

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Hepatite C: uma revisão sobre a adesão ao tratamento e a participação do
farmacêutico.**

MARÍLIA RIZZI

PORTO ALEGRE – Dezembro de 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Hepatite C: uma revisão sobre a adesão ao tratamento e a participação do farmacêutico.

MARÍLIA RIZZI

Trabalho de Conclusão de Curso

Profa. Dra. Tânia Alves Amador

Orientadora

PORTO ALEGRE – Dezembro de 2010.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	09
MÉTODOS	12
RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS	25
Anexo – Normas da Revista	28

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho de conclusão foi elaborado na forma de artigo científico, de acordo com as normas para autores da Revista Brasileira de Farmácia.

As normas foram anexadas ao final do trabalho para, se necessário, consulta da Banca Examinadora.

ABREVIACOES

Enzima alanina aminotransferase	ALT
Doença hepática compensada	DHC
Doença hepática descompensada	DHD
Equipe multidisciplinar	EM
Hepatite C	HC
Hepatocarcinoma	HCC
Vírus da imunodeficiência adquirida	HIV
Interferon padrão	INFp
Reação em cadeia da polimerase	PCR
Interferon peguilado	PEG-INF
Medication Possession Ratio	MPR
Ribavirina	RBV
Resposta virológica precoce	RVP
Resposta virológica sustentada	RVS
Vírus da hepatite C	VHC
Vírus da hepatite B	VHB

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Trabalhos que mediram a adesão ao THC 18

Tabela 2. Trabalhos que avaliaram a participação do farmacêutico no THC 21

RESUMO

O presente artigo identificou na literatura e analisou artigos sobre a adesão ao tratamento da hepatite C e a inserção do farmacêutico nesse contexto. A busca de artigos foi realizada na base de dados PubMed, utilizando-se as seguintes palavras chave: *adherence*, *hepatitis C* e *pharmaceutical care*. A busca dos estudos foi restrita ao período de 2000-2010 e artigos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Foram analisados então 15 artigos, sendo 13 que tratam da adesão e de estratégias para melhor a adesão e 2 artigos sobre a participação do profissional farmacêutico nesse processo. Dos 13, cinco utilizaram como método de medida de adesão o autorrelato, dois o cálculo de MPR (*Medication Possession Ratio*) e dois a inspeção de caixas de medicamentos. Alguns deles utilizaram mais de um parâmetro. A regra do 80/80/80, que significa a administração de 80% da dose prescrita de ribavirina e 80% da dose de interferon em pelo menos 80% do tempo de tratamento preconizado, foi considerada pela maioria dos estudos como a melhor meta a ser alcançada quando se trabalha com adesão ao THC, e a que traz melhores resultados para alcançar a RVS. Em relação à participação do farmacêutico na equipe profissional que cuida desses pacientes, os dados ainda são insuficientes e a qualidade das pesquisas sobre a importância dos mesmos ainda é pobre, apesar de se admitir seu potencial auxílio no manejo de RAM's e da satisfação de usuários com o serviço farmacêutico.

Palavras chave: Terapia anti-hepatite C. Equipe multiprofissional. Atenção farmacêutica.

ABSTRACT

The present study has identified and reviewed articles in the literature on adherence to treatment of hepatitis C and the insertion of the pharmacist in this context. A literature search was performed in the PubMed database, using the following keywords: *adherence*, *hepatitis C* and *pharmaceutical care*. The search was restricted to studies of the period 2000-2010 and articles in English, Portuguese and Spanish languages. Fifty articles were analyzed, 13 of which measured adherence and strategies for better adherence to anti-hepatitis C therapy, and two articles about the participation of the pharmacist in this process. Of the 13, five used self-report as a method to measure the adherence, two the MPR (Medication Possession Ratio) calculation and two studies performed inspection of medicine's boxes. Some of them used more than one parameter. The 80/80/80 rule, which means the administration of 80% of the prescribed dose of ribavirin and 80% of the dose of interferon for at least 80% of the time of treatment, was considered by most studies as the best goal when working with adherence to THC, and that brings the best results to achieve SVR. Regarding the participation of the pharmacist in professional team that takes care of these patients, the data are still insufficient and the quality of the research on their importance is still poor, despite admitting their potential aid in the management of RAM's and user satisfaction with the pharmaceutical service.

Keywords: Anti-hepatitis C therapy. Multiprofessional team. Pharmaceutical care.

