica foi medido nas semanas 12 (por PCR quantitativo), 48 e 72 (por PCR qualitativo). O PCR quantitativo nas 12 semanas serviu para determinar a continuidade do tratamento. Pacientes que não reduziram pelo menos 100 vezes a carga viral interromperam o tratamento. A resposta virológica (RV) nas 48 semanas e resposta virológica sustentada (RVS) nas 72 semanas foram consideradas para avaliação de eficácia do tratamento. Foram realizados exames laboratoriais periodicamente: hemograma e plaquetas, creatinina, ALT/AST a cada mês; TSH a cada 3 meses. Avaliação clínica dos eventos adversos foi feita a cada mês através de entrevistas semi-estruturadas com o farmacêutico. **Resultados:** 230 pacientes fizeram uso de PEG-IFN-2a (30,6%), 425 de PEG-IFN-2b (56,5%) e 97 pacientes utilizaram, no mesmo curso terapêutico - por questões logísticas, as duas formas de PEG-IFN (2a e 2b) (12,9%). As características basais não diferiram entre os grupos. Não

houve diferença significativa entre os grupos com relação ao sexo ($p=0,241$), sendo o total da amostra composta de 56,8% do sexo masculino. A média de idade foi de $49,3\pm 11,2$ para PEG-IFN-2a, $51,3\pm 10,5$ para PEG-IFN-2b e $48,3\pm 11,6$ para PEG-IFN-2a/2b ($p=0,030$). Com relação ao grau de fibrose, 41,2% da amostra foi composta de fibrose grau 2 (moderada), não havendo diferença entre os grupos ($p=0,749$). A quase totalidade dos pacientes relatou pelo menos 1 evento adverso nas entrevistas realizadas durante o tratamento (96,4%). Os 5 eventos adversos mais relatados foram fadiga (51,4%), cefaleia (35,2%), anorexia (27,9%), irritabilidade (24,9%) e mialgias (22,7%). A média do número de eventos adversos apresentados nas entrevistas farmacêuticas foi de $4,5\pm 2,4$. O grupo PEG-IFN-2a/2b apresentou mais eventos adversos por entrevista do que os outros grupos ($5,3\pm 2,4$; $p<0,001$). Em toda a amostra estudada, 496 pacientes (65,6%) cumpriram as 48 semanas de tratamento. As interrupções ocorreram por eventos adversos (10,3%), pela não redução da carga viral com 12 semanas de tratamento (20,9%) e por outros motivos (3,1%). Os 5 principais eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento foram cirrose descompensada (14,2%), anemia (12,8%), óbito (11,5%), sintomas intensos (11,5%) e plaquetopenia (11,5%). Estatisticamente, o grupo PEG-IFN-2b interrompeu mais pela não redução da carga viral nas 12 semanas ($p<0,001$). A RVS por intenção de tratar foi de 34,6% e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PEG-IFN-2a (32,6%) e PEG-IFN-2b (32,0%), ocorrendo diferença somente quando comparados ao grupo PEG-IFN-2a/2b (49,5%; $p=0,004$). **Conclusões:** a efetividade do PEG-IFN-2a comparativamente ao PEG-IFN-2b foi equivalente. Não houve interferência desfavorável na RV e RVS quando houve troca de PEG-IFN durante o tratamento, porém houve maior ocorrência de eventos adversos neste grupo.

Sumário

Agradecimentos	4
Dedicatória	6
Resumo	7
Lista de tabelas	10
Lista de siglas e abreviações	11
1 Introdução	12
2 Revisão da literatura	14
2.1 Hepatite C	14
2.2 Tratamento medicamentoso	18
2.3 Estudos de eficácia, segurança e efetividade	21
2.3.1 Estudos de eficácia	22
2.3.2 Estudos de segurança	26
2.3.3 Estudos de efetividade	35
2.4 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da hepatite C	39
2.5 Atenção farmacêutica	42
2.6 Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis - CAMMI	47
3 Objetivos	49
3.1 Objetivo geral	49
3.2 Objetivos específicos	49
4 Referências da revisão de literatura	50
5 Artigo em inglês	57
6 Considerações gerais	81
Anexo 1 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica C	85
Anexo 2 - Artigo publicado: Atenção Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: um exemplo de experiência bem sucedida com pacientes portadores de hepatite C	108

Lista de tabelas

Tabela 1. Características basais dos pacientes	75
<i>[Table 1. Baseline sample characteristics]</i>	
Tabela 2. Resposta Viroológica em 48 semanas e Resposta Viroológica Sustentada em 72 semanas	77
<i>[Table 2. Viral response at 48 weeks and sustained viral response at 72 weeks]</i>	
Tabela 3. Eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento em 78 pacientes	78
<i>[Table 3. Adverse events causing treatment discontinuation in 78 patients]</i>	
Tabela 4. Eventos adversos mais relatados, número de entrevistas realizadas e média de eventos por entrevista	79
<i>[Table 4. Most commonly reported adverse events, number of patient interviews, and mean number of events per interview]</i>	
Tabela 5. Alterações dos parâmetros laboratoriais de relevância clínica	80
<i>[Table 5. Clinically relevant treatment-emergent changes in laboratory parameters]</i>	

Lista de siglas e abreviações

AF: Atenção Farmacêutica
AINEs: antiinflamatórios não-esteroidais
ALT/TGP: alanina aminotransferase
anti-HCV: anticorpos contra o vírus da hepatite C
AST/TGO: aspartato aminotransferase
CAMMI: Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis
Creat: creatinina
EA: eventos adversos
FFT: ficha farmacoterapêutica
GO: guia de orientação ao paciente
Hb: hemoglobina
HBsAg: antígeno Austrália
HCC: carcinoma hepatocelular
HCV: vírus da hepatite C
HIV: vírus da imunodeficiência humana
HSP: Hospital Sanatório Partenon
IC95%: intervalo de confiança
IFN- α : alfa-interferonas
IFN- β : beta-interferonas
IFN- γ : gama-interferonas
IFN: alfainterferona
IFN-2a: alfainterferona-2a
IFN-2b: alfainterferona-2b
Leuc: leucócitos
Neut: neutrófilos
NIH: Instituto Nacional de Saúde
OMS: Organização Mundial de Saúde
PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PCR: *polimerase chain reaction* - reação de cadeia polimerase
PEG: polietilenoglicóis
PEG-IFN: alfapeginterferona
PEG-IFN-2a: alfapeginterferona 2a
PEG-IFN-2b: alfapeginterferona 2b
Plaq: plaquetas
PRM: problemas relacionados com os medicamentos
RBV: ribavirina
RR: risco relativo
RV: resposta virológica
RVS: resposta virológica sustentada
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
 β -HCG: hormônio gonadotrofina coriônica
TP: tempo de protrombina
TSH: hormônio estimulante da tireóide

1 Introdução

A hepatite C é causada por um vírus que leva à inflamação crônica do fígado, havendo pelo menos 6 tipos de genótipos virais, sendo que no Brasil ocorrem os tipos 1, 2 e 3. Apresenta-se, na maioria dos casos, de forma assintomática, podendo ocorrer sintomas inespecíficos como dores musculares, cansaço e icterícia. É uma doença que atinge 3,0% da população mundial (GLOBAL, 1999), com desfechos relevantes em termos de morbimortalidade, podendo evoluir para cirrose, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular (HOOFNAGLE, 2002).

O tratamento da hepatite C constitui-se da associação de interferona (alfainterferona ou alfapeginterferona) e ribavirina. Para o genótipo 1, de acordo com protocolo brasileiro de tratamento da hepatite C, está indicado a alfapeginterferona 2a (PEG-IFN-2a) na dose de 180 µg ou alfapeginterferona 2b (PEG-IFN-2b) na dose de 1,5 µg/kg de peso corporal (1 vez por semana, por via subcutânea) associada à ribavirina na dose de 1.000-1.250 mg (todos os dias, por via oral) por 48 semanas. Para os genótipos 2 e 3, está indicada a alfainterferona (IFN) na dose de 3.000.000 UI (3 vezes por semana) e ribavirina 1.000 mg (todos os dias, por via oral) por 24 semanas (BRASIL, 2007).

A PEG-IFN é um dos fármacos de maior custo no mercado farmacêutico. O preço de uma ampola pode variar no mercado brasileiro de acordo com a apresentação (80, 100, 120 ou 180 µg), entre 382,00 a 464,00 reais*, custando 1 tratamento/paciente de 18.336,00 a 22.272,00 reais aproximadamente. O impacto financeiro desse tratamento para o sistema público de saúde é muito grande.

Existem 2 tipos de PEG-IFN que diferem quanto ao peso molecular do polietilenoglicol, adjuvante da formulação que confere maior tempo de permanência do medicamento no organismo, permitindo que a dose seja feita semanalmente. A PEG-IFN-2a tem peso molecular de 40 kd enquanto que a PEG-IFN-2b tem 12 kd. Os estudos clínicos mostraram a mesma eficácia clínica, apesar das diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas estabelecidas para os 2 tipos de PEG-IFN (ALBERTI e BENVENUTO, 2003; FOSTER, 2004). Entretanto, permanece duvidosa a efetividade deste

* fonte: Guia de remessa de material de abril de 2010 – Divisão de Almoxarifado da Secretaria Estadual de Saúde do RS.

tratamento e similaridade de resposta clínica entre os tipos de moléculas. A presente tese constitui-se do primeiro estudo brasileiro a comparar *head-to-head* a efetividade destes 2 tipos de PEG-IFN no Sistema Único de Saúde.

A resposta virológica sustentada da PEG-IFN associada à ribavirina, demonstrada nos estudos clínicos controlados, revelou um percentual de 42-52% para o genótipo 1 (CRAXI e LICATA, 2003). O perfil de eventos adversos, já relatados para os medicamentos, é bastante expressivo, nos estudos clínicos controlados, mostrando um percentual de 5-14% de interrupções de tratamento por intolerância aos medicamentos (ZEUZEM *et al.*, 2000; LINDSAY *et al.*, 2001; MANNS *et al.*, 2001; FRIED *et al.*, 2002; BRUNO *et al.*, 2004; HADZIYANNIS *et al.*, 2004; BRANDAO *et al.*, 2006; MCHUTCHISON *et al.*, 2009).

Seguindo recomendação de Portaria Ministerial nº 863, de 4 de novembro de 2002, primeira edição do protocolo brasileiro que estabeleceu o tratamento de Hepatite C com alfapeginterferona (SANDER *et al.*, 2002), a Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul implementou no Hospital Sanatório Partenon (HSP) o primeiro Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis – CAMMI, um serviço voltado ao atendimento dos pacientes com hepatite C. Este serviço visou à melhoria da assistência farmacêutica com a implementação da Atenção Farmacêutica, tendo como funções a aplicação e o acompanhamento sistemático dos pacientes em tratamento com alfapeginterferona e ribavirina. O serviço foi composto por uma equipe multiprofissional, o qual incluía equipe de enfermagem, farmacêuticos e médicos (AMARAL *et al.*, 2006).

A Atenção Farmacêutica (AF) representa, em âmbito geral, a prática clínica do profissional farmacêutico, possibilitando-lhe o desenvolvimento de atividades no campo da farmacologia clínica. Assim, a AF pode compor um cenário propício para a realização de estudos de efetividade, além de significar qualidade assistencial e promoção do uso racional de medicamentos.

A criação do CAMMI, em setembro de 2003, no Hospital Sanatório Partenon permitiu o desenvolvimento da presente pesquisa clínica, através da implementação da AF, propiciando, dessa forma, o acompanhamento sistemático dos pacientes tratados para hepatite C pelo Sistema Único de

Saúde durante as 48 semanas de vigência da terapia e após 24 semanas de seu término.

Nesse contexto, na qual a hepatite C possui dados de prevalência significativos, aliada ao alto custo do tratamento e com efetividade comparativa ainda duvidosa na literatura, que o tema tornou-se de relevância científica, justificando-se, portanto, a realização do presente trabalho de doutorado.

2 Revisão de Literatura

2.1 Hepatite C

O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado por Choo e colaboradores em 1989 nos Estados Unidos, sendo a doença anteriormente denominada hepatite não-A-não-B (CHOO *et al.*, 1989). A infecção pelo HCV é uma das mais importantes causas de cirrose no mundo ocidental. As amostras virais são agrupadas em 6 genótipos e mais de 50 subespécies (BUKH *et al.*, 1995; SIMMONDS, 1999; NATIONAL, 2002).

No Brasil, os mais frequentes são os genótipos 1, 2 e 3 (RELATÓRIO, 2002). Em 2004, Focaccia e colaboradores, em análise retrospectiva de instituições públicas e privadas brasileiras observaram a seguinte distribuição: 64% para o genótipo 1, 33% para o genótipo 3 e 3% para o genótipo 2 (FOCACCIA *et al.*, 2004). Um estudo com amostras de sangue realizado nos estados do Rio Grande do Sul (n=627) e Santa Catarina (n=917) mostrou que o genótipo 1 é o mais frequente (RS: 53,9% e SC: 51,0%), seguido do genótipo 3 (RS: 40,7% SC: 46,1%) e genótipo 2 (RS: 5,4% e SC: 2,9%) (SILVA *et al.*, 2007). Sabe-se que, dentre estes, o genótipo 1 caracteriza-se pela maior resistência ao tratamento antiviral (BUKH, 2000).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 3% da população mundial está infectada pelo vírus da hepatite C. A prevalência de infecção crônica pelo HCV varia nas diferentes regiões do mundo (CZEPIEL *et al.*, 2008). Não se conhece ao certo a prevalência da infecção pelo HCV no Brasil. Em estudo transversal, realizado em bancos de sangue, a prevalência de doadores com anti-HCV positivo foi de 1,23% (RELATÓRIO, 2002). Em inquérito nacional, conduzido pelo Ministério da Saúde de base populacional nas capitais brasileiras, os resultados preliminares da região Nordeste, Centro-

oeste e Distrito Federal têm mostrado endemicidade moderada, observada através da prevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) entre 0,9 a 1,9% (BRASIL, 2008). Nos Estados Unidos, a prevalência estimada é de 1,8% da população em geral (ALTER *et al.*, 1999).

Tanto a infecção crônica quanto à infecção aguda pelo HCV são usualmente assintomáticas. Na infecção aguda pelo vírus C, apesar de incomum, podem ocorrer sintomas inespecíficos como fadiga, mal-estar geral ou icterícia. A persistência do HCV por mais de seis meses, após o contágio, caracteriza a infecção crônica. É tema controverso a proporção de pessoas infectadas pelo HCV que desenvolverá infecção crônica. Em geral, os estudos prospectivos têm demonstrado que 60 a 85% das pessoas infectadas pelo HCV desenvolvem infecção crônica (NATIONAL, 2002). A transição da fase aguda para a crônica normalmente ocorre na ausência de sintomas (SEEFF, 2002).

Como a doença normalmente apresenta-se de forma assintomática, o diagnóstico da hepatite C, muitas vezes, é feito ao acaso, a partir de alterações em exames de rotina ou de triagem em bancos de sangue. As aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO) são os marcadores de lesão hepática, porém inespecíficas para os diferentes tipos de doenças hepáticas. O exame sorológico é feito pelo anti-HCV e indica apenas contato prévio com o vírus, não definindo se existe presença do vírus no organismo (infecção aguda ou crônica). Sendo assim, os testes de biologia molecular para detectar a presença do ácido nucléico do vírus constituem-se no diagnóstico laboratorial definitivo de infecção. Várias técnicas analíticas podem ser usadas, sendo a mais difundida a reação de cadeia polimerase (*Polimerase Chain Reaction – PCR*). A determinação da presença do vírus é feita pelo PCR qualitativo e a carga viral pelo PCR quantitativo. Ainda através do PCR é feita a genotipagem do vírus (STRADER *et al.*, 2004; BRASIL, 2008).

As principais complicações potenciais da infecção crônica pelo vírus C, em longo prazo, são cirrose, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular (HOOFNAGLE, 2002). O percentual de pacientes cronicamente infectados, que evoluem para cirrose após 20 anos do contágio, varia entre diversos estudos. Em estudos prospectivos, as taxas de cirrose situam-se entre 7 a 16% (11%, em média) e em estudos retrospectivos entre 17 a 55% (42%,

em média) (SEEFF, 2002), sendo que provavelmente a taxa real situe-se entre 10% e 15% (NATIONAL, 2002).

Uma vez com cirrose, a doença pode evoluir para hepatocarcinoma, complicação maior da infecção crônica pelo HCV. No Japão, a incidência estimada foi de 5-10% por ano, sendo considerada uma das causas mais comum de óbito de pacientes com infecção pelo HCV (KATO *et al.*, 1999). Já outros estudos prospectivos têm revelado uma incidência de hepatocarcinoma de 1 a 3% por ano em população não asiática (FATTOVICH *et al.*, 1997; EL-SERAG e MASON, 1999). Estas variações de percentuais podem ocorrer por diferenças genéticas entre as populações e fatores ambientais, tais como dieta e contaminantes tóxicos (SEEFF, 2002).

A histopatologia, assim como em outras doenças crônicas do fígado, envolve a ocorrência de inflamação e fibrose, de forma lenta e progressiva, culminando em cirrose. A inflamação desempenha um papel na evolução da fibrose, mas sua presença não tem efeito significativo direto sobre a qualidade de vida do paciente. A hipertensão portal e outras características da insuficiência hepática, a necessidade de transplante de fígado e a progressão para hepatocarcinoma raramente ocorrem na ausência de cirrose. Sendo assim, a história natural da doença é reflexo do grau de fibrose e sua progressão (SEEFF, 2002).

A fibrose é caracterizada pela substituição do tecido lesado por uma cicatriz colagenosa. O fígado com fibrose é resultado da perpetuação da resposta de cicatrização, levando a um processo anormal da fibrogênese (produção e deposição de tecido conjuntivo). A cirrose é uma fase avançada da fibrose do fígado que é acompanhada por uma distorção da vasculatura hepática, levando ao desvio do suprimento de sangue portal e arterial, comprometendo a troca entre os sinusóides hepáticos e o hepatócitos (parênquima hepático), células do fígado que executam a maioria das funções conhecidas do fígado (SCHUPPAN e AFDHAL, 2008).

As principais consequências clínicas da cirrose são o prejuízo das funções hepáticas, aumento da resistência intra-hepática (hipertensão portal) e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (HCC). As anormalidades circulatórias provenientes da cirrose (vasodilatação esplênica, vasoconstrição e hipoperfusão dos rins, retenção de água e sal, aumento do débito cardíaco)

estão intimamente relacionadas com as alterações vasculares hepáticas (hipertensão portal) (SCHUPPAN e AFDHAL, 2008).