INTRODUÇÃO

A hepatite C (HC) é uma doença caracterizada por inflamação hepática causada pelo vírus da hepatite C (VHC). A infecção aguda da doença geralmente é assintomática, apenas 25% dos pacientes manifestam algum tipo de sintoma, porém a evolução para a cronicidade ocorre em torno de 85% dos casos de infecção. A HC crônica manifesta-se tardiamente – em média 20 anos após a contaminação – e pode levar a danos hepáticos graves: fibrose, com potencial evolução a cirrose, e hepatocarcinoma. A HC é a principal indicação de transplante hepático, o que torna essa doença bastante relevante para a saúde pública (MALLET *et al.*, 2010; SMITH *et al.*, 2007).

Estima-se que aproximadamente 2% da população mundial esteja infectada pelo VHC, ou seja, em torno de 200 milhões de indivíduos (BOSTAN & MAHMOOD, 2010). Por ser uma doença silenciosa e de longo prazo, o número de pacientes que descobrem possuir HC crônica aumenta anualmente. Segundo especialistas, em decorrência das contaminações que ocorreram em 1970 e 1980, esses números continuarão a aumentar durante a próxima década, mesmo que atualmente novas infecções estejam limitadas a grupos específicos, como usuários de drogas injetáveis (SMITH *et al.*, 2007; BIALEK & TERRAULT, 2006).

A terapia atualmente recomendada para o tratamento da hepatite C (THC) é a combinação de ribavirina (RBV) e interferon (INF). A RBV é administrada por via oral, na forma de cápsulas, e o INF é aplicado três vezes por semana, por via subcutânea. Recentemente realizou-se uma modificação estrutural na molécula de INF, com a adição de um resíduo de polietilenoglicol. O interferon peguilado (PEG-INF), embora tenha atividade farmacológica semelhante ao INF padrão (INFp), é eliminado mais lentamente do organismo, o que em última análise representa menor frequência de aplicações: são necessárias três doses semanais de INFp, enquanto que para o PEG-INF é feita apenas uma aplicação semanal (MALLET *et al.*, 2010; BILODEAU & LAMARRE, 2006).

No Brasil o THC é totalmente financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), desde os exames laboratoriais até os medicamentos, que são de alto custo. Os medicamentos adquiridos e distribuídos para o tratamento das hepatites virais seguem as regras do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – que são estratégias de acesso a medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS), segundo Portaria 2.981, de 26 de novembro de 2009 (BRASIL, 2009).

Para o tratamento antiviral, é de fundamental importância determinar o genótipo do vírus, pois esse fator determinará a duração do tratamento (GUTFREUND & BAIN, 2000). Segundo diretrizes do Programa Nacional para Prevenção e Controle de Hepatites Virais, do Ministério da Saúde, o tratamento preconizado para pacientes portadores do genótipo 1 é: PEG-INF α -2 α 180 μ g/semana ou PEG-INF α -2 β 1,5 μ g/kg/semana; e RBV na dose de 11-15 mg/kg/dia (800 – 1.200 mg, em duas tomadas diárias), durante 48 semanas. Para pacientes com genótipo 2 e 3, o tratamento preferencial é feito com INFp 3 MUI, três vezes por semana, e RBV na mesma dosagem preconizada para o genótipo 1, durante o período de 24 semanas (BRASIL, 2008).

O diagnóstico e o tratamento precoce do VHC têm os seguintes prognósticos: reduzir a inflamação hepática, prevenir a progressão da fibrose, cirrose e hepatocarcinoma pela eliminação do vírus dos pacientes crônicos, além de reduzir a disseminação da doença (MITRA *et al.*, 2010). O objetivo da THC é alcançar a resposta virológica sustentada (RVS), que é a incapacidade de detectar o VHC pelo método analítico mais sensível disponível, seis meses após o término do tratamento. Através da avaliação de alguns parâmetros, é possível prever se o paciente irá alcançar a RVS. O parâmetro mais utilizado nessa avaliação é a obtenção da resposta virológica precoce (RVP), que conceitualmente é a negatização do RNA VHC ou declínio de 2 log na carga viral, 12 semanas após o início do tratamento (MALLETT *et al.*, 2010).