A transmissão do HCV ocorre através de sangue contaminado. Sendo assim, são consideradas situações de risco o uso de drogas injetáveis ou cocaína intranasal compartilhadas, transfusões de sangue (antes de 1992), transplantes de órgãos sólidos de doadores infectados, práticas médicas e odontológicas inseguras (material médico-cirúrgico infectado), gestação em mãe infectada, práticas sexuais de risco, uso de produtos derivados de sangue. A transmissão por transfusão de sangue foi praticamente eliminada mediante a introdução de um teste mais sensível para o anticorpo contra o HCV (anti-HCV) em meados de 1992 (NATIONAL, 2002).

Há pouca evidência de que fatores virológicos, incluindo a carga e genótipo viral, possam afetar significativamente o risco de progressão da doença hepática. Entretanto, os estudos clínicos apontam para influência destes fatores na resposta ao tratamento farmacológico (LAU *et al.*, 1993; ROFFI *et al.*, 1998; FANNING *et al.*, 1999; POYNARD *et al.*, 2001; ZEUZEM, 2004). Em contrapartida, Kobayashi e colaboradores sugeriram que maior taxa de progressão da doença em portadores do genótipo 1 (KOBAYASHI *et al.*, 1996).

No entanto, muitos fatores do hospedeiro podem levar à progressão da doença, tais como: apresentar idade avançada no momento da infecção, ser do sexo masculino, encontrar-se em estado de imunossupressão (co-infecção pelo HIV) ou estar co-infectado pelo vírus da hepatite B (SEEFF, 2002).

O uso de álcool, como fator importante na promoção do desenvolvimento de doença hepática progressiva, já está bem elucidado na literatura (NODA *et al.*, 1996; CORRAO e ARICO, 1998; OSTAPOWICZ *et al.*, 1998; PESSIONE *et al.*, 1998; WILEY *et al.*, 1998; FRIEDEN *et al.*, 1999), com forte evidência para os efeitos prejudiciais de 30 g/dia nos homens e 20 g/dia nas mulheres. Menores quantidades de álcool também podem aumentar o risco de lesão hepática associados com HCV. Outros fatores, incluindo a sobrecarga de ferro, a co-infecção esquistossomótica, medicamentos potencialmente hepatotóxicos e contaminantes ambientais podem, também, contribuir na progressão da doença (NATIONAL, 2002).

Apesar de o fígado ser o principal órgão acometido pela infecção do vírus da hepatite C, existem outras manifestações extra-hepáticas, as quais estão associadas a este agente etiológico. Crioglobulinemia, porfiria cutânea, glomerulonefrite membranoproliferativa, desordens linfoproliferativas, síndrome de Sjögren e neuropatias estão fortemente associadas com a infecção pelo vírus da hepatite C. Além destas, diabetes, doenças tireoidianas e presença de anticorpos no soro também parecem estar relacionadas à presença do vírus da hepatite C no organismo (GUMBER e CHOPRA, 1995; ALI e ZEIN, 2005; GALOSSI *et al.*, 2007). A fisiopatologia, para a maioria destas síndromes, parece ser imunológica. Terapia antiviral deve ser considerada em pacientes com sintomatologia intensa com ulcerações de pele e artralgias significativas (GUMBER e CHOPRA, 1995).

2.2 Tratamento medicamentoso

O tratamento da hepatite C tem como objetivo primário a supressão sustentada da replicação viral. Reconhecidamente, a denominada Resposta Viroológica Sustentada (RVS) é o desfecho laboratorial de maior relevância nos estudos clínicos sobre o tratamento desta doença, a qual significa a ausência do vírus no teste de reação de cadeia polimerase (PCR) após 24 semanas do término da terapia farmacológica (ALBERTI e BENVENEGNU, 2003).

A IFN foi o primeiro medicamento capaz de promover a RVS em pacientes com hepatite C, porém mostrava-se com baixa efetividade (15-20%). A associação com a ribavirina tornou o tratamento mais efetivo, com variação nas taxas de resposta virológica de acordo com o genótipo, sendo que para o genótipo 1 foram obtidas as menores taxas de resposta (31-38%) (MCHUTCHISON *et al.*, 1998; POYNARD *et al.*, 1998).

A ribavirina é um nucleosídeo triazólico, com atividade virostática. No interior da célula, a ribavirina é convertida em mono-, di- e trifosfatos. Tais derivados inibem a ação das enzimas envolvidas na síntese da cadeia do ácido nucléico viral por diferentes mecanismos não completamente elucidados. Por outro lado, a ribavirina é acumulada nos eritrócitos, resultando em hemólise destas células e, conseqüentemente, ocasionando anemia hemolítica de forma dose dependente, sendo este o tipo de toxicidade mais significativa no uso deste medicamento. No tratamento da hepatite C, pode ser observada

concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL com o uso da ribavirina em associação com IFN, o que pressupõe ajuste de dose do medicamento. Além disso, a ribavirina é teratogênica, não sendo possível seu uso durante a gestação (ARONSON, 2000).

As interferonas são um grupo de proteínas com amplo espectro antiviral, sendo de grande importância na regulação das funções imunológicas (imunomoduladoras). As 3 maiores classes reconhecidas são as alfa-interferonas (IFN- α), derivadas de linfócitos e macrófagos; as beta-interferonas (IFN- β), produzidas por células epiteliais e fibroblastos; e as gama-interferonas (IFN- γ), derivadas de linfócitos T e macrófagos após estimulação mitogênica e antigênica. A IFN- α é o tipo de interferona com maior uso terapêutico, sendo aprovado como medicamento antiviral para o tratamento da hepatite B e C, sarcoma de Kaposi e condiloma acuminado (ARONSON, 2000).

A IFN- α liga-se em receptores de superfície da célula, promovendo a ativação de enzimas citoplasmáticas que afetam a translação do RNA mensageiro e, assim, a síntese protéica. O tempo para o começo de sua ação leva algumas horas, com pico de concentração plasmática entre 3 a 12 horas, porém pode persistir por vários dias. Os efeitos adversos já foram extensivamente elucidados, sendo que os produtos biológicos parecem ser menos tóxicos do que os compostos biossintéticos (ARONSON, 2000). Sintomas tipo gripais, desordens hematológicas, neurológicas, hepáticas já foram relatados com o uso de IFN- α .

O medicamento IFN- α é produzido por tecnologia de DNA recombinante e purificado por cromatografia de alta afinidade. Subespécies do gene alfa humano pode produzir IFN- α com variantes de proteína ou uma mistura de proteínas. As variantes de proteína são designadas por um número, que são qualificados por uma letra para indicar a sequência de aminoácidos nas posições 23 e 34. Sendo assim, existem dois tipos de IFN- α bastante semelhantes, química e farmacologicamente, e comumente utilizados na prática clínica, que diferem pela sequência de dois aminoácidos: a alfainterferona-2a (IFN-2a), com uma lisina na posição 23 e histidina na posição 34, e a alfainterferona-2b (IFN-2b), com uma arginina na posição 23 e histidina na posição 34 (THOMSON, 2010).

As formas peguiladas da IFN-2a e IFN-2b foram desenvolvidas com o objetivo de prolongar o tempo de meia-vida destas moléculas. Enquanto o tempo de meia vida das IFN-2a ou 2b é de poucas horas, as formas peguiladas destas moléculas circulam no organismo por vários dias, permitindo que sua administração passasse a ser 1 vez por semana ao invés de 3 vezes, com discreto aumento da RVS obtidos para o genótipo 1 (ALBERTI e BENVENEGNU, 2003).

Estas formas peguiladas constituem-se do acoplamento da IFN a diferentes tipos de polietilenoglicóis (PEG). Estes consistem de etilenoglicóis monoméricos conjugados formando uma cadeia (polímeros), sendo consideradas moléculas biologicamente inertes. Os PEG reduzem a degradação das IFN e, conseqüentemente, aumentam o tempo de atividade destas. Há uma diversidade de tipos de cadeias poliméricas que diferem quanto ao peso molecular e ramificação estrutural, podendo ser ligadas as IFN em diferentes posições (FOSTER, 2004).

Diante disso, foram estabelecidos no mercado farmacêutico dois tipos de PEG-IFN com pesos moleculares e estruturas físico-químicas diferentes, a alfapeginterferona-2a (PEG-IFN-2a) com 40 kd e cadeia ramificada de PEG e a alfapeginterferona-2b (PEG-IFN-2b) com 12 kd e cadeia linear de PEG (FOSTER, 2004). Apesar de tais diferenças resultarem em distintos perfis de farmacocinética e farmacodinâmica, a eficácia das duas formas parecem muito similares nos estudos clínicos, particularmente quando usados em associação com a ribavirina (ALBERTI e BENVENEGNU, 2003; FOSTER, 2004). Entretanto, existe um contraponto na literatura científica sobre a similaridade das duas formas de PEG-IFN, na qual se argumenta que são moléculas distintas e não podem ser intercambiáveis (FOSTER, 2004).

Em documento elaborado pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) sobre o tratamento da hepatite C (2002) a conclusão baseada nos dados disponíveis foi de que as taxas mais altas de RVS tem sido obtidas pelo tratamento com PEG-IFN em combinação com a ribavirina, pelo menos para os pacientes infectados pelo genótipo 1, sendo, portanto, o regime recomendado para o tratamento da hepatite C com este genótipo (NATIONAL, 2002). Em artigo de revisão de Jamal e colaboradores (2008), com intuito de questionar a superioridade da alfapeginterferona nos genótipos 2 e 3, concluiu que a afirmação feita pelo NIH,

desde 2002, continua válida. Os autores desta revisão concluíram que a resposta virológica sustentada para os genótipo 2 ou 3 tratados com alfainterferona e ribavirina é de 70% a 88%, não havendo um maior benefício no tratamento com alfapeginterferona, que pode ser algo como 6 a 30 vezes mais caro (JAMALL *et al.*, 2008).

Portanto, é possível afirmar que a PEG-IFN mostrou uma pequena superioridade de eficácia para genótipo tipo 1, em comparação com a IFN (MANNS *et al.*, 2001; FRIED *et al.*, 2002). Ainda assim, alguns autores questionam esta superioridade, pois trata-se de estudos abertos, financiados pelos fabricantes que utilizaram doses moleculares maiores de PEG-IFN em contrapartida com as doses menores de IFN (PICON *et al.*, 2002).

O protocolo brasileiro - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento da Hepatite C - representou a síntese da melhor evidência científica e foi o referencial para o desenvolvimento do presente trabalho. A partir da recomendação estabelecida neste protocolo, de criação de serviços especializados no tratamento da hepatite C, foi instituído o Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis, onde foi possível aliar atividades assistenciais e de pesquisa, permitindo, assim, o seguimento sistemático dos pacientes e geração de dados farmacoepidemiológicos sobre este tratamento.

2.3 Estudos de Eficácia, Segurança e Efetividade

No contexto da pesquisa clínica, por eficácia, entende-se o benefício sobre a condição específica que se quer tratar, enquanto que a segurança é a condição indispensável para autorizar o emprego clínico. Estudos de efetividade constituem-se na etapa de avaliação pós-comercialização, que visa ao estabelecimento do perfil de eficácia e segurança do medicamento, quando este é utilizado pela população em geral em larga escala, em condições de emprego real (FUCHS *et al.*, 2004). Nesta etapa, também denominada estudo de Fase IV ou de farmacovigilância, é possível observar discrepâncias significativas nos resultados clínicos quando comparado aos estudos desenvolvidos nas etapas pré-comercialização (Fases II e III). A seguir serão explicitados os principais estudos de eficácia, segurança e efetividade com PEG-IFN-2a ou 2b associadas à ribavirina no tratamento da hepatite C.

2.3.1 Estudos de Eficácia

Zeuzem e colaboradores (2000) realizaram estudo multicêntrico (n=531), randomizado, aberto e de fase III. Foram comparados 2 grupos de tratamento, um recebendo PEG-IFN-2a na dose de 180 µg 1 vez por semana por 48 semanas e outro alfainterferona-2a na dose de 6.000.000 UI, 3 vezes por semana até a 12^a semana e após 3.000.000 UI, 3 vezes por semana até completar 48 semanas. A taxa de RVS foi de 39% para o grupo PEG-IFN-2a, sendo que a maior parte da amostra estudada foi do genótipo 1 (63%). Em análise múltipla de regressão logística, considerando fatores como o sexo, superfície corporal, níveis de transaminases hepáticas e genotipagem, foi estimado que os genótipos não-1 tiveram maiores taxas de RVS (ZEUZEM *et al.*, 2000).

Manns e colaboradores (2001), em ensaio clínico multicêntrico (n=1530), randomizado e aberto de fase III, comparou 3 grupos de tratamento: alfapeginterferona-2b na dose de 1,5 µg/kg por semana e ribavirina na dose de 800 mg/dia; alfapeginterferona-2b na dose de 1,5 µg/kg por semana até a 4^o semana e, após, 0,5 µg/kg por semana e ribavirina na dose de 1.000-1.200 mg/dia; alfainterferona-2b na dose de 3.000.000 UI 3 vezes por semana e ribavirina na dose 1.000-1.200 mg/dia. Os 3 grupos tiveram tempo total de tratamento de 48 semanas. A alfapeginterferona-2b, na dose de 1,5 µg/kg, associada à ribavirina, teve taxa de resposta virológica sustentada de 54% *versus* a taxa de 47% obtida com alfainterferona-2b, sendo que para o genótipo 1 as taxas foram de 42% e 33%, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os tratamentos com alfapeginterferona-2b e alfainterferona-2b para os genótipos 2 e 3, com taxas de resposta virológica sustentada de aproximadamente 80% para ambos os tratamentos (MANNS *et al.*, 2001).

Lindsay e colaboradores (2001), em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, avaliaram a alfapeginterferona-2b (nas doses de 0,5; 1,0 ou 1,5 µg/kg, 1 vez por semana) e alfainterferona-2b (na dose de 3.000.000 UI, 3 vezes por semana). Foram randomizados 1.219 pacientes, que foram tratados por 48 semanas e acompanhados por mais 24 semanas pós-tratamento. A maior parte da amostra estudada constituiu-se do genótipo 1 (70%). O aumento da dose de alfapeginterferona-2b foi associado a um aumento da resposta

viroológica ao final do tratamento (33%, 41% e 49%, respectivamente). O grupo alfainterferona-2b apresentou a menor taxa de resposta virológica (24%). A resposta virológica sustentada nas 3 diferentes doses de alfapeginterferona-2b foi de 18%, 25% e 23%, respectivamente, e para a alfainterferona-2b foi de 12%, quando considerados todos os genótipos. Na avaliação do genótipo 1, a taxa de resposta virológica sustentada foi de 14% para alfapeginterferona-2b nas doses de 1,0 ou 1,5 µg/kg (LINDSAY *et al.*, 2001).

Fried e colaboradores (2002) realizaram ensaio clínico randomizado e aberto de fase III, comparando três grupos de tratamento: (1) alfapeginterferona-2a na dose de 180 µg, 1 vez por semana associada à ribavirina na dose de 1000-1200 mg/dia; (2) alfapeginterferona-2a na dose de 180 µg, 1 vez por semana em monoterapia (utilizando placebo) e (3) alfainterferona-2b 3.000.000 UI, 3 vezes por semana associada à ribavirina na dose de 1000-1200 mg/dia. Um total de 1.121 pacientes foram randomizados e tratados 48 semanas. Foi obtida uma taxa de resposta viral sustentada de 56%, 29% e 44%, respectivamente. Quando considerado somente o genótipo 1 foram obtidas as taxas de 46%, 36% e 21%, para os 3 diferentes regimes, respectivamente (FRIED *et al.*, 2002).

Hadziyannis e colaboradores (2004) realizaram um estudo randomizado, duplo cego, com 1.014 pacientes com a finalidade de estabelecer a melhor dose de ribavirina a ser associada à alfapeginterferona-2a, assim como o tempo de tratamento mais adequado. Quatro grupos foram estabelecidos: alfapeginterferona-2a associada à ribavirina na dose de 800 mg por dia, por 24 semanas; alfapeginterferona-2a associada à ribavirina na dose de 1.000-1.200 mg, por 24 semanas; alfapeginterferona-2a associada à ribavirina na dose de 800 mg por dia, por 48 semanas; alfapeginterferona-2a associada à ribavirina na dose de 1.000-1.200 mg por dia, por 48 semanas. Nos grupos que utilizaram dose mais alta de ribavirina, 1.000 mg foram administrados a pacientes com menos de 75 kg e 1.200 mg a pacientes com 75 kg ou mais. Este estudo demonstrou que o melhor regime terapêutico para pacientes com genótipo tipo 1 foi a utilização de alfapeginterferona-2a associada à ribavirina 1.000-1.200 mg, por 48 semanas, com resposta virológica sustentada de 52% (HADZIYANNIS *et al.*, 2004).

Bruno e colaboradores (2004) realizaram um estudo randomizado, aberto, de fase III, com pacientes portadores do genótipo 1, comparando o tratamento com alfapeginterferona-2b (80-100 µg/semana de acordo com o peso corporal até a 8ª semana e, após, 50 µg em dose fixa) e alfainterferona-2b (6.000.000 UI, 3 vezes/semana), ambos em associação com a ribavirina (1.000-1.200 mg/dia), por 48 semanas. Foram alocados 323 pacientes virgens de tratamento. A combinação de alfapeginterferona e ribavirina resultou em maior resposta virológica sustentada e com maior tolerabilidade quando comparada a alfainterferona e ribavirina (RVS: 41,1% *versus* 29,7%; p=0,037). Em análise de regressão logística, os pacientes tratados com alfapeginterferona e ribavirina com menos de 50 anos e fibrose leve obtiveram as maiores taxas de RVS (\leq 50 anos: RVS=51,5% *versus* >50 anos: RVS=24,0%; fibrose leve: RVS= 56,4% *versus* cirrose: RVS=7,1%) (BRUNO *et al.*, 2004).

Com objetivo de comparar a segurança e eficácia da alfapeginterferona-2a e 2b, bem como dose menor da alfapeginterferona-2b, McHutchison e colaboradores (2009) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, envolvendo 3.070 pacientes portadores do genótipo 1, virgens de tratamento, os quais foram alocados em 3 grupos de tratamento: alfapeginterferona-2b na dose de 1,5 µg/kg de peso corporal por semana associada à ribavirina na dose de 800 a 1.400 mg por dia; alfapeginterferona-2b na dose de 1,0 µg/kg por semana associada à ribavirina na dose de 800 a 1.400 mg por dia; alfapeginterferona-2a na dose de 180 µg/semana, associada à ribavirina na dose de 1.000 a 1.200 mg por dia. Foram comparadas as taxa de resposta virológica sustentada, a segurança e perfis de eventos adversos. A conclusão do estudo foi de que as taxas de resposta virológica sustentada e tolerabilidade, não diferiram significativamente entre os dois tipos de alfapeginterferona-2a e 2b (RVS=40,9% *versus* 39,8%; p=0,57) ou entre as duas diferentes doses da alfapeginterferona-2b (RVS=39,8% *versus* 38%; p=0,20) (MCHUTCHISON *et al.*, 2009).

Em 2010, em contrapartida aos achados de McHutchison, dois autores italianos, Ascione e colaboradores (ASCIONE *et al.*, 2010) e Rumi e colaboradores (RUMI *et al.*, 2010), demonstraram que a RVS da

alfapeginterferona-2a é maior que da alfapeginterferona-2b. Ambos os estudos foram abertos, randomizados, em um único centro e tiveram como objetivo de comparar a eficácia e segurança dos dois medicamentos. Pacientes virgens de tratamento foram alocados para receber alfapeginterferona-2a (180 µg por semana) ou alfapeginterferona-2b (1,5 µg/Kg por semana) associadas à ribavirina num período de 48 semanas para os genótipos 1 e 4 e de 24 semanas para genótipos 2 e 3. O primeiro estudo incluiu 320 pacientes e obteve RVS de 68,8% para alfapeginterferona-2a e 54,4% para alfapeginterferona-2b ($p=0,008$). Quando avaliado os genótipos 1 e 4 a RVS foi de 54,8% para alfapeginterferona-2a e 39,8% para alfapeginterferona-2b ($p=0,04$) e para os genótipos 2 e 3 a RVS foi de 88,1% para alfapeginterferona-2a e 74,6% para alfapeginterferona-2b ($p=0,046$). O segundo artigo italiano incluiu 212 pacientes, com resultados de RVS de 66% versus 54% ($p=0,02$), sendo que para os genótipos 1 e 4 as taxas foram de 48% para alfapeginterferona-2a e 32% para alfapeginterferona-2b ($p=0,04$). Com relação à segurança, ambos estudos não demonstraram diferença do perfil eventos adversos entre os medicamentos, com interrupção por eventos adversos na faixa de 6-8%.

Chander e colaboradores (2002), em revisão sistemática sobre o tratamento da hepatite crônica C, realizaram busca da literatura em bases eletrônicas entre janeiro de 1996 a março de 2002. Como limites de busca, foram considerados estudos realizados em humanos utilizando desfechos clínicos, histológicos ou virológicos. Esta revisão sistemática concluiu que a combinação de alfapeginterferona e ribavirina foi mais eficaz do que a alfainterferona e ribavirina em pacientes infectados com o genótipo 1 (RVS de 42% versus 33%). Também concluiu que os estudos foram moderadamente consistentes no que diz respeito à redução do risco de carcinoma hepatocelular naqueles pacientes que realizaram tratamento medicamentoso (CHANDER *et al.*, 2002).

Em outra revisão não sistemática, Craxi e Licata (2003), identificaram que o tratamento padrão da hepatite crônica C é a combinação de PEG-IFN e ribavirina. As taxas de RVS nos estudos clínicos foram de 54 a 61% para o tratamento de 48 semanas. Para o genótipo 1 com tratamento de 48 semanas a RVS foi de 42 a 51% e para os genótipos 2 e 3 foi de 78 a 82% com tratamento de 24 semanas. Quando comparado com os estudos de IFN e

ribavirina, as taxas de RVS para PEG-IFN e ribavirina foram 5 a 10% mais altas, para todos os genótipos (CRAXI e LICATA, 2003).

Em 2007, revisão sistemática da Cochrane foi realizada com objetivo de avaliar o risco e o benefício da alfapeginterferona associada à ribavirina comparada a alfainterferona associada à ribavirina no tratamento da hepatite crônica C. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados independentemente dos regimes terapêuticos utilizados. Foram excluídos pacientes com comorbidades como hepatite B, HIV, câncer ou transplantados de fígado. Os desfechos primários referiram-se à resposta virológica sustentada e morbimortalidade resultante das complicações hepáticas. Os desfechos secundários incluíram a falha de resposta histológica, qualidade de vida e eventos adversos.

Nesta revisão, foram incluídos 18 estudos clínicos randomizados com alocação de 4.811 pacientes. Destes, 11 estudos não foram feitos de forma cegada e, assim, sujeito a vieses metodológicos. Na conclusão desta revisão, a associação de alfapeginterferona e ribavirina apresentou maior benefício com relação à resposta virológica sustentada (50% vs. 38%; RR: 0.80; IC95%: 0.74–0.88), porém com heterogeneidade considerável nos resultados. Em contrapartida, houve maior taxa de eventos adversos com alfapeginterferona, tais como neutropenia, trombocitopenia, artralgias e reações no local de aplicação. Não houve diferença significativa em relação à resposta virológica sustentada em análises de subgrupos tais como genótipo viral, carga viral, co-intervenções ou tipo de alfapeginterferona (SIMIN *et al.*, 2007).

2.3.2 Estudos de Segurança

Estudos sobre a segurança deste tratamento são menos evidentes na literatura, encontrando-se como desfecho secundário dos estudos de eficácia. De forma geral, em tais estudos existem diferenças quantitativas e similaridades qualitativas na descrição dos eventos apresentados com o tratamento da associação da alfapeginterferona e ribavirina. A seguir serão apresentados os aspectos de segurança dos 5 principais estudos relatados no item Estudos de eficácia, bem como o resumo de reações adversas apresentadas para a alfapeginterferona 2a e 2b e a ribavirina.

Zeuzem e colaboradores (2000)

Este estudo comparou a alfapeginterferona e alfainterferona, ambas em monoterapia. Os eventos adversos foram classificados como leve, moderado, grave ou que levassem a risco de vida. Estes foram observados durante todo o período de tratamento e após 56 dias do término. Exames laboratoriais de monitorização (hemograma, plaquetas, TSH, ALT, AST) foram avaliados antes do começo do tratamento e nas semanas 1, 2, 4, 6 e 8 e após a cada 4 semanas até o final do acompanhamento nas 72 semanas.

A frequência e a severidade dos eventos adversos foram similares nos 2 grupos de tratamento e foram considerados típicos dos já reportados com a terapia com alfainterferona. A depressão ocorreu em 16% dos pacientes tratados com alfapeginterferona e 23% dos tratados com alfainterferona. As desordens psiquiátricas foram os eventos adversos de maior gravidade (depressão grave, psicose e distúrbios de personalidade). Um paciente do grupo da alfapeginterferona foi a óbito por overdose acidental de heroína, 10 dias após o término das 48 semanas de tratamento e não foi considerado pelos investigadores como relacionada ao uso do medicamento.

Os eventos adversos mais frequentes foram: dor de cabeça (PEG-IFN=60% e IFN=66%), fadiga (PEG-IFN=60% e IFN=65%), febre (PEG-IFN=37% e IFN=52%), mialgias (PEG-IFN=42% e IFN=43%), calafrios (PEG-IFN=27% e IFN=43%), alopecia (PEG-IFN=27% e IFN=37%), náuseas (PEG-IFN=21% e IFN=35%), insônia (PEG-IFN=18% e IFN=24%), perda de apetite (PEG-IFN=20% e IFN=21%), diarreia (PEG-IFN=19% e IFN=20%), entre outros.

A interrupção do tratamento por anormalidades nos exames laboratoriais ocorreu em 1% em cada grupo. Modificações da dose do medicamento em virtude destas anormalidades (neutropenia, plaquetopenia e anemia) ocorreram em 14% dos pacientes no grupo alfapeginterferona e 9% no grupo alfainterferona, sendo a neutropenia a anormalidade maior ocorrência (11% dos pacientes no grupo alfapeginterferona e 7% no grupo alfainterferona). Nenhum paciente interrompeu o tratamento por neutropenia grave (neutrófilos abaixo de $500/\text{mm}^3$), apesar de ter ocorrido em 12 pacientes no grupo alfapeginterferona e em 4 no grupo alfainterferona (ZEUZEM *et al.*, 2000).

Manns e colaboradores (2001)

Neste estudo, os eventos adversos relatados para alfapeginterferona e alfainterferona puderam também estar associados à ribavirina, que foi administrada nos três grupos constituídos. Os eventos adversos foram graduados como leves, moderados, graves ou que levassem a risco de vida. Os pacientes foram avaliados nas semanas 2,4, 6, 8 e 12 e após a cada 6 semanas até o final do acompanhamento. Exames laboratoriais (bioquímica e hemograma) foram realizados na mesma periodicidade.

A taxa de interrupção por qualquer evento adverso foi similar (PEG-IFN=14% e IFN=13%). Os eventos adversos relatados foram sintomas tipo gripais (astenia, fadiga, febre, dor de cabeça, calafrios, perda de peso, tonturas, artralguas), gastrointestinais (anorexia, diarreia, náuseas, vômitos), psiquiátricos (dificuldade de concentração, depressão, insônia, irritabilidade), respiratórios (tosse e dispneia) e dermatológicos (alopecia, prurido, *rash*, pele seca, inflamação no local de aplicação).

A anemia, efeito reconhecidamente típico do uso da ribavirina, foi observada de forma mais significativa no estudo, sendo motivo de modificação da dose em 9% dos pacientes no grupo alfapeginterferona e 13% no grupo alfainterferona. As reduções de doses ainda ocorreram por neutropenia (PEG-IFN=18% e IFN=8%), plaquetopenia (PEG-IFN=3% e IFN=1%), sendo que interrupções ocorreram por neutropenia (1% para ambos os grupos) e nenhuma por plaquetopenia.

A conclusão do estudo foi de que os eventos adversos associados aos grupos de tratamento foram similares, não sendo observado nenhum diferente dos já relatados. Os sintomas tipo gripais (fadiga, febre, dor de cabeça, calafrios) foi observado com maior frequência com a alfapeginterferona em doses mais altas do que com a alfainterferona. Os eventos foram geralmente classificados como leves, não limitando o tratamento (MANNNS *et al.*, 2001).

Lindsay e colaboradores (2001)

No que diz respeito à segurança e tolerabilidade, este estudo mostrou que a alfapeginterferona-2b (em todas as doses testadas) foi comparável à alfainterferona-2b. A segurança foi monitorada por exames clínicos e laboratoriais (hematológico e bioquímico). Os dados coletados sobre os

eventos adversos incluíram a gravidade, frequência e a duração de cada evento, bem como o impacto sobre o tratamento. Os eventos adversos foram classificados como leve, moderado, grave, ou com risco de vida. Todos os eventos adversos graves, exceto os sintomas gripais foram controladas pela redução da dose.

A incidência e a gravidade de eventos adversos foram similares entre a alfapeginterferona-2b na dose de 0,5 µg/kg e alfainterferona-2b na dose de 3.000.000 UI, enquanto que os perfis para as doses mais elevadas alfapeginterferona-2b (1,0 µg/kg e 1,5 µg/kg) foram semelhantes entre si, porém associados com uma maior frequência de febre e calafrios.

Assim, como já identificado para a alfainterferona-2b, os eventos adversos mais comuns relatados com a alfapeginterferona-2b foram os sintomas tipos gripais como cefaleia, mialgia, fadiga, calafrios e febre. Nenhum evento adverso novo ou inesperado foi relatado. Outros eventos observados foram os gastrintestinais (náuseas e anorexia), psiquiátricos (irritabilidade e insônia) e dermatológicos (alopecia e inflamação no local da injeção). As taxas de interrupção do tratamento por eventos adversos foram comparáveis em todos os 3 grupos da alfapeginterferona-2b (9%-11%) e ligeiramente superiores aos do grupo alfainterferona-2b (6%).

Houve redução das contagens de leucócitos, neutrófilos, plaquetas durante as primeiras semanas de tratamento em todos os grupos, estabilizando durante o restante do tratamento. Redução de dose por neutropenia ocorreu raramente, sendo mais comum no grupo alfapeginterferona-2b na dose de 1,5 µg/kg (5%) em comparação com os outros grupos de tratamento (2% a 3%). Redução da dose por plaquetopenia foi mais comum nos grupos tratados com alfapeginterferona-2b (2% a 3%) em comparação com a alfainterferona-2b (0,3%) (LINDSAY *et al.*, 2001).

Fried e colaboradores (2002)

Os grupos comparados neste estudo foram a alfapeginterferona-2a associada à ribavirina, alfainterferona-2b associada à ribavirina e alfapeginterferona -2a. A segurança foi avaliada por testes de laboratório e de

eventos adversos nas semanas 1, 2, 4, 6 e 8 e após mensalmente durante o tratamento.

A maioria dos eventos adversos observados em todos os grupos foram aqueles comumente associados ao tratamento com alfainterferona. Os pacientes tratados com alfapeginterferona-2a e ribavirina ou placebo tiveram uma menor incidência de sintomas gripais (febre, mialgia e calafrios) do que aqueles tratados com alfainterferona-2b e ribavirina. Os pacientes tratados com alfapeginterferona-2a em associação com ribavirina ou como monoterapia tiveram uma menor incidência de depressão do que aqueles tratados com alfainterferona-2b e ribavirina (22%, 20% e 30%, respectivamente). Três pacientes foram a óbito após o término do tratamento: um paciente do grupo alfainterferona-2b e ribavirina por doença cardíaca, e dois do grupo alfapeginterferona-2a, um de afogamento e outro de câncer de fígado. Nenhuma das mortes foi relacionada ao tratamento.

Houve redução nas contagens de neutrófilos em todos os grupos de tratamento, especialmente durante as duas primeiras semanas de tratamento, com estabilização no decorrer do tratamento. Quatro pacientes (3 do grupo alfapeginterferona-2a e ribavirina; 1 do grupo alfainterferona-2b e ribavirina) interromperam o tratamento por neutropenia severa (inferior a $500/\text{mm}^3$). A contagem de plaquetas diminuiu progressivamente durante as primeiras 8 semanas de tratamento com alfapeginterferona-2a (com ou sem ribavirina), enquanto com a alfainterferona-2b e ribavirina manteve-se próximo à linha de base durante todo tratamento. Dois pacientes com trombocitopenia (1 de cada grupo, com ribavirina) tiveram hemorragia grave. Cinco pacientes (4 do grupo alfapeginterferona-2a e ribavirina e 1 do grupo alfapeginterferona-2a) interromperam o tratamento por causa da trombocitopenia.

As taxas de interrupções do tratamento por alterações laboratoriais ou outros eventos adversos foram semelhantes nos grupos que receberam alfapeginterferona-2a e ribavirina (3% por anormalidades laboratoriais e 7% por outros eventos adversos), alfapeginterferona-2a (1% e 6%, respectivamente) e alfainterferona-2b e ribavirina (1% e 10%). Os eventos que levaram à interrupção foram transtornos psiquiátricos (principalmente depressão e eventos relacionados) (FRIED *et al.*, 2002).

Hadziyannis e colaboradores (2004)

Este estudo teve como objetivo avaliar a melhor dose de ribavirina a ser associada à alfapeginterferona-2a, assim como o tempo de tratamento mais adequado. A segurança foi observada por exame clínico, testes laboratoriais e reportes espontâneos dos eventos adversos. Os eventos adversos foram classificados com leve, moderado, grave ou com risco de vida. As avaliações clínicas e laboratoriais foram feitas na semana 1, 2, 4, 6, 8, 12 e, após, a cada 6 semanas.

A maioria dos eventos adversos foram considerados leves a moderados, sendo todos tipicamente já reportados para a alfainterferona e ribavirina. De forma qualitativa, todos os grupos relataram os mesmos eventos adversos. Foram relatados, em ordem de ocorrência, os seguintes eventos: dor de cabeça, fadiga, mialgias, febre, insônia, náuseas, calafrios, irritabilidade, alopecia, artralgias, prurido, depressão, diarreia, dermatite, anorexia. Com o tempo de tratamento de 24 semanas, houve menos eventos adversos considerados como severos. Quatro óbitos ocorreram, porém em apenas 2 dos casos foram considerados relacionados ao tratamento: 1 suicídio e uma morte por septicemia. Pacientes tratados por 48 semanas tiveram maiores taxas de interrupção e mais frequente reduções de dose.

Houve redução de hemoglobina abaixo de 10,0 mg/dL em todos os 4 grupos estudados, sendo que em maior percentual nos pacientes que fizeram uso de alfapeginterferona e ribavirina na maior dose por 48 semanas (15,4%). Contagem de neutrófilos abaixo de 500/mm³ e plaquetas abaixo de 50.000/mm³ ocorreram de 3% a 5% em todos os grupos (HADZIYANNIS *et al.*, 2004).

Em síntese, os principais efeitos adversos relacionados ao uso de alfapeginterferona, associado ou não à ribavirina no tratamento da hepatite C foram (THOMSON, 2010):

Alfaferon-2a:

Com ocorrência de > 10%:

- Sistema nervoso central: cefaleia (54%), fadiga (56%), pirexia (37%), insônia (19-30%), depressão (18%), tonturas (16%), irritabilidade/ansiedade/nervosismo (19-33%), dor (11%);
- Dermatológicos: alopecia (23-28%), prurido (12-19%), dermatite (16%);
- Gastrointestinais: náuseas/vômitos (24%), anorexia (17-24%), diarreia (16%), perda de peso (16%), dor abdominal (15%);
- Hematológicas: neutropenia (21-27%), linfopenia (14%), anemia (11%);
- Hepáticas: aumentos de ALT/AST durante ou após o tratamento (7-12%);
- Locais: reação no local da injeção (22%);
- Neuromusculares e esqueléticos: fraqueza (56-65%), mialgia (37%), calafrios (35%), artralgias (28%);
- Respiratório: dispneia (13%).

Com ocorrência de 1% a 10%:

- Sistema nervoso central: incapacidade de concentração (8%), memória prejudicada (5%), alteração do humor (3%);
- Dermatológicos: dermatite (8%), prurido (5%), pele seca (4-10%), eczema (1-5%);
- Endócrino e metabólicos: hipotireoidismo (3% a 4%), hipertireoidismo (\leq 1%);
- Gastrointestinais: xerostomia (6%), dispepsia (<1-6%), perda de peso (4-10%);
- Hematológicos: trombocitopenia (5%), linfopenia (3%), anemia (2%);
- Hepáticas: descompensação hepática (2%);
- Neuromusculares e esqueléticos: dor nas costas (9%);
- Oculares: visão borrada (4%);
- Doenças respiratórias: tosse (4-10%), dispneia (4%);
- Diversos: diaforesi (6%), infecção bacteriana (3%).