No contexto da hepatite C, “baixa adesão” é considerada como o não cumprimento da totalidade da dose prescrita, tanto de RBV quanto de INF, dentro do tempo de tratamento estipulado (WEISS *et al.*, 2009). Preconiza-se como boa adesão ao THC pacientes que seguem a regra 80/80/80 (administração de 80% de RBV e 80% de INF durante 80% do tempo prescrito de tratamento). Essa regra é um critério já utilizado para avaliar a adesão a outros agentes medicamentosos, como antirretrovirais no tratamento do HIV, antihipertensivos e quimioterápicos (MCHUTCHISON *et al.*, 2002). Para diferentes autores, o termo adesão pode ter outros significados, como na terapia antirretroviral HIV, que a maioria dos autores refere “não-adesão” como o esquecimento das tomadas de doses (WEISS *et al.*, 2009).

É sabido que a obtenção da RVS ocorre mais frequentemente nos tratamentos que seguem a regra 80/80/80, especialmente quando o paciente é portador do vírus genótipo 1, considerado o mais agressivo (MCHUTCHISON *et al.*, 2002). Por este motivo, a adesão tem importância fundamental no desfecho do THC.

Tem sido observado que a principal razão para a não adesão à terapia com INF e RBV é o aparecimento de reações adversas (RA). As manifestações mais comuns com a utilização de RBV são as citopenias e anemia, devido ao seu potencial hemolítico (BUTT *et al.*, 2009). Para o INF, é relatado a ocorrência de desordens psiquiátricas, principalmente depressão, além de anemia, *rash* cutâneo e leucopenia (MALLET *et al.*, 2010). Essas reações pioram significativamente a qualidade de vida dos pacientes e geralmente exige a redução das doses de RBV e INF, e em alguns casos até mesmo a descontinuidade da terapia (WEISS *et al.*, 2009). Um estudo retrospectivo analisou por um modelo estatístico três ensaios clínicos verificou que a principal causa de baixa adesão à terapia foi o aparecimento de reações adversas em mais de 75% dos pacientes (MCHUTCHISON *et al.*, 2002).

Nesse contexto, a equipe de saúde tem papel fundamental na busca de boa adesão ao THC, pois é capaz de realizar o monitoramento constante dos pacientes, o que proporciona a detecção e o manejo precoce de possíveis RA, diminuindo assim a necessidade de redução de dose ou descontinuação da terapia (CASTERA *et al.*, 2006). Os farmacêuticos clínicos têm sido apontados como profissionais com bom conhecimento farmacológico que podem contribuir para a melhoria de resultados desse tratamento (SMITH *et al.*, 2007). Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo, mediante revisão da literatura, analisar o nível de adesão dos pacientes submetidos ao tratamento anti-HC e identificar possíveis intervenções para melhoria da adesão a essa terapia, e o papel do profissional farmacêutico nesse contexto.

MÉTODOS

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Pubmed via National Library of Medicine [Estados Unidos da América (EUA)].

Inicialmente foram definidos como critérios de inclusão estudos realizados em humanos, no período de 2000 a 2010, de língua inglesa, espanhola ou portuguesa, e que relacionassem adesão ao tratamento da hepatite C. Em um segundo momento, buscou-se trabalhos que avaliassem o papel do farmacêutico na melhora dessa adesão.

Utilizou-se então as palavras-chave “*hepatitis C*” e “*adherence*”, que gerou no Pubmed 341 artigos. Foram então selecionados 46 artigos e destes 36 artigos estavam disponíveis o texto completo na rede ou no Portal de Periódicos da CAPES e foram selecionados.

Dos 36 artigos, 9 referiam-se à medidas de adesão em geral, 2 discutiam estratégias para melhoria da adesão e 21 referiam-se à importância da adesão para o desfecho do tratamento. Para o presente artigo foram considerados os artigos que tratavam de adesão em geral e os que exploraram estratégias concretas para melhoria da adesão.

Para encontrar estudos que avaliassem a contribuição do farmacêutico na adesão ao THC, em equipes de saúde ou na atenção farmacêutica, utilizou-se a palavra-chave “*hepatitis C*” combinada com “*pharmaceutical care*”, gerando 44 estudos. Destes, 4 tratavam efetivamente do farmacêutico no manejo da HC, sendo que apenas dois eram estudos de adesão propriamente, enquanto os demais referiam-se à cartas e comentários sobre outros trabalhos.

A mesma estratégia de busca, com pequenas alterações considerando as especificidades das bases de dados, foi realizada no Tripdatabase e Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme), tendo sido encontrado os mesmos artigos já selecionados anteriormente, considerando os critérios de inclusão adotados. As referências dos artigos selecionados foram utilizadas para localizar outros estudos que interessassem ao trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 15 artigos, sendo 13 que tratam da adesão e de estratégias para melhor a adesão e 2 artigos sobre a participação do profissional farmacêutico nesse processo. Na tabela 1 são apresentados os estudos de adesão.