Com ocorrência de \leq 1% (limitado a importantes eventos ou risco de vida):

- Anafilaxia, angioedema, angina, anemia aplástica, arritmias, doenças auto-imunes, bronquiolite obliterante, broncoespasmo, hemorragia cerebral, dor

torácica, colangite, colite, coma, úlcera de córnea, diabetes melito, endocardite, eritema multiforme, dispneia de grande esforço, dermatite esfoliativa, esteatose hepática, hemorragia gastrointestinal, alucinações, perda auditiva, disfunção hepática, descompensação hepática, hiper-/hipoglicemia, reações de hipersensibilidade, hipertensão, gripe, pneumonia intersticial, miosite, neurite óptica, papiledema, pancreatite, úlcera péptica, neuropatia periférica, pneumonia, doença psiquiátrica, psicose, embolia pulmonar, infiltrado pulmonar, hemorragia da retina, retinopatia, artrite reumatoide, sarcoidose, síndrome de Stevens-Johnson, ideação suicida, suicídio, arritmia supraventricular, lúpus eritematoso sistêmico, púrpura trombocitopênica trombótica, urticária, erupções vesicular, visão diminuída ou perda.

Alfapeginterferona-2b:

Com ocorrência de > 10%:

- Sistema nervoso central: cefaleia (56%), fadiga (52%), depressão (16% a 29%, pode ser grave), ansiedade/labilidade emocional/irritabilidade (28%), insônia (23%), febre (22%), tonturas (12%);
- Dermatológicos: alopecia (22%), prurido (12%), pele seca (11%);
- Gastrointestinais: náuseas (26%), anorexia (20%), diarreia (18%), dor abdominal (8-15%), perda de peso (11%);
- Hematológicos: neutropenia (6-70%, grau 4: 1%), trombocitopenia (7-20%; graus 3/4: <4%), anemia (12-47%);
- Locais: inflamação no local da injeção (23-47%);
- Neuromuscular e esquelético: mialgias (54%), fraqueza (52%), dor músculo-esquelética (28%), artralgia (23%), calafrios (23%);
- Diversos: infecção viral (11%).

Com ocorrência de > 1% a 10%:

- Cardiovasculares: dor no peito (6%), rubor (6%);
- Sistema nervoso central: dificuldade de concentração (10%), mal-estar (7%), nervosismo (4%), agitação (2%), comportamento suicida (ideação/tentativa de suicídio ≤ 2%);

- Dermatológicos: prurido (6%);
- Endócrino e metabólicos: hipotireoidismo (5%), distúrbio menstrual (4%), hipertireoidismo (3%);
- Gastrointestinais: vômitos (7%), dispepsia (6%), xerostomia (6%), constipação (1%);
- Hepática: aumento das transaminases (10%; transitória), hepatomegalia (6%);
- Locais: dor no local da injeção (2-3%);
- Oculares: conjuntivite (4%), visão turva (2%);
- Respiratórios: faringite (10%), tosse (8%), sinusite (7%), dispneia (4%), rinite (2%);
- Diversos: diaforese (6%), anticorpos neutralizantes (2%).

Com ocorrência de $\leq 1\%$ (limitado a importantes eventos e com risco de vida):

- Recaída no uso de drogas, comportamento agressivo, anafilaxia, angina, angioedema, estomatite aftosa, anemia aplástica, arritmia, trombocitopenia auto-imune (com ou sem púrpura), infecção bacteriana, bronquiolite obliterante, broncoconstrição, parada cardíaca, cardiomiopatia, celulite, hemorragia cerebral, isquemia cerebral, citopenia, diabete melito, overdose de drogas, enfisema, encefalopatia, eritema multiforme, infecção fúngica, gastroenterite, gota, alucinações, perda auditiva, colite hemorrágica, ideação homicida, hiperglicemia, hiper-/hipotensão, reações de hipersensibilidade, hipertrigliceridemia, necrose no local da injeção, nefrite intersticial, pneumonia intersticial, colite isquêmica, leucopenia, perda de consciência, síndrome semelhante ao lúpus, edema macular, perda de memória, enxaqueca, miosite, paralisia do nervo facial/oculomotor, neurite óptica, palpitação, pancreatite, papiledema, parestesia, derrame pericárdico, neuropatia periférica, fototoxicidade, derrame pleural, pneumonia, pneumonite, polineuropatia, psoríase, psicose, infiltrados pulmonares, insuficiência renal, trombose, hemorragia da retina, isquemia retinal, rabdomiólise, artrite reumatóide, sarcoidose, apreensão, sepse, creatinina sérica aumentada, síndrome de Stevens-Johnson, arritmia supraventricular, lúpus eritematoso sistêmico, taquicardia, púrpura trombocitopênica

trombótica, tireoidite, necrólise epidérmica tóxica, ataque isquêmico transitório, colite ulcerativa, urticária, vasculite, vertigem, diminuição da visão ou perda, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

2.3.3 Estudos de Efetividade

Um estudo aberto prospectivo não randomizado foi conduzido em 18 centros no Canadá a fim de observar, na rotina da prática clínica, a eficácia e a segurança do uso de alfapeginterferona-2a 180 µg/semana associada à ribavirina. O desfecho primário de eficácia foi a resposta virológica sustentada (RVS), realizada por PCR, na semana 48 para os pacientes que realizaram o tratamento por 24 semanas e na semana 72 para os que realizaram tratamento por 48 semanas. A segurança foi avaliada por exames clínicos e laboratoriais em intervalos regulares. Os eventos adversos foram monitorados durante todo o tratamento e após 6 meses do término.

Um total de 508 pacientes foram acompanhados, sendo que 334 de não cirróticos e 174 de cirróticos. Considerando todos os genótipos a RVS, por intenção de tratar, foi de 55% para os não cirróticos e 42% para os cirróticos. Os pacientes não cirróticos genótipos 2 e 3 tratados por 24 ou 48 semanas obtiveram RVS semelhantes (79% e 72%, respectivamente), enquanto que o genótipo 1, todos tratados por 48 semanas, obtiveram RVS de 41%. Já nos cirróticos genótipos 2 e 3 tratados 24 semanas a RVS foi de 66% enquanto que os tratados por 48 semanas a RVS foi de 44%, porém sem diferença estatística significativa ($p=0,15$). Os cirróticos genótipo 1 obtiveram RVS de 34%. A incidência de eventos adversos foi similar entre os cirróticos e não cirróticos, variando entre 42 a 47%. Eventos adversos graves também foram similares entre os grupos (4-5%). Nenhum óbito foi registrado. Interrupções de tratamento (eventos adversos, não respondedores, perda de seguimento e outros) ocorreram em 107 pacientes (32%) dos não cirróticos e em 70 pacientes (40%) dos cirróticos, sendo que a causa mais comum de descontinuidade foi a não resposta com 12 semanas de tratamento (não cirróticos: 15%; cirróticos: 25%) (LEE *et al.*, 2006).

Outro estudo aberto multicêntrico, realizado em 35 centros na Alemanha, avaliou na prática clínica a segurança e a eficácia do tratamento da hepatite C com alfapeginterferona em combinação com a ribavirina por 24 e 48 semanas.

Foram acompanhados 309 pacientes: 90 receberam alfapeginterferona e ribavirina por 24 semanas e 219 receberam por 48 semanas. A resposta virológica sustentada obtida foi de 48,9%, considerando toda a amostra estudada. Os pacientes com genótipo 1 que tratados por 48 semanas tiveram RVS de 39,9%, enquanto os genótipos 2 e 3 tratados por 24 semanas a RVS foi de 67,9%. O tempo de tratamento de 48 semanas foi relevante para obtenção da RVS apenas para os pacientes com genótipo 1 (40% *versus* 17%), não havendo diferença de resposta para os genótipos 2 e 3 (67,9 *versus* 55,6%).

Com relação à segurança, 97,7% dos pacientes experimentaram pelo menos 1 evento adverso durante o tratamento. A incidência de eventos adversos graves foi menor no grupo que tratou por 24 semanas (4,4% *versus* 10,5%). Do total de 309 pacientes acompanhados, 103 (33,3%) interromperam o tratamento, sendo 33 pacientes por não resposta com 12 semanas (10,7%), 22 pacientes por eventos adversos (7,1%), 17 pacientes por perda de seguimento (5,5%) e 11 pacientes por motivos pessoais (3,6%). O grupo tratado por 48 semanas interrompeu mais do que o grupo tratado por 24 semanas (41,1% *versus* 14,4%). Os eventos adversos mais relatados foram cefaleia, sintomas tipo gripais, fadiga, leucopenia, alopecia, náuseas e depressão, sendo similares entre os grupos e reportados em mais de 22% dos pacientes. A anemia foi mais comum no grupo tratado por 48 semanas (22,4% *versus* 8,9%). Dois óbitos ocorreram durante o seguimento: um paciente com história de transtorno psiquiátrico, que cometeu suicídio 19 meses após o tratamento e outro, que interrompeu por leucopenia, trombocitopenia, transaminases hepáticas elevadas e com evolução para sepsis e morte (WITTHOFT *et al.*, 2007).

Na França, Fontages e colaboradores (2007) avaliaram a eficácia e a segurança da terapia combinada de alfapeginterferona-2a (180 µg/semana) e ribavirina (1.000-1.200 mg/dia de acordo com o peso corporal) em 197 pacientes, no contexto de clínicas privadas de hepatogastroenterologia. O tratamento seguiu as recomendações do consenso francês para hepatite C.

Eventos adversos foram relatados por 90% dos pacientes, ocorrendo mais frequentemente durante os 3 primeiros meses de tratamento, sendo a astenia o evento mais frequente (35 a 37,5% de acordo com o grupo), seguido

de prurido (25 a 26,3%), sintomas depressivos (20 a 21%), sintomas tipo gripais (19 a 21,7%). A anemia foi mais freqüente no grupo tratado por 48 semanas (21,9% *versus* 8,3%). Neutropenia caracterizada por contagem de neutrófilos entre 500-750/mm³ ocorreu em 16,3% dos pacientes tratados por 24 semanas e 18,2% dos tratados por 48 semanas. Trombocitopenia (plaquetas < 50.000/mm³) foi observado somente nos pacientes tratados por 48 semanas (3,6%). Eventos adversos classificados como graves ocorreram em 1,7% para o grupo tratado por 24 semanas e 2,9% para o grupo tratado por 48 semanas.

A análise de resposta virológica sustentada por intenção de tratar foi de 54,8% quando considerado todos os genótipos. Para os genótipos 2 e 3 (tratados por 24 semanas), a RVS foi de 71,1% e para o genótipo 1 (tratados por 48 semanas) foi de 44,6%. Considerando apenas aqueles pacientes que cumpriram todo o tratamento, a RVS foi de 60% para todos os genótipos, sendo que para o genótipo 1, 52,9%, e para os genótipos 2 e 3, 78,3% (FONTANGES *et al.*, 2007).

A efetividade e a tolerabilidade da alfapeginterferona-2a (180 µg/semana) e ribavirina (1.000-1.200 mg/dia de acordo com o peso corporal) foram avaliadas em pacientes romenos com hepatite C na prática clínica. A análise incluiu 174 pacientes com hepatite C tratados em 2 centros de gastroenterologia da Romênia, sendo que 131 virgens de tratamento, 26 recidivantes e 17 não respondedores ao primeiro tratamento com alfainterferona e ribavirina. Todos os pacientes acompanhados foram classificados como genótipo 1 e tratados por 48 semanas. Dos 174 pacientes, 37 interromperam a terapia após 12 semanas, por não negatificação ou redução da carga viral (21,3%). Oitenta e nove pacientes obtiveram RVS após 6 meses do término (51,1%).

Perda de peso (69,9%), fadiga (56,3%), artralgias (54,6%), febre/calafrios (52,3%), mialgias (50,6%) e irritabilidade (50,4%) foram os eventos adversos mais comuns durante o tratamento. A média de perda de peso por mês foi de 0,95±1,11 Kg. Interrupção de tratamento ocorreu em 5,74% dos pacientes, tendo como causa anormalidades hematológicas graves, *rash* cutâneo, hepatite aguda por citomegalovírus ou decisão pessoal do paciente. Anemia moderada, entre 8-10 g/dL, foi relativamente comum (20,1%). Leucopenia severa (leucócitos < 2000/mm³) ocorreu em 4,0% dos pacientes.

Neutropenia grave (neutrófilos $< 750/\text{mm}^3$) ocorreu em 3,4% dos pacientes. Trombocitopenia, com plaquetas $< 80.000/\text{mm}^3$, ocorreu em 10,3% dos pacientes. Dois casos de infecção com risco de vida foram reportados: um paciente, com fascite necrosante do deltóide esquerdo interrompeu permanentemente o tratamento e, o outro, com orquitepididimite bilateral, continuou concomitantemente com uso de antibióticos e tratamento específico urológico. Apenas um paciente trombocitopênico com manifestações clínicas importantes (com plaquetas $< 1000/\text{mm}^3$, equimose severa e sangramento difuso de mucosa) descontinuou a terapia permanentemente (GHEORGHE *et al.*, 2005).

Outro estudo romeno, na cidade de Craiova, foi realizado em uma clínica médica com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento com alfapeginterferona-2a e ribavirina em pacientes com hepatite crônica C. Após diagnóstico comprovados por avaliação clínica, laboratorial e histológica, 37 pacientes, virgens de tratamento receberam por 48 semanas a alfapeginterferona-2a, na dose de 180 $\mu\text{g}/\text{semana}$, e ribavirina, na dose de 1.000-1.200 mg/dia, de acordo com o peso corporal. Todos os pacientes foram monitorizados por exames laboratoriais de sangue e viremia.

Os eventos adversos foram reportados em 21 pacientes (56,72%), entre eles: anormalidades hematológicas (7 pacientes: 18,91%), fadiga (5 pacientes: 13,5%), cefaleia (4 pacientes: 10,54%), mialgia (2 pacientes: 5,4%), depressão (2 pacientes: 5,4%) e alopecia (1 paciente: 2,7%). Dentre as anormalidades hematológicas foram observados anemia (1 paciente: 2,7%), neutropenia (5 pacientes: 13,5%) e trombocitopenia (1 paciente: 2,7%). Com 3 meses de tratamento, todos os pacientes da amostra obtiveram viremia favorável a continuidade da terapia, com carga viral indetectável. A resposta virológica sustentada foi obtida por 11 pacientes (29,72%) (VERE *et al.*, 2005).

Em artigo de revisão, realizado por Czepiel e colaboradores (2008) sobre epidemiologia, patogênese e tratamento da hepatite viral C, revelou que a terapia atual da infecção pelo HCV envolve a administração de alfapeginterferona e ribavirina durante um período de 48 semanas para o genótipo 1, e de 24 semanas para os genótipos 2 e 3, sendo que a eficácia do tratamento depende do genótipo do HCV. A efetividade do tratamento com alfapeginterferona e ribavirina pode atingir o percentual de 78% em pacientes

com o genótipo não-1, e em pacientes com genótipo 1 o percentual de 55%. Nos estudos incluídos nesta revisão, os efeitos adversos da alfainterferona mais relatados na literatura foram febre, sintomas gripais, insônia, depressão, disfunção tireoidiana, leucopenia, trombocitopenia e alopecia; para a ribavirina foram hemólise, aumento dos níveis de ácido úrico no plasma, tosse, erupção cutânea e prurido (CZEPIEL *et al.*, 2008).

2.4 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento da Hepatite C

Em plena conformidade com a Política Nacional de Medicamentos (BRASIL, 1998), foram criados, pelo Ministério da Saúde do Brasil, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para os Medicamentos de Alto Custo (BRASIL, 2002). Esses Protocolos têm como objetivo estabelecer os critérios de diagnóstico de doenças crônicas, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, além de estabelecer critérios para a monitorização do tratamento, racionalizando, assim, a prescrição e o fornecimento dos medicamentos. Ao desenvolver o trabalho de construção dos Protocolos, o Ministério da Saúde incorporou-se ao movimento internacional da Medicina Baseada em Evidências e também incorporou as definições mais atuais do processo de Atenção Farmacêutica.

A Portaria Ministerial n° 863 de 4 de novembro de 2002 estabeleceu o primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C com alfapeginterferona em nível nacional (SANDER *et al.*, 2002). Esta Portaria já possui uma reedição - Portaria Ministerial n° 34 de 28 de setembro de 2007 (BRASIL, 2007), porém o presente trabalho foi construído a luz da primeira edição do documento ministerial.

Tanto o primeiro PCDT como a sua reedição estabeleceram que o tratamento para os genótipos 2 e 3 deve ser feito com alfainterferona-2a ou 2b na dose de 3.000.000 UI, 3 vezes por semana associada à ribavirina na dose de 1.000 mg/dia, por 24 semanas. Já para o genótipo 1, o tratamento deve ser feito com a alfapeginterferona-2a aplicada semanalmente na dose de 180 µg, independente do peso corporal, ou a alfapeginterferona-2b aplicada semanalmente, na dose de 1,5 µg/kg de peso corporal. A ribavirina deve ser

utilizada diariamente, na dose de 1.000 mg ou 1.250 mg (para pacientes acima de 75 kg). O tempo de tratamento preconizado é de 48 semanas.

As diretrizes do tratamento da hepatite C com alfapeginterferona, incluindo critérios de inclusão, exclusão e interrupção de tratamento, bem como a monitorização laboratorial preconizadas no PCDT, serão explicitadas a seguir. O PCDT na íntegra encontra-se no Anexo 1.

Critérios de inclusão^φ:

- ser portador de HCV através da detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucleico (teste qualitativo) positivo;
- ser portador do vírus da hepatite C do genótipo 1, segundo exame de reação em cadeia da polimerase com genotipagem;
- apresentar transaminases acima de uma vez e meia o limite superior da normalidade, em pelo menos três determinações com intervalo mínimo de um mês entre elas, sendo pelo menos uma delas nos últimos 6 meses;
- ter biópsia hepática nos últimos 24 meses com fibrose septal (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia);
- ter entre 18 e 70 anos de idade;
- ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³ para cirróticos e de 90.000/mm³ para não cirróticos e de neutrófilos acima de 1.500/mm³.

Critérios de exclusão:

- tratamento prévio com alfainterferona (associado ou não à ribavirina);
- tratamento prévio com alfapeginterferona (associado ou não à ribavirina);
- consumo abusivo de álcool nos últimos 6 meses;
- consumo regular de drogas ilícitas (se o paciente estiver em tratamento para dependência química com boa adesão, o tratamento para hepatite C poderá ser considerado);

^φ Nota do autor: tais critérios foram observados na avaliação administrativa dos pedidos de PEG-IFN a Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, entretanto as ordens judiciais não obedecem as normas estabelecidas e, portanto, pôde ocorrer pacientes desta coorte com características diferentes das citadas.

- pacientes transplantados (o tratamento do HCV em pacientes transplantados hepáticos deve ser considerado experimental e só realizado no âmbito de protocolos de pesquisa);
- hepatopatia descompensada;
- cardiopatia grave;
- doença da tireóide descompensada;
- neoplasias;
- diabetes melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada;
- convulsões não controladas;
- imunodeficiências primárias;
- homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo;
- gravidez (β -HCG positivo);
- não concordância com os Termo do Consentimento Informado.

Critérios de interrupção do tratamento:

- efeitos adversos sérios;
- intolerância ao tratamento;
- genótipo tipo 1, que após 12 semanas de tratamento com alfapeginterferona associado à ribavirina, não tenham negativado o exame HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucleico (teste quantitativo) ou que não tenham obtido uma redução igual ou superior a 100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral pré-tratamento;
- pacientes em uso de alfapeginterferona em monoterapia que, após 12 semanas de tratamento com alfapeginterferona, não tenham negativado o exame HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucleico (teste quantitativo) ou que não tenham obtido uma redução igual ou superior a 100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral pré-tratamento;

Avaliação inicial:

- anamnese completa, exame físico;
- hemograma completo e plaquetas;
- ALT e AST;

- tempo de protrombina, bilirrubinas, albumina;
- creatinina, ácido úrico, glicemia de jejum;
- TSH;
- anti-HIV;
- HBsAg;
- β -HCG (para mulheres em idade fértil que usarão ribavirina)
- biópsia hepática dos últimos 2 anos, (salvo pacientes com hemofilia e cirrose compensada diagnosticada clinicamente e/ou através de exames laboratoriais que apresentem varizes de esôfago que podem realizar o tratamento sem a necessidade da biópsia hepática);
- genotipagem do HCV – biologia molecular;
- exame HCV por detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo).

Monitorização laboratorial durante o tratamento:

- hemograma, plaquetas, ALT, AST, creatinina a cada quinze dias no primeiro mês e, após, mensalmente;
- TSH a cada 3 meses;
- β -HCG a cada 3 meses (para mulheres em idade fértil em uso de ribavirina).

2.5 Atenção Farmacêutica

A Atenção Farmacêutica é uma prática profissional que vem se desenvolvendo em diversos países. Amplia o papel do profissional farmacêutico, de modo a assegurar a melhor terapia com medicamentos e elevar o nível de responsabilidade dos serviços de farmácia (HEPLER e STRAND, 1990).

A Associação Farmacêutica Americana define Atenção Farmacêutica como uma prática centrada no paciente, que visa promover a saúde, prevenir doenças, monitorizar as terapias medicamentosas e assegurar que o regime terapêutico seja seguro e efetivo, prevenindo e identificando efeitos adversos (KEELY, 2002).

No Brasil, a proposta de definição da Atenção Farmacêutica surgiu em 2002, elaborada pelo grupo coordenado pela Organização Pan Americana de Saúde (OPAS/OMS) e com a participação de profissionais de várias partes do país: “É um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando a uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.” (IVAMA *et al.*, 2002).

Apesar de diferenças conceituais da atenção farmacêutica nos diversos países, pode-se afirmar que existe um consenso no seu cerne: uma prática farmacêutica clínica, centrada no paciente, com objetivo de garantir que os pacientes obtenham o máximo benefício com os medicamentos que utilizam.

Nos últimos 20 anos, vários métodos de atenção farmacêutica ou de acompanhamento farmacoterapêutico vêm sendo propostos. Os mais amplamente conhecidos são o método desenvolvido por Cipolle, Strand & Morley, o *Pharmacotherapy Workup* (CIPOLLE *et al.*, 2004) e o Método Dáder, do Grupo de Pesquisa em Atenção Farmacêutica da Universidade de Granada (GRUPO, 2006).

O *Pharmacotherapy Workup*, também conhecido por modelo de Minnesota, consiste no raciocínio clínico desenvolvido pelo profissional na identificação das necessidades e problemas farmacoterapêuticos do paciente. O processo tem como base o relacionamento entre farmacêutico e paciente e divide-se em: 1) avaliação, 2) desenvolvimento de um plano de cuidado e 3) o acompanhamento da evolução do paciente.

Na primeira fase, o farmacêutico, por meio de entrevista clínica, coleta informações e avalia o paciente de forma global a fim de certificar que cada agente terapêutico em questão está apropriadamente indicado, sendo o mais efetivo e seguro possível e potencial para adesão ao tratamento. Durante tal entrevista, são coletadas informações sobre todos os medicamentos em uso,

problemas de saúde, histórico de vacinações, hábitos de vida e dados clínicos e demográficos. Realiza-se, também, uma revisão por sistemas e órgãos a fim de obter informações complementares. Esta fase é registrada em um prontuário específico. Na fase seguinte, o farmacêutico elabora um plano de cuidado com finalidade de resolver cada um dos problemas encontrados, promover o alcance das metas terapêuticas e prevenir novos problemas farmacoterapêuticos. Em seguida, é necessário monitorar a evolução do paciente a fim de observar se as metas do plano de cuidado foram atingidas ou se novos problemas possam ter surgido. O acompanhamento de cada problema de saúde é registrado separadamente em um formulário (CIPOLLE *et al.*, 2004).

O Método Dáder revela semelhanças ao modelo de Minnesota, porém propõe-se ser mais prático. Baseia-se na obtenção da história Farmacoterapêutica do paciente, isto é, os problemas de saúde e os medicamentos que utiliza, a fim de identificar, resolver e prevenir os possíveis Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM) apresentados pelo paciente. Após esta identificação, são realizadas as intervenções farmacêuticas necessárias para resolver os PRM e, posteriormente, avaliação dos resultados obtidos. O método consiste de algumas fases: 1) Oferta do serviço; 2) Primeira entrevista; 3) Estado de situação; 4) Fase de estudo; 5) Fase de avaliação; 6) Fase de intervenção, 7) Resultado da intervenção; 8) Novo estado de situação; 9) Entrevistas sucessivas (GRUPO, 2006).

Em 2002, através do livro *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*, o Ministério da Saúde do Brasil propôs uma metodologia de Atenção Farmacêutica para acompanhamento dos usuários do Sistema Único de Saúde em uso de medicamentos considerados de alto custo, cuja metodologia foi adotada para o desenvolvimento do presente trabalho.

Para cada doença, quando foram estabelecidas as condutas terapêuticas, desenvolveram-se fluxo de dispensação, ficha farmacoterapêutica (FFT) e guia de orientação ao paciente (GO), voltados para as atividades do farmacêutico nas unidades de dispensação do país. Esta metodologia pressupõe os conceitos básicos dos dois principais modelos em Atenção Farmacêutica – Minnesota e Dader – porém de forma mais objetiva.

O fluxo de dispensação estabeleceu pontos importantes voltados para a prática da Atenção Farmacêutica. Sendo assim, foi preconizada entrevista farmacoterapêutica inicial, com coleta de informações clínico-farmacológicas e registro em FFT específica por doença; orientação ao paciente de acordo com as necessidades identificadas, com auxílio do GO; entrevista de monitorização, com avaliação de exames laboratoriais realizados e eventos adversos e, novamente, com registro das informações na FFT (BRASIL, 2002).

Na literatura, é possível identificar muitos estudos sobre Atenção Farmacêutica, porém ainda não é possível afirmar que haja um claro benefício desta atividade farmacêutica sobre a qualidade de vida dos pacientes. Pode-se atribuir isto a diversos fatores, desde os pobres delineamentos à falta de descrição dos modelos utilizados nos estudos.

Os estudos mais comumente encontrados na literatura enfocam a Atenção Farmacêutica voltada a pacientes com doenças crônicas. Stevens e colaboradores propuseram ensaio clínico randomizado para determinar a efetividade do aconselhamento farmacêutico na erradicação de úlcera causada por *Helicobacter pylori*. Os desfechos medidos foram a erradicação do *H. pylori*, por meio do teste da urease (desfecho primário), e a satisfação com o serviço prestado, o qual foi avaliado por meio de um questionário (desfecho secundário). Neste estudo, o aconselhamento adicional prestado por farmacêuticos não afetou a aderência ao tratamento, o índice de erradicação ou os sintomas de dispepsia, mas aumentou a satisfação do paciente (STEVENS *et al.*, 2002).

A fim de avaliar o efeito da atuação do farmacêutico no manejo de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, outro ensaio clínico randomizado comparou dois grupos de pacientes: um que recebeu atendimento farmacêutico e outro, atenção usual do corpo clínico da instituição. Os pacientes foram acompanhados por um mês. Os resultados obtidos demonstraram benefício no processo educacional e aumento do nível de entendimento dos pacientes (BUCCI *et al.*, 2003).

Outros estudos foram delineados com objetivo de demonstrar o impacto financeiro da atividade clínica do farmacêutico. Guignard e colaboradores avaliaram o impacto econômico da intervenção farmacêutica na detecção de problemas relacionados ao uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs),

tanto naqueles usados com prescrição médica quanto por automedicação. A avaliação enfocou a ocorrência de eventos adversos no trato gastrointestinal, que poderiam ser evitados, e o subsequente custo gerado no tratamento das intercorrências. O estudo foi conduzido em 924 farmácias da França, comparando duas estratégias: intervenção farmacêutica sistemática *versus* não-intervenção. Anteriormente ao estudo, foi avaliado o número de intervenções por problemas relacionados ao uso de AINEs nestas farmácias, por um período de 12 semanas. Os resultados indicaram que a dispensação ativa por farmacêutico reduziu o número de complicações gastrointestinais e, conseqüentemente, os riscos e custos associados ao uso de AINEs (GUIGNARD *et al.*, 2003).

Estudo de coorte retrospectivo avaliou a efetividade de trabalho colaborativo entre farmacêutico e médico na terapia medicamentosa de pacientes diabéticos, tendo como desfechos primários glicemia e níveis de hemoglobina glicosilada e, como desfechos secundários, frequência das visitas ao médico e de eventos hipoglicêmicos. O manejo dos pacientes diabéticos pelo farmacêutico foi efetivo em aumentar o controle glicêmico e não foi associado com aumento do risco de hipoglicemia ou aumento de visitas clínicas (IRONS *et al.*, 2002).

As revisões sistemáticas já realizadas sobre o tema, devido à heterogeneidade dos estudos, não são conclusivas. A revisão sistemática de Pickard e colaboradores sobre o impacto das intervenções farmacêuticas na qualidade de vida mostrou falhas metodológicas, incluindo pequena amostra, curta duração das intervenções, limitações nos delineamentos e análises estatísticas inapropriadas. Os autores concluíram que ainda é necessário incorporar medidas de desfechos de qualidade de vida para que se possa demonstrar o efeito positivo dos serviços farmacêuticos na saúde dos pacientes (PICKARD *et al.*, 1999).

Tully e Seston realizaram revisão sistemática sobre o impacto da atuação do profissional farmacêutico no que se referia à realização de revisão e monitorização de prescrições em nível ambulatorial. Observou-se uma pobre qualidade dos estudos, em virtude disso, os autores concluíram serem necessárias pesquisas melhores conduzidas nessa área (TULLY e SESTON, 2000).

Beney e colaboradores realizaram revisão sistemática para avaliar o efeito da expansão das atividades clínicas do farmacêutico sobre utilização dos serviços de saúde, custos e desfechos clínicos. Entretanto, devido a problemas na generalização dos estudos e pobre definição das intervenções, não foi possível afirmar a validade das intervenções farmacêuticas. Novamente, os autores concordaram pela necessidade de maiores estudos para tal comprovação (BENEY *et al.*, 2000).

2.6 Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis – CAMMI

A Coordenação da Política de Assistência Farmacêutica tem incentivado a adoção de práticas que proporcionem o uso racional de medicamentos. Dentro desse novo paradigma, o Estado do Rio Grande do Sul colocou-se em posição de destaque nacional, quando foi capaz de implementar serviços especializados no atendimento de doenças específicas relevantes, quer pela prevalência ou quer pela gravidade, e com tratamento medicamentoso de alto impacto financeiro para a rede pública de saúde.

Seguindo recomendação de Portaria Ministerial nº 863, de 4 de novembro de 2002, primeira edição do protocolo brasileiro que estabeleceu o tratamento de Hepatite C com alfapeginterferona (SANDER *et al.*, 2002), a Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul implementou no Hospital Sanatório Partenon (HSP) o primeiro Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis – CAMMI, um serviço voltado ao atendimento dos pacientes com hepatite C, moradores da capital e região metropolitana, sendo publicado um artigo sobre esse trabalho em 2006 (Anexo 2). Este serviço visou à melhoria da assistência farmacêutica, com a implementação da Atenção Farmacêutica, tendo como funções a aplicação e o acompanhamento sistemático dos pacientes em tratamento com alfainterferona ou alfapeginterferona e ribavirina. O serviço foi composto por uma equipe multiprofissional, a qual incluiu equipe de enfermagem (técnicos, enfermeiro, estudantes de enfermagem), farmacêuticos, estudantes de farmácia, médicos e auxiliares administrativos (AMARAL *et al.*, 2006). Este projeto teve apoio governamental e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

O tipo de serviço estruturado tem proporcionado a realização de pesquisas científicas de cunho acadêmico e também projetos de pesquisa do setor público de produção de medicamentos. O Brasil deu um passo histórico na produção de biofármacos através do Projeto de Incorporação Tecnológica firmado com o governo Cubano. A alfainterferona produzida por Bio-Manguinhos* foi estudada sob o ponto de vista de farmacovigilância no CAMMI - Hospital Sanatório Partenon.

O atendimento prestado no serviço representou um diferencial na área da assistência farmacêutica, visto que o perfil dos profissionais envolvidos foi voltado para a prática da Atenção Farmacêutica. As qualidades gerais do farmacêutico, preconizadas pela OMS (OMS, 1997), tais como prestador de serviços farmacêuticos em uma equipe de saúde, capacidade de tomar decisões, capacidade de comunicação, liderança, gerenciamento, estar atualizado permanentemente tiveram grande significado e aplicabilidade no contexto da implementação do serviço.

O CAMMI teve como objetivos a implementação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite Viral Crônica C, a implementação da Atenção Farmacêutica no SUS, o acompanhamento/monitorização dos pacientes com hepatite C em tratamento e promoção da melhoria da atenção em saúde aos portadores de hepatite C, a redução de custos, pela otimização dos frascos do medicamento alfapeginterferona e a geração de dados farmacoepidemiológicos deste tratamento (AMARAL *et al.*, 2006).

A criação do CAMMI representou não só a qualificação do atendimento dos pacientes portadores de hepatite C em tratamento medicamentoso, mas também a redução do desperdício através do compartilhamento dos frascos alfapeginterferona e conseqüente economia aos cofres públicos. Ao final de dois anos de funcionamento, o impacto financeiro foi estimado em redução de 1.300.000,00 reais/ano, com atendimento de aproximadamente 200 usuários (AMARAL *et al.*, 2006). Cabe ressaltar que anterior a criação do centro, o próprio paciente não conseguia utilizar a sobra de seu medicamento, pois após 24 horas da reconstituição do liofilizado o produto deve ser descartado.

* Nota do autor: Indústria estatal de produção e desenvolvimento de imunobiológicos e biofármacos.

Um grande diferencial do serviço, desde o início da sua implementação, foi o acolhimento e a humanização dos usuários, práticas que vêm sendo incentivadas dentro das instituições de saúde nos últimos anos no SUS. Outro ponto de inovação é a inserção do profissional farmacêutico no âmbito do atendimento direto dos pacientes, com a adoção do modelo de Atenção Farmacêutica, atividade de vanguarda para estes profissionais. Através de pesquisas de satisfação realizadas anualmente foi possível constatar que as entrevistas farmacêuticas, realizadas no serviço, foram consideradas muito importantes (77,5%) ou importantes (22,5%), e no geral o atendimento no serviço foi considerado excelente (78,5%) e bom (21,5%), o que representou uma conquista para os profissionais pelo reconhecimento da sua importância e resgate da função social (AMARAL *et al.*, 2006).

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade do tratamento com PEG-IFN associada à ribavirina em pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus C acompanhados em serviço especializado de Atenção Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o perfil de eventos adversos em pacientes com hepatite C, utilizando PEG-IFN-2a ou PEG-IFN-2b associados à ribavirina;
- Avaliar o percentual de interrupções da PEG-IFN-2a ou PEG-IFN-2b associados à ribavirina e suas causas;
- Avaliar a resposta virológica (RV) e resposta virológica sustentada (RVS) do tratamento em pacientes com hepatite viral por vírus C;
- Comparar a efetividade do tratamento (eventos adversos e resposta virológica) entre a PEG-IFN-2a e PEG-IFN-2b.
- Avaliar se a troca dos dois tipos de PEG-IFN (PEG-IFN-2a para PEG-IFN-2b, ou vice versa) durante o tratamento afeta a efetividade.

4 Referências da revisão da literatura

ALBERTI, A.; BENVENUTO, L. Management of hepatitis C. *Journal of hepatology*, v. 38 Suppl 1, p. S104-S118, 2003.

ALI, A.; ZEIN, N. N. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleveland Clinic journal of medicine*, v. 72, n. 11, p. 1005-8, 1010-4, 1016 passim, nov. 2005.

ALTER, M. J. *et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *The New England journal of medicine*, v. 341, n. 8, p. 556-562, ago. 1999.

AMARAL, K. M. *et al.* Atenção Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: um exemplo de experiência bem sucedida com pacientes portadores de Hepatite C. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 87, n. 1, p. 19-21, 2006.

ARONSON, J. K. *Meyler's side effects of drugs*. 14. ed. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. 1912 p.

ASCIONE, A. *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, v. 138, n. 1, p. 116-22, jan. 2010.

BENEY, J. *et al.* Expanding the roles of outpatient pharmacists: effects on health services utilisation, costs, and patient outcomes. *Cochrane database of systematic reviews*, n. 3, p. CD000336, 2000.

BRANDAO, C. *et al.* The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Journal of viral hepatitis*, v. 13, n. 8, p. 552-559, ago. 2006.

BRASIL. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Portaria nº 3916 de 30 de outubro de 1998. Disponível em: <<http://www.crfpa.org.br/legisla/Portarias/001prts06.htm>>. Acesso em: 01 out. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Medicamentos Excepcionais*. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/port3407_hepac.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Hepatite virais: o Brasil está atento*. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 60 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRUNO, S. *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Journal of hepatology*, v. 41, n. 3, p. 474-481, set. 2004.

BUCCI, C. *et al.* Pharmacist's contribution in a heart function clinic: patient perception and medication appropriateness. *Canadian journal of cardiology*, v. 19, n. 4, p. 391-396, mar. 2003.