Segundo Weiss *et al.* (2009) atualmente não há *guidelines* disponíveis para medir a adesão à terapia para o tratamento da hepatite C. Sendo assim, a medida universalmente aceita para essa medida baseia-se na regra 80/80/80, que significa dizer: 80% de administração do total da dose prescrita de INFp ou PEG-INF mais 80% de administração de RBV, em pelo menos 80% do tempo previsto de tratamento. McHutchinson *et al.* (2002) relatam que pacientes com VHC genótipo 1, os chamados “difíceis-de-tratar”, obtiveram maior RVS quando a adesão foi medida por esse método. Em outros quatro estudos foi utilizado o mesmo parâmetro para medida de adesão (JEONG *et al.*, 2009; BORRONI *et al.*, 2008; CACOUB *et al.*, 2008; SOLÀ *et al.*, 2006).

Borroni *et al.* (2008), Weiss *et al.* (2008), Cacoub *et al.* (2008), Solà *et al.* (2006), McHutchinson *et al.* (2002) e Fumaz *et al.* (2007) utilizaram o autorrelato dos pacientes para medir a adesão ao tratamento por portadores de HC. No estudo de Borroni *et al.* (2008) os pacientes preencheram um questionário trimestral relatando a quantidade de medicamento ingerida, no período de tempo determinado. Embora tenha sido confirmada a correlação entre essa proporção de adesão e erradicação viral, é importante ressaltar que esse método frequentemente superestima a administração real dos medicamentos pelos pacientes, já que estes podem ocultar possíveis esquecimentos (WEISS *et al.*, 2009).

No trabalho realizado por Cacoub *et al.* (2008) verificou-se que pacientes para os quais foi provida educação sobre o VHC e o THC tenderam a seguir mais a regra 80/80/80, ou seja, foi necessária menor redução de dose, mesmo que as RA tenham acometido tanto os pacientes educados quanto os que não receberam instruções. No estudo de Jeong *et al.* (2009) os pacientes foram distribuídos em três grupos: no grupo 1 foram incluídos os que seguiram a regra 80/80/80; no grupo 2, foram incluídos os que aderiram no máximo 60% da terapia; e o grupo 3 incluiu os pacientes que tiveram adesão de 60 a 80%. Em cada um dos três grupos, os pacientes foram divididos em dois subgrupos: subgrupo genótipo 1, que é considerado mais agressivo, e subgrupo genótipos 2-3 preconizados como mais brandos. O resultado mostrou que os pacientes genótipo 1, pertencentes ao primeiro grupo obtiveram um RVS significativamente maior, em relação aos pacientes genótipo 1 dos outros grupos. Além disso, verificou-se que o RVS do grupo 2 foi

estatisticamente menor quando comparado ao grupo 1, o que reforça a importância da adesão ao THC. Esses resultados sugerem que a regra 80/80/80 é uma boa meta a ser alcançada por profissionais da saúde que acompanham pacientes em THC.

Grande parcela dos portadores do VHC também está coinfectada pelo HIV, e isso se deve principalmente às maneiras de transmissão dessas doenças, por meio da utilização de drogas injetáveis e contato com sangue contaminado (POZZA, 2008). Com o aprimoramento da terapia antirretroviral a expectativa de vida dos pacientes com AIDS aumentou muito nas últimas décadas, e assim as complicações da HC crônica têm cada vez mais se manifestado nessa parcela da população. A utilização concomitante de medicamentos antirretrovirais e medicamentos anti-VHC é associada com RA significantes, o que sugere que pacientes coinfectados têm menor adesão ao THC (SOLÀ *et al.*, 2006). Weiss *et al.* (2008) e Solà *et al.* (2006) investigaram essa proposição.

Weiss *et al.* (2008) coletou dados de sete clínicas de tratamento dos EUA. Os pacientes autorrelataram o número de doses mensais de PEG-INF e o número semanal de doses de RBV. A adesão de pacientes monoinfectados por VHC e coinfectados por VHC/ HIV foi então comparada, não sendo encontrada diferença estatística. A adesão média encontrada foi de 95%.