BUKH, J. The hepatitis C vírus. In: SCHIFF, E. (Ed.). *Postgraduate Course 2000: update on viral hepatitis*. Dallas: American Association for the Study of the Liver, 2000. p. 102-111.

BUKH, J. *et al.* Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Seminars in liver disease*, v. 15, n. 1, p. 41-63, fev. 1995.

CHANDER, G. *et al.* Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology*, v. 36, n. 5 Suppl 1, p. S135-S144, nov. 2002.

CHOO, Q. L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, v. 244, n. 4902, p. 359-362, abr. 1989.

CIPOLLE, R. *et al.* *Pharmaceutical Care Practice - The Clinician's Guide*. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 2004. 394 p.

CORRAO, G.; ARICO, S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology*, v. 27, n. 4, p. 914-919, abr. 1998.

CRAXI, A.; LICATA, A. Clinical trial results of peginterferons in combination with ribavirin. *Seminars in liver disease*, v. 23 Suppl 1, p. 35-46, 2003.

CZEPIEL, J. *et al.* Viral hepatitis C. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, v. 118, n. 12, p. 734-40, dez. 2008.

EL-SERAG, H. B.; MASON, A. C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *The New England journal of medicine*, v. 340, n. 10, p. 745-750, mar. 1999.

FANNING, L. *et al.* Viral load and clinicopathological features of chronic hepatitis C (1b) in a homogeneous patient population. *Hepatology*, v. 29, n. 3, p. 904-907, mar. 1999.

FATTOVICH, G. *et al.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, v. 112, n. 2, p. 463-472, fev. 1997.

FOCACCIA, R. *et al.* Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases*, v. 8, n. 5, p. 348-355, out. 2004.

FONTANGES, T. *et al.* Safety and efficacy of combination therapy with peginterferon alfa-2a (40kD) and ribavirin in the outpatient setting: prospective analysis of 197 patients with chronic hepatitis C viral infection. *Gastroentérologie clinique et biologique*, v. 31, n. 6-7, p. 566-572, jun.-jul. 2007.

FOSTER, G. R. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 20, n. 8, p. 825-830, out. 2004.

FRIED, M. W. *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, v. 347, n. 13, p. 975-982, set. 2002.

FRIEDEN, T. R. *et al.* Chronic liver disease in central Harlem: the role of alcohol and viral hepatitis. *Hepatology*, v. 29, n. 3, p. 883-888, mar. 1999.

FUCHS, F. D. *et al.* *Farmacologia Clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 1096 p.

GALOSSO, A. *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*, v. 16, n. 1, p. 65-73, mar. 2007.

GHEORGHE, L. *et al.* Effectiveness and tolerability of pegylated Interferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in Romanian patients with chronic hepatitis C: from clinical trials to clinical practice. *Romanian journal of gastroenterology*, v. 14, n. 2, p. 109-115, jun. 2005.

GLOBAL surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *Journal of viral hepatitis*, v. 6, n. 1, p. 35-47, jan. 1999.

GRUPO de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada. Seguimiento farmacoterapéutico: Método Dáder (3ª revisión: 2005). *Pharmacy Practice*, v. 4, n. 1, p. 44-53, 2006

GUIGNARD, A. P. *et al.* Economic impact of pharmacists' interventions with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *The Annals of pharmacotherapy*, v. 37, n. 3, p. 332-338, mar. 2003.

GUMBER, S. C.; CHOPRA, S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Annals of internal medicine*, v. 123, n. 8, p. 615-620, out. 1995.

HADZIYANNIS, S. J. *et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of internal medicine*, v. 140, n. 5, p. 346-355, mar. 2004.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American journal of hospital pharmacy*, v. 47, n. 3, p. 533-543, mar. 1990.

HOOFNAGLE, J. H. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*, v. 36, n. 5 Suppl 1, p. S21-9, nov. 2002.

IRONS, B. K. *et al.* A retrospective cohort analysis of the clinical effectiveness of a physician-pharmacist collaborative drug therapy management diabetes clinic. *Pharmacotherapy*, v. 22, n. 10, p. 1294-300, out. 2002.

IVAMA, A. M. *et al.* *Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: relatório 2001- 2002*. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 46 p.

JAMALL, I. S. *et al.* Is pegylated interferon superior to interferon, with ribavirin, in chronic hepatitis C genotypes 2/3? *World journal of gastroenterology*, v. 14, n. 43, p. 6627-6631, nov. 2008.

KATO, Y. *et al.* Most of the patients with cirrhosis in Japan die from hepatocellular carcinoma. *Oncology reports*, v. 6, n. 6, p. 1273-1276, nov.-dez. 1999.

KEELY, J. L. Pharmacist scope of practice. *Annals of internal medicine*, v. 136, n. 1, p. 79-85, jan. 2002.

KOBAYASHI, M. *et al.* The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology*, v. 23, n. 4, p. 695-699, abr. 1996.

LAU, J. Y. *et al.* Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet*, v. 341, n. 8859, p. 1501-1504, jun. 1993.

LEE, S. S. *et al.* Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in clinical practice. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 23, n. 3, p. 397-408, fev. 2006.

LINDSAY, K. L. *et al.* A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 34, n. 2, p. 395-403, ago. 2001.

MANNS, M. P. *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, v. 358, n. 9286, p. 958-965, set. 2001.

MCHUTCHISON, J. G. *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *The New England journal of medicine*, v. 339, n. 21, p. 1485-1492, nov. 1998.

MCHUTCHISON, J. G. *et al.* Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*, v. 361, n. 6, p. 580-593, ago. 2009.

NATIONAL Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002 (June 10-12, 2002). *Gastroenterology*, v. 123, n. 6, p. 2082-2099, dez. 2002.

NODA, K. *et al.* Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma--its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. *Alcoholism, clinical and experimental research*, v. 20, n. 1 Suppl, p. 95A-100A, fev. 1996.

OMS (Organização Mundial da Saúde). *The Role of the Pharmacist in the Health-Care System - Preparing the Future Pharmacist: Curricular Development, Report of a Third WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist Vancouver, Canada, 27-29 August 1997*. 1. ed. Vancouver: WHO, 1997.

OSTAPOWICZ, G. *et al.* Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology*, v. 27, n. 6, p. 1730-1735, jun. 1998.

PESSIONE, F. *et al.* Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 27, n. 6, p. 1717-22, jun. 1998.

PICKARD, A. S. *et al.* The impact of pharmacist interventions on health-related quality of life. *The Annals of pharmacotherapy*, v. 33, n. 11, p. 1167-1172, nov. 1999.

PICON, P. D. *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis. *Lancet*, v. 359, n. 9302, p. 263; author reply 264, jan. 2002.

POYNARD, T. *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*, v. 352, n. 9138, p. 1426-1432, out. 1998.

POYNARD, T. *et al.* Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *Journal of hepatology*, v. 34, n. 5, p. 730-739, mai. 2001.

RELATÓRIO do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/>>. Acesso em: fev. 2010.

ROFFI, L. *et al.* HCV genotypes in Northern Italy: a survey of 1368 histologically proven chronic hepatitis C patients. *Journal of hepatology*, v. 29, n. 5, p. 701-706, nov. 1998.

RUMI, M. G. *et al.* Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, v. 138, n. 1, p. 108-115, jan. 2010.

SANDER, G. B. *et al.* Hepatite Viral Crônica C. In: BELTRAME, A. (Ed.). *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais*. Porto Alegre: Gráfica Pallotti, 2002. p. 431-454.

SCHUPPAN, D.; AFDHAL, N. H. Liver cirrhosis. *Lancet*, v. 371, n. 9615, p. 838-851, mar. 2008.

SEEFF, L. B. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 36, n. 5 Suppl 1, p. S35-46, nov. 2002.

SILVA, C. M. D. *et al.* High proportion of hepatitis C virus genotypes 1 and 3 in a large cohort of patients from Southern Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 102, n. 7, p. 867-870, nov. 2007.

SIMIN, M. *et al.* Cochrane systematic review: pegylated interferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 25, n. 10, p. 1153-1162, mai. 2007.

SIMMONDS, P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *Journal of hepatology*, v. 31 Suppl 1, p. 54-60, 1999.

STEVENS, V. J. *et al.* Helicobacter pylori eradication in dyspeptic primary care patients: a randomized controlled trial of a pharmacy intervention. *The Western journal of medicine*, v. 176, n. 2, p. 92-96, mar. 2002.

STRADER, D. B. *et al.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, v. 39, n. 4, p. 1147-1171, abr. 2004.

THOMSON Healthcare. DRUGDEX® System. MICROMEDEX® Healthcare Series. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>>. Acesso em: jun. 2010.

TULLY, M. P.; SESTON, E. M. Impact of pharmacists providing a prescription review and monitoring service in ambulatory care or community practice. *The Annals of pharmacotherapy*, v. 34, n. 11, p. 1320-1331, nov. 2000.

VERE, C. C. *et al.* The follow-up of the efficacy of antiviral therapy at patients with chronic hepatitis C. *Romanian journal of morphology and embryology*, v. 46, n. 3, p. 175-178, 2005.

WILEY, T. E. *et al.* Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*, v. 28, n. 3, p. 805-809, set. 1998.

WITTHOFT, T. *et al.* Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: The German Open Safety Trial. *Journal of viral hepatitis*, v. 14, n. 11, p. 788-796, nov. 2007.

ZEUZEM, S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Annals of internal medicine*, v. 140, n. 5, p. 370-381, mar. 2004.

ZEUZEM, S. *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *The New England journal of medicine*, v. 343, n. 23, p. 1666-1672, dez. 2000.

5 Artigo em inglês

Segue artigo que será publicado em periódico Qualis Capes A, de circulação internacional, conforme norma do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas (UFRGS).

Comparative effectiveness of peginterferon alfa-2a or 2b combined with ribavirin in the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C infection: a cohort study of 752 patients in Southern Brazil

Running head: Comparison of peginterferon alfa-2a and 2b

Karine Medeiros Amaral, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Simara Ártico, Norberto Luis Campos Martins, Mathias Azevedo Bastian Bressel, Pedro Canete da Costa, Paulo Dornelles Picon

Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis (CAMMI-HSP), Hospital Sanatório Partenon, Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul. Avenida Bento Gonçalves, 3722, CEP 90450-020, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author:

Karine Medeiros Amaral

Rua Liberdade, 107/303

Porto Alegre, RS, Brazil

90420-090

Phone/Fax: +55 51 3359 7462

E-mail: km.amaral@gmail.com

ABSTRACT

Background: There is controversy concerning the comparative effectiveness of peginterferon alfa-2a (PEG-IFN-2a) and 2b. We assessed the effectiveness of these two forms of PEG-IFN in patients with genotype 1 hepatitis C (HCV) treated at a public health care facility in Brazil.

Methods: This prospective study included 752 patients receiving PEG-IFN-2a or 2b (180µg or 1.5µg/kg, respectively) plus ribavirin (1,250mg/day/weight > 75kg; 1,000mg/day/weight ≤ 75kg). We analyzed early virological response (EVR, 12 weeks), viral response (VR, 48 weeks), sustained virological response (SVR, 72 weeks), the prevalence of adverse events, and laboratory profile.

Results: Four hundred and ninety-six patients (65.9%) completed the treatment. Overall VR and SVR rates were 49.2 and 34.6%, respectively. Ninety-seven patients were treated with both forms of PEG-IFN because the form they had been prescribed was temporarily unavailable at the State Department of Health. This group was analyzed separately (PEG-IFN-2a/2b group) and had higher SVR rates (49.5%) than the PEG-IFN-2a (32.2%) and PEG-IFN-2b groups (32.6%) ($p = 0.004$). In the PEG-IFN-2a group, treatment was discontinued in 30 patients due to adverse events and 6 patients dropped out, vs. 40 and 15, respectively, with PEG-IFN-2b. In the PEG-IFN-2a/2b group, treatment was discontinued in 8 patients due to adverse events. Treatment was discontinued mostly due to decompensated cirrhosis (14.2%). Death accounted for 11.5% of adverse event-related discontinuations.

Conclusions: PEG-IFN-2a and PEG-IFN-2b were equally effective. Further studies are warranted to establish the actual clinical significance of the higher SVR rates obtained by patients receiving both forms of PEG-IFN.

Keywords: Hepatitis C, peginterferon alfa, ribavirin, pharmaceutical care, effectiveness.

INTRODUCTION

Hepatitis C infection affects 3% of the world population [1], and the global burden of disease attributable to hepatitis C virus (HCV)-related chronic liver disease seems to be substantial [2]. In most cases, hepatitis C is asymptomatic. Non-specific symptoms may occur, such as myalgias, fatigue, and jaundice; more severe cases may progress to liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and death [3].

Hepatitis C was originally treated with alpha interferon, a host protein produced in response to viral infections, with natural antiviral activity. Several formulations (alfa-2a, alfa-2b, consensus interferon) are available as therapy for hepatitis C. These standard forms of interferon, however, are being largely replaced with pegylated interferon (PEG-IFN) [4]. In Brazil, HCV genotypes 2 and 3 are treated with alpha interferon, while the recommended treatment regimen for HCV genotype 1 infection consists of weekly subcutaneous injections of 180µg peginterferon alfa-2a (PEG-IFN-2a) or 1.5µg/kg peginterferon alfa-2b (PEG-IFN-2b) combined with oral ribavirin at a daily dose of 1,000mg (> 75kg) or 1,250mg (≤ 75kg), for 48 weeks [5, 6].

There is controversy concerning the comparative effectiveness of PEG-IFN-2a and PEG-IFN-2b, with some clinical trials showing similarity between these two formulations, despite differences in pharmacokinetics [7, 8], and others contradicting this finding [9-11]. In turn, combination therapy with PEG-IFN and ribavirin has produced sustained virological response (SVR) rates of 42 to 52% in HCV genotype 1 infection [12]. Effectiveness studies report SVR rates ranging from 29.7 to 51.1% [13-17]. However, the adverse effect profile of both drugs is quite significant, with controlled trials describing treatment discontinuation due to intolerance in 5-14% of patients [11, 18-24].

In the Brazilian state of Rio Grande do Sul, the Department of Public Health has established a Center for Injectable Drug Administration and Monitoring (*Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis*, CAMMI), designed for the care of patients with hepatitis C. The objective of this service is to improve pharmacy practice and patient care through implementation of the concept of pharmaceutical care, so as to provide safe administration of drugs and systematic follow-up of patients. The CAMMI is staffed by a multidisciplinary team that includes nurses, pharmacists, and physicians [25].

The present study thus sought to assess the comparative effectiveness of PEG-IFN-2a and 2b in a cohort of patients with hepatitis C treated over a five-year period at

CAMMI, Porto Alegre, Brazil. For that, we analyzed early virological response (EVR) at 12 weeks, viral response (VR) at 48 weeks, and SVR at 72 weeks, as well as the prevalence of adverse events and the laboratory profile of patients.

METHODS

Study design

This is a prospective cohort study of all patients with genotype 1 HCV treated at CAMMI (Hospital Sanatório Partenon), Brazil, between September 2003 and March 2008. All genotype 1 HCV patients were included in the study. Treatment is provided to patients free of charge, as part of the public health care system.

The patients included in the study received the standard dose of PEG-IFN-2a or 2b (180 μ g or 1.5 μ g/kg, respectively) plus ribavirin (1,250mg/day for body weight > 75kg or 1,000mg/day for body weight \leq 75kg). The attending physician prescribed the formulation (PEG-IFN-2a or 2b) to be used by each patient.

Following Brazilian Ministry of Health recommendations, patients are enrolled for treatment at CAMMI based on the following criteria: HCV infection confirmed by positive HCV RNA quantitative testing; infection with HCV confirmed by a polymerase chain reaction (PCR) assay with genotyping; elevated transaminases (alanine aminotransferase, ALT, and aspartate aminotransferase, AST) at least 1.5 times the upper limit of normal in at least three separate measurements, performed at least one month apart; liver biopsy performed within the past 24 months showing septal fibrosis (METAVIR/Brazilian Society of Pathology score of F2 or greater); age between 18 and 70 years; platelet count > 75,000/mm³ (patients with cirrhosis) or > 90,000/mm³ (without cirrhosis); and neutrophil granulocyte counts > 1,500/mm³ [5].

A patient information booklet about HCV and treatment with PEG-IFN (potential adverse events, risks of hepatitis treatment during pregnancy, laboratory tests required during therapy, and other relevant data) was given and discussed with the patients as supporting material for patient education [5].

The present study was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki, and was approved by the Escola de Saúde Pública do Rio Grande do Sul Research Ethics Committee. All patients gave informed consent prior to entering the study.

Patient follow-up

Semi-structured follow-up interviews were carried out by one of the team's pharmacists every four to six weeks. During the interviews, patients received guidance on their disease and treatment and were monitored for any adverse events and changes in laboratory parameters. The team's nurses were in charge of administering weekly PEG-IFN injections and monitoring patient weight once a month for dose adjustment.

A drug therapy form [5] was used to collect baseline data, including comorbidities, medication use, prior therapy for hepatitis C, laboratory test results (bilirubin, prothrombin time, albumin, blood sugar, serum uric acid, transaminases [ALT, AST], complete blood count, platelet count, creatinine, thyroid-stimulating hormone [TSH], quantitative PCR) and liver biopsy results (extent of fibrosis and inflammatory activity on the METAVIR scale: F0, no scarring; F1, mild fibrosis; F2, moderate fibrosis; F3, marked fibrosis; F4, cirrhosis; A0, no activity; A1, mild activity; A2, moderate activity; A3, severe activity).

Patients were monitored for therapy-associated adverse events. Complete blood count, platelet count, transaminases, and creatinine were measured monthly, whereas TSH was measured quarterly. These findings, along with monthly body weight measurements, were also recorded in the study database. Any changes in laboratory parameters or adverse effects causing significant discomfort were discussed with the attending physician, and therapy was modified when necessary.

Outcomes

Quantitative PCR at week 12 was used to identify EVR. Early responders were defined as individuals with an undetectable viral load or at least a 2-log reduction in viral load at 12 weeks. In non-responders, treatment was discontinued at 12 weeks. VR was assessed by qualitative PCR at 48 weeks (scheduled end of therapy), and SVR was assessed 24 weeks after treatment conclusion (week 72).

Safety-related outcomes included body weight, adverse events, laboratory parameters (white blood cell counts $< 1,500/\text{mm}^3$ [leukopenia], neutrophil count $< 750/\text{mm}^3$ [neutropenia], platelet count $< 50,000/\mu\text{L}$ [thrombocytopenia], hemoglobin $< 8.5\text{g/dL}$ [anemia], creatinine, TSH, ALT, AST), as well as rate and cause of treatment discontinuation due to adverse events.

Efficacy analysis was based on VR and SVR rates, and on treatment discontinuation resulting from failure to achieve an undetectable viral load or at least a 2-log reduction in viral load after 12 weeks of therapy.

Statistical analysis

Data were expressed as means \pm standard deviation for quantitative variables and frequency and percentage for nominal variables. The chi-square test was used for between-group comparison of nominal variables, and ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test for between-group analysis of quantitative variables. Repeated measures ANOVA was used for variables measured more than twice over the course of the study. All variables with $p < 0.05$ in the bivariate analyses were analyzed in a multivariate model. Multivariate Poisson regression was used for control of confounding factors, and to assess whether the type of PEG-IFN (a or b) was an independent factor associated with SVR. Relative risk (RR) and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated.

All data were entered into a Microsoft Office[®] Access database (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA) and analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS[®]) software version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The level of significance was set at 0.05.

All patients receiving at least one dose of the treatment regimen were considered for the calculation of VR and SVR rates. Also, patients with missing PCR results were included as non-responders (PCR +) (conservative assumption of efficacy) for the calculation of both VR and SVR. The percentage of altered laboratory results was calculated in relation to the total number of laboratory tests performed. The percentage of adverse effects was calculated in relation to the total number of patient interviews conducted during the study period.

RESULTS

From September 2003 through March 2008, 752 patients with HCV genotype 1 infection were seen at CAMMI. Of these, 230 (30.6%) were assigned to treatment with PEG-IFN-2a and 425 (56.5%) with PEG-IFN-2b. Ninety-seven patients (12.9%) used both forms of PEG-IFN (2a and 2b). This occurred because the form they had been initially assigned to was temporarily unavailable at the State Department of Health; thus

they were switched, following agreement by the attending physician. These patients were analyzed as a separate group.

Table 1 shows the baseline characteristics of the study sample, including age, initial weight, body mass index (BMI), gender, comorbidities (including HIV infection), medication use, prior hepatitis C treatment, extent of fibrosis and inflammatory activity, and laboratory parameters. The groups were significantly different in terms of mean age ($p = 0.033$) and prior treatment of hepatitis C with IFN or PEG-IFN ($p = 0.005$).

Considering the overall group of 752 patients, the most common preexisting comorbidities were hypertension (25.1%), HIV infection (11.0%), diabetes mellitus (9.8%), depression (4.2%), gastritis (3.5%), hypothyroidism (3.0%), arthritis (non-specific) (2.3%), and asthma (2.3%). The most commonly used drugs were hydrochlorothiazide (6.3%), propranolol (5.0%), omeprazole (4.6%), enalapril (4.2%), levothyroxine sodium (3.9%), fluoxetine (3.8%), lamivudine (3.6%), captopril (3.4%), paracetamol (3.0%), atenolol (2.8%), zidovudine (2.2%), insulin (2.2%), and aspirin (2.0%).

EVR, VR, SVR

Treatment was interrupted in 157/752 (20.9%) patients who did not have EVR at 12 weeks: 38/230 (16.5%) in the PEG-IFN-2a group, 111/425 (26.1%) in the PEG-IFN-2b group, and 8/97 (8.2%) in the PEG-IFN-2a/2b group. The number of non-EVR patients in the PEG-IFN-2b group was statistically higher than in the other two groups ($p < 0.001$). Four hundred and ninety-six patients (65.9%) completed the course of treatment. VR and SVR rates were 49.2 and 34.6%, respectively. SVR rates were higher in the PEG-IFN-2a/2b group (49.5%) than in the PEG-IFN-2a (32.2%) and PEG-IFN-2b groups (32.6%) ($p = 0.004$) (Table 2).

Adverse events and patient dropout rate

Treatment was interrupted in 78 (10.3%) patients due to adverse events. Also, 21 (2.8%) patients dropped out of the study for personal reasons. In the PEG-IFN-2a group, treatment was discontinued in 30 patients due to adverse events while 6 patients dropped out, vs. 40 and 15, respectively, in the PEG-IFN-2b group. In the PEG-IFN-2a/2b group, treatment was discontinued in 8 patients due to adverse events, and no patients dropped out. The groups were similar in terms of the number of patients with

treatment interruption due to adverse events ($p = 0.265$) and the dropout rate ($p = 0.160$).

Table 3 shows adverse events leading to treatment discontinuation. Decompensated cirrhosis (hepatic encephalopathy and ascites) was the most common reason (14.2%). Treatment discontinuation due to death accounted for 11.5% of adverse event-related discontinuations.

A total of 4,670 patient interviews were performed (Table 4). At least one adverse event was reported in 96.4% of interviews. Group PEG-IFN-2a/2b had the highest rate of interviews in which at least one adverse event was reported (99.4%; $p < 0.001$ for between-group comparison). Patients in the PEG-IFN-2a/2b reported more adverse events per interview than did those in the PEG-IFN-2a and PEG-IFN-2b groups ($p < 0.001$). No difference was detected between the PEG-IFN-2a and PEG-IFN-2b groups.

Most adverse events were reported as moderate (59.1%), followed by mild (23.9%) and severe (16.4%). Patients in the PEG-IFN-2a/2b group had the highest percentage rate of severe effects (23.9%), group PEG-IFN-2a had the highest percentage of mild events (26.1%), and group PEG-IFN-2b had the highest percentage of moderate events.

Clinical and laboratory profile

Statistical differences between baseline and post-treatment weight were found in all groups; significant reductions in body weight were recorded ($p = 0.004$). Between-group differences were also detected. At the end of treatment (48 weeks), patients receiving PEG-IFN-2b experienced greater weight loss ($-7.0 \pm 5.4\text{kg}$) than those treated with PEG-IFN-2a ($-5.0 \pm 3.7\text{kg}$).

Table 5 describes clinically relevant treatment-related laboratory changes at 2, 12, 24, 44, and 48 weeks considering the total number of laboratory tests available at each of these time points. Overall, anemia, leukopenia, neutropenia and thrombocytopenia were more frequent at the 12-week follow-up. There were no noteworthy between-group differences in laboratory parameters during the study. At the two-week follow-up, patients in the PEG-IFN-2a group experienced a significantly greater reduction in ALT values when compared to those in the other groups (PEG-IFN-2a, $-77.3 \pm 52.9\text{U/L}$; PEG-IFN-2b, $-64.1 \pm 42.2\text{U/L}$; PEG-IFN-2a/2b, $-56.1 \pm 32.0\text{U/L}$).

DISCUSSION

The present cohort study, designed as a pragmatic trial, successfully established a comparative effectiveness profile for PEG-IFN-2a and PEG-IFN-2b in the “real-world” care setting of the Brazilian public health system.

Except for age and previous treatment, there were no significant between-group differences in baseline characteristics, which shows that the study groups were essentially similar. However, age-adjusted multivariate analysis of VR revealed that the age difference was not clinically relevant.

Although this was not the original purpose of the study, we found that switching PEG-IFN form during therapy did not jeopardize expected treatment outcomes. Further studies specifically designed to address the issue of PEG-IFN switching are required in order to establish the meaning of the statistically significant differences and higher VR rates observed in this group.

One of the defining characteristics of hepatitis C is its slow progression; it is estimated that 10-15% of patients with chronic HCV infection develop cirrhosis within 20 to 30 years of disease onset [21]. Patients whose disease does not progress significantly may never develop these severe complications. Considering the significant adverse effect profile and low virological response rates (35-40%) of combination PEG-IFN/ribavirin treatment, as reported in effectiveness trials [13-15], it seems prudent to limit treatment eligibility to patients with progressing fibrosis and impairment of liver function. For a substantial proportion of patients, the most appropriate course of management consists of watchful waiting, with clinical observation, laboratory monitoring, patient education, hepatitis A and B vaccination, and counseling on the need for avoiding alcohol consumption, among other expectant interventions [26].

In the present cohort, the absence of statistically significant between-group differences in gender is a relevant finding, as male patients are known to have lower VR rates. On the other hand, the adverse effect profile of hepatitis C treatment can be different in women, due to hormonal fluctuations [27].

Because clinical trials seldom enroll patients with comorbidities, there are no reliable data corresponding to “real-world” medication use. In the general population, HCV patients often present various comorbidities and take several drugs concomitantly, which may lead to response and safety profiles that are different from those observed in clinical trials. Drug interactions in real clinical practice can lead to higher rates of adverse events, in addition to affecting the magnitude of treatment effects [27].

Effectiveness studies can therefore provide a greater understanding of drug action and allow the establishment of more appropriate guidelines for real-world patient management. In this sample, 62.2 and 41.9% of patients presented comorbidities and use of other medications, respectively, with no statistically significant differences between the groups. The main comorbidities observed in our sample were high-prevalence diseases. Hypertension and diabetes mellitus may decompensate during PEG-IFN treatment; therefore, controlled trials invariably exclude patients with these comorbidities. Concomitant HIV infection was found in 11.0% of patients, which is consistent with the prevalence rates for HIV-HCV coinfection reported in previous Brazilian studies (9.2-54.7%) [28].

Cirrhosis was found in 19.6% of patients, which may explain why decompensated cirrhosis was the main cause of treatment discontinuation. Previous comparative effectiveness studies have reported different rates of cirrhosis: Brazilian trials have reported higher rates (19.2% [29], 45.3% [30]), while studies conducted elsewhere have reported lower percentages (7.5% [16], 8.2% [14]).

Patient-reported adverse events were calculated based on the interviews that were actually conducted (since the planned number of interviews for each month of therapy was not reached) with patients completing the treatment. The group that switched between two forms of PEG-IFN presented the highest rates of adverse events, while the difference in adverse effect rates between the PEG-IFN-2a and PEG-IFN-2b groups were less evident. The lack of studies on the interchangeability of both PEG-IFN forms, coupled with pharmaceutical industry competition, drives health professionals to take an unfavorable stance towards switching drugs during treatment. In the clinical practice setting of this study, patients were found to be concerned with switching medications during the course of treatment, which suggests a psychological effect underlying the higher rate of unpleasant symptoms.

The percentage of patients who withdrew due to adverse events (10.3%) was within the range reported by past studies (7-14%) [14, 18, 21, 22]. Nine patients died, corresponding to 11.5% of the total number of patients who discontinued treatment due to adverse events. Although no causal relationship between death and treatment was established, it should be noted that death during treatment is rare (< 1%) in both controlled trials and comparative effectiveness studies [14, 19, 20]. Decompensated cirrhosis was the cause of three deaths, which stresses the need for strict monitoring of cirrhotic patients and adequate management of all adverse events.

All patients experienced significant weight loss during treatment, with a mean weight reduction of 6.3 ± 5.1 kg (8.4%) from baseline. Comparison of the three treatment groups showed that weight loss was most pronounced in the PEG-IFN-2b group. Few published studies have described weight loss associated with PEG-IFN treatment. In a Romanian effectiveness study, mean monthly weight loss was -0.95 ± 1.11 kg [16]. Significant weight loss during treatment may reflect an impact of drug-related adverse events on quality of life and clinical status.

The adverse event profile (adverse effect rate and severity) was similar to that previously reported for combination PEG-IFN/ribavirin treatment. Despite extensive adverse effects, treatment discontinuation due to adverse events was found in only 10.3% of patients, with no significant between-group differences. The guidance on potential unpleasant symptoms provided at CAMMI played a key role in promoting treatment adherence. In the present sample, treatment discontinuation for reasons other than adverse effects and viral non-response was rare, as shown, for instance, by the low dropout rate (3.1%). The importance of educational programs that teach patients about their condition and its treatment has been stressed as playing a major role in reducing the incidence of disease and improving patient quality of life [31]. There is relevant, though not definitive, evidence that pharmaceutical care increases quality of life and treatment compliance and leads to improved clinical outcomes [25, 32, 33]. In that sense, pharmaceutical care is being actively developed and implemented in several countries. It expands the pharmacist's role in an attempt to ensure optimal drug therapy and increases the level of responsibility ascribed to pharmacy services [34]. The American Pharmacists Association defines "pharmaceutical care as a patient-centered practice that seeks to promote health, prevent disease, monitor medication use and assure that drug therapy regimens are safe and effective, preventing and identifying adverse effects" [35].

The VR and SVR rates observed in the present study are similar to those reported in past effectiveness studies, and different from those found in clinical trials. This result corroborates the claim that drug research in clinical practice is extremely relevant to the proper direction of public policies for pharmaceutical market control and regulation. Pre-marketing studies are usually conducted by drug manufacturers, and are thus subject to selection and interpretation biases, and are often not representative of the real user profile.

Comparative effectiveness research, which provides a snapshot of pharmacotherapy in the real world, where many, if not most, patients have comorbidities and use a variety of medications, indicate that there are significant differences in treatment response. Nearly one-third of the patients eligible for participation in large clinical trials of PEG-IFN and ribavirin are excluded due to established inclusion and exclusion criteria, including comorbidities; patients with HIV, hepatitis B, decompensated cirrhosis, and kidney, coronary artery, cerebrovascular, neuropsychiatric, and hematological disease, as well as other comorbidities, are often excluded from controlled trials [26].

In conclusion, we found PEG-IFN-2a and PEG-IFN-2b to be equally effective from a statistical standpoint, indicating that these two forms of PEG-IFN can be considered therapeutically equivalent in clinical practice. The adverse effect profiles and SVR rates of both PEG-IFN forms were similar, and consistent with previous reports. Switching forms during the course of treatment did not jeopardize SVR rates, but increased adverse events. Further studies designed to establish the actual clinical significance of the higher SVR rates obtained by patients receiving both forms of PEG-IFN are therefore warranted.

FUNDING

Project supported by a grant from the Rio Grande do Sul State Secretary of Health and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Grant no. MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT-DAF nº 054/2005- Assistência Farmacêutica).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning the publication of this article.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat.* 1999;6:35-47.
2. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29:74-81.
3. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:S21-9.
4. National Digestive Diseases Information Clearinghouse. Chronic hepatitis C: current disease management. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Service; 2010. Available from: <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/chronichepc/chronichepc.pdf>.
5. Sander GB, Kuchenbecker RS, Amaral KM, Krug BC, Picon PD, Beltrame A. Hepatite viral crônica C. In: Beltrame A, editor. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas – medicamentos excepcionais*. Porto Alegre: Gráfica Pallotti; 2002. p. 431-54.
6. Secretaria de Vigilância da Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Dispõe sobre Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral crônica C. Brasília: Diário Oficial da União, Poder Executivo; 2007.
7. Alberti A, Benvegna L. Management of hepatitis C. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S104-S18.
8. Foster GR. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:825-30.
9. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2010;138:116-22.
10. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2010;138:108-15.
11. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009;361:580-93.
12. Craxi A, Licata A. Clinical trial results of peginterferons in combination with ribavirin. *Semin Liver Dis.* 2003;23 Suppl 1:35-46.

13. Lee SS, Bain VG, Peltekian K, Kraiden M, Yoshida EM, Deschenes M, et al. Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:397-408.
14. Witthoft T, Moller B, Wiedmann KH, Mauss S, Link R, Lohmeyer J, et al. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: The German Open Safety Trial. *J Viral Hepat.* 2007;14:788-96.
15. Fontanges T, Beorchia S, Douvin C, Delassalle P, Combis JM, Hanslik B, et al. Safety and efficacy of combination therapy with peginterferon alfa-2a (40kD) and ribavirin in the outpatient setting: prospective analysis of 197 patients with chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31:566-72.
16. Gheorghe L, Grigorescu M, Iacob S, Damian D, Gheorghe C, Iacob R, et al. Effectiveness and tolerability of pegylated Interferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in Romanian patients with chronic hepatitis C: from clinical trials to clinical practice. *Rom J Gastroenterol.* 2005;14:109-15.
17. Vere CC, Avramescu C, Mogoanta L, Rogoveanu I, Cazacu S, Ciurea T. The follow-up of the efficacy of antiviral therapy at patients with chronic hepatitis C. *Rom J Morphol Embryol.* 2005;46:175-8.
18. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
19. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
20. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2000;343:1666-72.
21. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
22. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to

- interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;34:395-403.
23. Bruno S, Camma C, Di Marco V, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2004;41:474-81.
 24. Brandao C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, et al. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat*. 2006;13:552-9.
 25. Amaral KM, Reis JG, Picon PD. Atenção farmacêutica no Sistema Único de Saúde: um exemplo de experiência bem sucedida com pacientes portadores de Hepatite C. *Rev Bras Farm*. 2006;87:19-21.
 26. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:S226-S36.
 27. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia clínica - fundamentos da terapêutica racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
 28. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Hepatites virais: o Brasil está atento*. 3rd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. p. 60.
 29. Acras RN, Pedroso ML, Caum LC, Pisani JC, Amarante HM, Carnes ER. [The sustained response rates for chronic hepatitis C patients undergoing therapy with the several interferons and ribavarins supplied by Brazilians Health Ministry is comparable to those reported in the literature]. *Arq Gastroenterol*. 2004;41:3-9.
 30. Alves AV, de Azevedo AP, Perin C, Ramos GZ, Brandao AB, de Mattos AA, et al. [Interferon-alpha and ribavirin therapy on chronic hepatitis C virus infection: the experience of Rio Grande do Sul State Health Department, Brazil]. *Arq Gastroenterol*. 2003;40:227-32.
 31. Cooper H, Booth K, Fear S, Gill G. Chronic disease patient education: lessons from meta-analyses. *Patient Educ Couns*. 2001;44:107-17.
 32. Beney J, Bero LA, Bond C. Expanding the roles of outpatient pharmacists: effects on health services utilisation, costs, and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000336.

33. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2005;39:319-28.
34. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:533-43.
35. Keely JL. Pharmacist scope of practice. *Ann Intern Med.* 2002;136:79-85.