Solà *et al.* (2006) também dividiram os pacientes em dois grupos, para fins de comparação de adesão: os monoinfectados pelo VHC e os coinfectados por VHC/ HIV. Como resultado, verificou-se que 76% dos pacientes seguiram a regra 80/80/80, sem diferença estatística entre os dois grupos, ou seja, a coinfeção pelo vírus da imunodeficiência adquirida não pareceu influenciar na adesão ao THC. Entretanto, pacientes coinfectados foram os que mais descontinuaram totalmente a terapia, principalmente devido à intolerância ao THC. Embora os autores concluam que a adesão aumenta a probabilidade - tanto de mono quanto coinfectados - erradicarem o VHC, pacientes coinfectados obtiveram RVS estatisticamente menor, mesmo aderindo à terapia. As razões para essa resposta diminuída ainda não estão elucidadas, mas pode ser devido à alta taxa de fibrose e esteatose hepática de pacientes coinfectados, além de alta carga viral de VHC e disfunções imunológicas. Os autores propõem que o envolvimento de equipes multidisciplinares no manejo desses pacientes poderia melhorar o desfecho do tratamento.

Fumaz *et al.* (2007) realizaram estudo comparativo prospectivo observacional com pacientes coinfectados por VHC/ HIV a fim de verificar a influência do tipo de PEG-INF (α -2 α ou α -2 β) no aparecimento de RA psiquiátricas, qualidade de vida e adesão ao THC. O método

utilizado para analisar a adesão também foi o autorrelato dos pacientes. Quase 100% dos pacientes relataram 100% de adesão ao THC. A percentagem de adesão pode estar superestimada considerando dois vieses identificados no trabalho: a técnica utilizada e a pequena amostragem do estudo. Os autores concluíram que os dois tipos de interferon peguilado proporcionam o mesmo desfecho para o THC, embora os pacientes que utilizaram PEG-INF α -2 α tenham apresentado menos RA como fadiga e sintomas psiquiátricos. Nesse trabalho não foi apresentada correlação entre adesão e resultados da terapia.

Arase *et al.* (2007), calcularam a adesão dos pacientes à terapia baseados na proporção de medicamentos administrada em função do total prescrito para 48 semanas, que é o tempo de tratamento preconizado para pacientes genótipo 1, que foram os sujeitos do estudo. Nesse trabalho, verificou-se que pacientes que aderiram pelo menos 60% do THC tiveram maior proporção de RVS, em relação aos que tiveram menor adesão. Os autores também concluíram que pacientes com mais de 65 anos e portadores de diabetes tendem mais a descontinuar a terapia.

Outra forma de medida da adesão, pouco utilizada, é o reabastecimento de prescrição que requer um sistema de tecnologia de informação para que se possa calcular o MPR (do inglês, *Medication Possession Ratio*). Esse método pressupõe que quando o paciente tenha sua prescrição aviada sejam armazenados os dados de quantidade dispensada considerando a dose prescrita, dados estes que serão usados o cálculo do MPR. O MPR é um índice definido como a soma do número de dias abastecidos com medicamento dividido pelo número de dias decorridos entre a primeira e a última dispensação do medicamento mais o número de dias abastecidos com a última dispensação (SILVA, 2010).

Lo Re III *et al.*, (2009) utilizaram como indicador de adesão o MPR, considerando boa adesão a retirada trimestral de pelo menos 85% da dose total prescrita. Nesse estudo, a adesão foi medida sob dois parâmetros: por esquecimento de dose e por necessidade de redução de dose. Outro trabalho, que utilizou os registros de fornecimento de medicamentos pela farmácia, foi realizado por Mitra *et al.*, (2010), que mediu a adesão baseado no método MPR. Os resultados do primeiro trabalho sugeriram uma correlação entre a dispensação de mais de 85% dos medicamentos e a supressão viral, e o segundo estudo constatou que a não-adesão ao tratamento parece ter um impacto negativo no desfecho da terapia, além de ser mais oneroso. Apesar de estar condizente com a literatura essa correlação positiva entre adesão e erradicação do VHC (JEONG

et al., 2009), a efetividade do método é questionável e sujeita a vieses, já que a retirada de INF e RBV na farmácia não implica necessariamente na tomada correta dos medicamentos.

A depressão é descrita como umas das complicações mais severas da terapia antiviral com INF, o que acarreta em descontinuação do tratamento para muitos pacientes (FUMAZ *et al.*, 2007). Um estudo avaliou o impacto da detecção e tratamento precoce de distúrbios psiquiátricos na adesão ao THC (CASTERA *et al.*, 2006). Nesse trabalho, os autores concluíram que o monitoramento constante dos pacientes proporciona detecção precoce de possíveis distúrbios psiquiátricos, e assim é possível o manejo desses pacientes de modo a evitar redução de dose e/ou descontinuidade da terapia. Para tanto é importante o envolvimento da equipe de saúde multidisciplinar no manejo.