TABLES

Table 1. Baseline sample characteristics

Characteristic	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	PEG-IFN-2a/2b	p	Overall
Number of patients (n, %)	230 (30.6)	425 (56.5)	97 (12.9)		752 (100)
Age (years, mean \pm SD)	49.6 \pm 10.7 ^a	51.4 \pm 10.3 ^b	49.0 \pm 10.4 ^a	0.033*	50.6 \pm 10.5
Baseline weight (kg, mean \pm SD)	73.9 \pm 14.6	75.0 \pm 14.1	73.7 \pm 13.6	0.563	74.5 \pm 14.2
BMI (kg/m ²)	26.5 \pm 4.0	27.1 \pm 5.1	26.5 \pm 3.7	0.448	26.9 \pm 4.7
Male gender (n, %)	138 (60)	230 (54.1)	59 (60.8)	0.241	427 (56.8)
Comorbidities (n, %)	137 (59.6)	276 (64.9)	55 (56.7)	0.193	468 (62.2)
HIV+	28 (12.2%)	45 (10.6%)	10 (10.3%)	0.802	83 (11.0%)
Medication use (n, %)	97 (42.2)	183 (43.1)	35 (36.1)	0.452	315 (41.9)
Prior treatment (n, %)	29 (12.6) ^c	29 (6.8) ^b	3 (3.1) ^a	0.005*	61 (8.1)
Extent of fibrosis (n, %)				0.749	626 (100)
Absent (F0)	1 (5)	1 (3)	0 (0)		2 (3)
Mild (F1)	10 (5.3)	16 (4.6)	1 (1.1)		27 (4.3)
Moderate (F2)	78 (41.3)	138 (39.7)	42 (47.2)		258 (41.2)
Severe (F3)	66 (34.9)	123 (35.3)	27 (30.3)		216 (34.5)
Cirrhosis (F4)	34 (18)	70 (20.1)	19 (21.3)		123 (19.6)
Inflammatory activity (n, %)				0.219	590 (100)
Absent (A0)	0 (0)	1 (0.3)	2 (2.3)		3 (5)
Mild (A1)	68 (38.6)	117 (35.7)	30 (34.9)		215 (36.4)
Moderate (A2)	93 (52.8)	167 (50.9)	42 (48.8)		302 (51.2)
Severe (A3)	15 (8.6)	43 (13.1)	12 (14)		70 (11.8)
Laboratory parameters (mean \pm SD)					
ALT (U/L), n = 635	110.8 \pm 77.2	105.5 \pm 87.9	113.6 \pm 115.4	0.670	108.0 \pm 89.2

AST (U/L), n = 633	84.0 ± 57.4	82.0 ± 54.8	79.2 ± 62.5	0.815	82.3 ± 56.5
TSH (μU/mL), n = 418	2.167 ± 1.344	2.603 ± 3.836	2.145 ± 1.235	0.237	2.431 ± 3.115
Creatinine (mg/dL), n = 561	1.06 ± 0.43	1.04 ± 0.64	1.0 ± 0.17	0.732	1.04 ± 0.54
Total bilirubin (mg/dL), n = 370	0.97 ± 0.97	0.96 ± 0.67	1.02 ± 1.16	0.890	0.97 ± 0.83
Uric acid (mg/dL), n = 141	5.2 ± 1.8	5.4 ± 2.8	5.3 ± 1.2	0.944	5.3 ± 2.3
Glucose (mg/dL), n = 341	99 ± 26	104 ± 31	100 ± 22	0.316	102 ± 29
PT (seconds), n = 405	13.7 ± 1.4	13.8 ± 1.5	13.4 ± 1.3	0.247	13.7 ± 1.5
Platelets (x10 ³ /μL), n = 636	178 ± 67	177 ± 72	197 ± 78	0.053	180 ± 71
Hemoglobin (g/dL), n = 652	14.4 ± 1.6	14.3 ± 1.5	14.3 ± 1.4	0.941	14.3 ± 1.5
WBCs (/mm ³), n = 649	5,980 ± 1,669.3	6,045 ± 2,037	6,472 ± 2,129	0,132	6,083 ± 1,956
Neutrophils (/mm ³), n = 642	3,177 ± 1,199.2	3,230 ± 1,376	3,551 ± 1,593	0.098	3,256 ± 1,362

ALT = alanine aminotransferase; ANOVA = analysis of variance; AST = aspartate aminotransferase; BMI = body mass index; PEG-IFN = peginterferon alfa; PT = prothrombin time; SD = standard deviation; TSH = thyroid-stimulating hormone; WBC = white blood cell count.

* ANOVA; different letters indicate statistically significant difference between the groups (Tukey's test for continuous variables; test of standard residuals for categorical variables).

Table 2. Viral response at 48 weeks and sustained viral response at 72 weeks

Group	n	Missing		p	RR (95%CI)	Adjusted RR	Missing		p	RR (95%CI)	Adjusted RR
		PCR 48 wks, n (%)	VR,* n (%)				PCR 72 wks, n (%)	SVR,* n (%)			
PEG-IFN-2a	230	8 (3.5)	123 (53.5)	0.001	1.22 (1.04-1.44)	1.21 (1.001-1.46)	10 (4.3)	75 (32.6)	0.004	1.01 (0.80-1.27)	0.96 (0.73-1.25)
PEG-IFN-2b	425	14 (3.3)	186 (43.8)		1.00	1.00	19 (4.5)	137 (32.2)		1.00	1.00
PEG-IFN-2a/2b	97	7 (7.2)	61 (62.9)		1.44 (1.19-1.73)	1.38 (1.12-1.69)	5 (5.1)	48 (49.5) [†]		1.54 (1.20-1.96)	1.41 (1.08-1.85)
Overall	752	29 (3.8)	370 (49.2)				34 (4.5)	260 (34.6)			

95%CI = 95% confidence interval; PCR = polymerase chain reaction; PEG-IFN = peginterferon alfa; RR = relative risk; VR = viral response; SVR = sustained viral response.

* Assumes that missing PCRs at 48 and 72 weeks correspond to positive results.

[†] Statistically significant difference.

Adjusted for cirrhosis, HIV infection, aspartate aminotransferase, and age.

Table 3. Adverse events causing treatment discontinuation in 78 patients

Adverse events	No. (%)			Overall
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	PEG-IFN-2a/2b	
Decompensated cirrhosis	4 (13.3)	6 (15.0)	1 (12.5)	11 (14.2)
Anemia	3 (10)	5 (12.5)	2 (25)	10 (12.8)
Death	5 (16.7)*	2 (5.0)**	2 (25.0)***	9 (11.5)
Severe symptoms	2 (6.7)	7 (17.5)	0 (0.0)	9 (11.5)
Thrombocytopenia	6 (20.0)	2 (5.0)	1 (12.5)	9 (11.5)
Psychiatric disorders	2 (6.7)	5 (12.5)	0 (0.0)	7 (9.0)
Neutropenia	3 (10.0)	4 (10.0)	0 (0.0)	7 (9.0)
Pancytopenia	2 (6.7)	1 (2.5)	0 (0.0)	3 (3.8)
Eye disorders	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (12.5)	3 (3.8)
Decompensated diabetes	1 (3.3)	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Lower respiratory infection	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Rectal carcinoma	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Exacerbation of hypertension	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Acute renal failure	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Acute-on-chronic renal failure	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Leukopenia	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Psoriasis flares	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (1.3)
Total	30 (100)	40 (100)	8 (100)	78 (100)

PEG-IFN = peginterferon alfa.

Causes of death: * stage IV-A hepatocellular carcinoma, decompensated cirrhosis, overdose, urinary tract infection, undefined; ** gastrointestinal bleeding, decompensated cirrhosis; *** decompensated cirrhosis, transfusion-associated bronchospasm.

Table 4. Most commonly reported adverse events, number of patient interviews, and mean number of events per interview

Adverse events	No. (%)			
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	PEG-IFN-2a/2b	Overall
Fatigue	700 (50.3)	1,311 (50.6)	389 (56.5)	2,400 (51.4)
Headache	435 (31.3)	870 (33.7)	339 (49.3)	1,644 (35.2)
Anorexia	327 (23.5)	770 (29.7)	204 (29.6)	1,301 (27.9)
Irritability	337 (24.2)	615 (23.7)	208 (30.2)	1,160 (24.9)
Myalgia	268 (19.3)	627 (24.2)	165 (24.0)	1,060 (22.7)
Fever	206 (14.8)	626 (24.1)	221 (32.1)	1,053 (22.6)
Pruritus	292 (21.0)	472 (18.2)	120 (17.4)	884 (18.9)
Dry mouth	251 (18.0)	325 (12.5)	220 (32.0)	796 (17.1)
Leg pain	200 (14.4)	437 (16.8)	134 (19.5)	771 (16.5)
Dry skin	224 (16.1)	370 (14.3)	135 (19.6)	729 (15.6)
Alopecia	160 (11.5)	408 (15.7)	123 (17.9)	691 (14.8)
Insomnia	261 (18.8)	317 (12.2)	111 (16.1)	689 (14.8)
Nausea	203 (14.6)	375 (14.5)	95 (13.8)	673 (14.4)
Depression	161 (11.6)	381 (14.7)	106 (15.4)	648 (13.9)
Arthralgia	162 (11.6)	245 (9.4)	114 (16.5)	526 (11.3)
Dizziness	109 (7.8)	312 (12.0)	85 (12.3)	506 (10.8)
Diarrhea/loose stools	88 (6.3)	188 (7.2)	63 (9.1)	339 (7.3)
Rigors	60 (4.3)	180 (6.9)	59 (8.6)	299 (6.4)
Dysgeusia	67 (4.8)	158 (6.1)	71 (10.3)	296 (6.3)
Queasiness	77 (5.5)	149 (5.7)	44 (6.4)	270 (5.8)
Total number of events	5,894	11,450	3,634	20,978
Total number of interviews	1,390	2,592	688	4,670
Events per interview (mean \pm SD)	4.2 \pm 2.4	4.4 \pm 2.5	5.3 \pm 2.4*	4.5 \pm 2.4

PEG-IFN = peginterferon alfa; SD = standard deviation.

* ANOVA; $p < 0.001$.

Table 5. Clinically relevant treatment-emergent changes in laboratory parameters^a

Week	No. (%)			
	Anemia	Leukopenia	Neutropenia	Thrombocytopenia
2	6/462 (1.3)	2/461 (0.4)	25/447 (5.6)	10/452 (2.2)
12	21/441 (4.8)	14/441 (3.2)	31/438 (7.1)	24/424 (5.7)
24	11/345 (3.2)	9/346 (2.6)	25/343 (7.3)	16/331 (4.8)
44	6/241 (2.5)	6/240 (2.5)	20/240 (8.3)	10/226 (4.4)
48	3/117 (2.6)	4/117 (3.4)	10/115 (8.7)	6/102 (5.9)

PEG-IFN = peginterferon alfa.

^aHemoglobin < 8.5g/dL, white blood cell count < 1,500/mm³, neutrophils < 750/mm³, platelets < 50.0.

6 Considerações Gerais

A implementação do CAMMI representou uma conquista para os pacientes portadores de hepatite C, profissionais envolvidos e para o Sistema Único de Saúde (SUS). A qualidade promovida no atendimento dos pacientes foi expressiva, tendo a prática da Atenção Farmacêutica como o principal alicerce para o desenvolvimento das atividades do serviço. A participação efetiva de enfermeiros, técnicos de enfermagem, auxiliares administrativos e farmacêuticos demonstrou que é possível a motivação do trabalho em equipe multiprofissional no SUS.

O trabalho do CAMMI não só comportou a presente pesquisa, como foi muito além: estabeleceu-se um ambiente assistencial de qualidade e humanizado. Apesar de a amostra constituir-se de pacientes tratados entre setembro de 2003 até março de 2008, o serviço continua com suas atividades, com ampliação dos recursos humanos, infraestrutura física e consequente aumento da capacidade de atendimento.

Outros CAMMIs foram estruturados no Estado, contando hoje com mais 6 unidades: Hospital Conceição (Porto Alegre), Pelotas, Rio Grande, Caxias do Sul, Passo Fundo e Uruguaiana. O CAMMI-HSP tem servido como referência para a estruturação desses serviços. Por iniciativa do Ministério da Saúde, o modelo de atendimento também tem sido difundido para outros estados brasileiros através de projeto específico.

Os dados farmacoepidemiológicos, gerados nesse estudo, representaram a evidência de uma prática clínica realizada pelo profissional farmacêutico. A aplicação de uma metodologia específica, para o acompanhamento dos pacientes portadores de hepatite C em tratamento medicamentoso foi um diferencial do trabalho. Tal metodologia foi oriunda dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, regulamentação ministerial para prescrição e dispensação de medicamentos de alto custo, que tem promovido o desenvolvimento da Atenção Farmacêutica no país em nível de saúde pública.

Com relação ao objetivo acadêmico proposto neste trabalho, foi possível estabelecer a similaridade clínica dos 2 tipos de alfapeginterferona, 2a e 2b. Apesar de não constituir-se objetivo inicial, o 3º grupo apresentado nos resultados da pesquisa demonstrou que a troca de apresentação da alfapeginterferona, 2a para 2b ou vice versa, não foi desfavorável para a

obtenção da resposta virológica sustentada. Porém, cabe a ressalva de que houve maior ocorrência e gravidade de eventos adversos nesse grupo de pacientes.

A resposta virológica sustentada na ordem de 35% e ocorrência de eventos adversos, desde sintomas leves e transitórios, como dor de cabeça e mal-estar, até o óbito, corroborou para a premissa de que há necessidade de outras abordagens farmacológicas e não farmacológicas no manejo dos pacientes portadores de hepatite C.

A presente tese compõe a maior coorte de pacientes com o genótipo 1 já descrita na literatura. Pelo tamanho da amostra estudada e número de variáveis analisadas, não foi possível expressar em um artigo todas as avaliações potenciais. Tem-se como meta a publicação de pelo menos mais 2 artigos com maior aprofundamento na questão da segurança do tratamento e do processo de Atenção Farmacêutica desenvolvido. Outras subanálises também poderão ser feitas, como a influência do grau de fibrose e de comorbidades na resposta virológica sustentada.

A implementação do CAMMI demonstrou que é possível estabelecer ambientes assistenciais e de pesquisa no SUS. A qualidade necessária para execução de pesquisas clínicas contribuiu de forma contundente para o pleno desenvolvimento das atividades assistenciais. Por outro lado, estando a pesquisa inserida na rotina do serviço, os desfechos esperados para o tratamento medicamentoso foram retratados de forma mais realística. Este tipo de estudo pode sedimentar ou contrapor os resultados obtidos nos ensaios clínicos controlados. Já foram desenvolvidos no CAMMI-HSP trabalhos de conclusão de curso (TCC), Mestrado e Doutorado bem como estudo de farmacovigilância para a indústria estatal brasileira de produção de biofármacos (Bio-Manguinhos). Os seguintes temas já foram ou estão sendo desenvolvidos no CAMMI-HSP:

- **Tratamento da hepatite C com alfapeginterferona e ribavirina em um programa de saúde pública:** trabalho de Doutorado concluído em 2008 (UFCSPA). Publicado em periódico internacional (Hepato-Gastroenterology – 2009). Este trabalho apresentou, de forma preliminar, a resposta virológica sustentada de 323 pacientes acompanhados até fevereiro de 2005, com

avaliação de fatores preditivos de carga viral, idade, sexo, grau de fibrose e de atividade inflamatória. A RVS nesse estudo foi de 35,3%.

- **Retratamento com alfapeginterferona em pacientes portadores de hepatite viral crônica C genótipo 2 e 3:** trabalho de conclusão do curso de Farmácia (UFRGS) concluído em junho de 2007. Publicado em Salão de Iniciação Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 2007. Prosseguiu-se a coleta de dados, transformando este trabalho em tema de Mestrado, com previsão de término para este ano. A amostra do TCC foi de 60 pacientes e a continuidade do trabalho culminou em 214 pacientes avaliados. Os pacientes não-respondedores e recidivantes serão avaliados com relação à resposta virológica sustentada.

- **Comparação das reações adversas do tratamento da hepatite crônica pelo vírus C com alfainterferona ou alfapeginterferona associados à ribavirina:** trabalho de Mestrado concluído em novembro de 2009 (UFRGS). Publicado em congresso internacional (Health Technology Assessment International – HTAi -2010). O artigo está sendo submetido em periódico internacional. O período de coleta dos dados foi de agosto de 2006 a julho de 2007, com n=283. Comparado ao IFN, o PEG-IFN demonstrou maior frequência de eventos adversos, maior taxa de interrupções de tratamento e de redução de dose devidas a esses eventos.

- **Influência do medicamento alfaepoetina na resposta virológica no tratamento da hepatite viral crônica C com alfapeginterferona e ribavirina:** trabalho de conclusão do curso de Farmácia (IPA) concluído em dezembro de 2009. Este trabalho deverá ser continuado, transformando-se em tema de Mestrado até o final deste ano. Foram analisadas, retrospectivamente, 231 fichas farmacoterapêuticas, as quais foram avaliadas, para saber se houve diferença na resposta de 12 semanas de tratamento entre o grupo que usou ou não epoetina. A continuidade do estudo deverá avaliar a resposta virológica sustentada nesses 2 grupos de pacientes.

- **Estudo de vigilância ativa de eventos adversos associados à alfainterferona produzido por Bio-Manguinhos/Fiocruz em pacientes com hepatite viral crônica C:** trabalho concluído em outubro de 2008. Publicado em congresso nacional (ABRASCO -2009). O artigo será submetido em periódico nacional. Foram acompanhados 141 pacientes prospectivamente. O

trabalho concluiu pela similaridade do perfil de eventos adversos e resposta virológica sustentada entre o produto produzido por Bio-Manguinhos e os outros existentes no mercado farmacêutico.

- ***Pharmaceutical care, public experiments and patient knowledge in the brazilian public healthcare system***: trabalho de conclusão do curso de Antropologia (Universidade de Princeton – EUA) concluído em abril de 2010. Este foi um trabalho etnográfico, que visou estudar as estratégias de sucesso do CAMMI, envolvendo a medicina baseada em evidências, estudos clínicos de efetividade e atenção farmacêutica. A conclusão foi de que através do trabalho pioneiro foi possível baixar o custo de tratamento (pelo compartilhamento dos frascos do medicamento) e ao mesmo tempo melhorar a qualidade do atendimento dos pacientes, uma lição importante e encorajadora.

- **Estudo de polimorfismos genéticos e resposta ao tratamento com alfapéginterferona e ribavirina em pacientes com o vírus da hepatite C**: trabalho de Doutorado em andamento com previsão de término para 2011 (UFRGS). Dados preliminares publicados em congresso internacional (Congresso Pan Americano de Farmácia e Congresso da Federação Farmacêutica Sul-Americana – 2010). As coletas de dados já foram realizadas, totalizando uma amostra de 300 pacientes. Este estudo tem como objetivo determinar a influência dos polimorfismos de pacientes portadores do HCV genótipo 1 e correlacioná-los com a resposta virológica ao tratamento com IFN-PEG e RBV. A análise farmacogenética deste estudo terá como desafio validar marcadores genéticos capazes de prever respostas favoráveis ou toxicidade aos fármacos.

Após 7 anos de funcionamento do CAMMI-HSP, a maior perspectiva é de que o serviço continue a progredir, ultrapassando os desafios da gestão pública e dos interesses políticos. Pretende-se continuar a implementação de novos CAMMIs no interior do RS e em outros estados com a devida capacitação técnica e administrativa, a fim de promover o uso racional dos medicamentos, qualidade e humanização no atendimento dos usuários do SUS e melhor aproveitamento dos recursos públicos destinados à Assistência Farmacêutica do país.

Anexo 1

Anexo 2