Um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo cego (n = 100) avaliou a eficácia da utilização de citalopram, um inibidor de recaptção de serotonina, como estratégia para aumentar adesão de pacientes que desenvolveram depressão com a utilização de INF (KRAUS *et al.*, 2007). Os autores concluíram que a utilização de antidepressivo é uma boa alternativa na melhoria da qualidade de vida dos pacientes tratados, e conseqüentemente, na melhoria da adesão ao THC.

Além da possível utilização de antidepressivos para aliviar as RA advindas do THC, muitos pacientes fazem uso de polifarmácia durante a terapia com INF e RBV. As reações mais comuns incluem: “sintomas tipo gripe” (febre, dores musculares e nas articulações), fadiga, dores de cabeça, náuseas, anorexia, depressão e insônia. Sabe-se que alguns pacientes buscam aliviar esses sintomas com a utilização da planta *Cannabis sativa* (marijuana) (SYLVESTRE *et al.*, 2006). Essa planta contém mais de 400 substâncias químicas, dentre elas o 9-tetraidrocanabinóide, que parece ser o composto mais psicoativo. A utilização dessa planta é ilícita no Brasil, e largamente utilizada recreacionalmente. Embora a maioria dos estudos com *Cannabis sativa* seja observacional, existem evidências que suportam a utilização de marijuana para o tratamento das RA do THC: modulação do apetite, do sono e analgesia (BAKER *et al.*, 2003).

SYLVESTRE *et al.*, (2006), em estudo realizado no estado da Califórnia/EUA, realizaram um estudo observacional prospectivo que abrangeu 71 pacientes, dos quais 22 (31%) utilizaram marijuana e 49 (69%) não a utilizaram. Todos os pacientes faziam uso de metadona. A adesão ao THC foi calculada com base na regra 80/80/0 e foi observada mensalmente por meio

de questionários respondidos pelos pacientes – relatando os possíveis esquecimentos de doses – e pelo retorno de frascos vazios de INF e contagem de cápsulas de RBV. Os resultados obtidos nesse estudo revelaram que a utilização moderada de *Cannabis sativa* melhorou significativamente a adesão ao THC, por aumentar o tempo de terapia dos pacientes e assim promover erradicação viral. Embora seja um resultado promissor, são necessários mais estudos que avaliem o risco-benefício da utilização concomitante de INF, RBV e marijuana, pois tanto RBV quanto canabinóides presentes na *Cannabis sativa* interagem com o CYP 450. Além disso, a quantidade de marijuana utilizada no estudo não foi formalmente padronizada. Outro viés do trabalho é a utilização da técnica de auto-relato dos pacientes.

Tabela 1. Estudos que mediram a adesão ao THC.

Estudo	Desenho do Estudo (amostra)	Inclusões	Exclusões	Terapia (medida de adesão)	Resultado	Equipe profissional
Arase <i>et al.</i> , 2007	Coorte, prospectivo (612)	- Genótipo 1b; - RNA VHC > 100 KIU/mL; - Não uso de corticóides, imunossupressores ou antivirais nos 6 meses anteriores; - Leucócitos > 2.000/mm ³ ; - Plaquetas > 80.000/mm ³ ; - Bilirrubina < 2.0 mg/mL	- VHB; - Histórico de consumo abusivo de álcool; - Cirrose avançada ou encefalopatia, sangramento de varizes esofágicas ou ascites; - Doses iniciais de RBV e PEG-INF abaixo das preconizadas	- PEG-INF e RBV (% das doses totais previstas de PEG-INF e RBV para 48 semanas de THC)	Adesão de > 60% da dose total estabelecida no início do THC pareceu aumentar a RVS	NM
Borroni <i>et al.</i> , 2008	Observacional, retrospectivo, multicêntrico (397)	- ≥ 18 anos; pacientes sem tratamento prévio; - plaquetas > 90.000 mm ³ ; - neutrófilos > 1.000 mm ³ ; * hemoglobina: - > 12 g/dL (mulheres); - > 13 g/dL (homens)	- Evidência de DHD ou doença hepática causada por outro fator que não o VHC; - Coinfecção por HIV ou VHB; adicto; doença psiquiátrica maior; epilepsia ou diabetes não-controlados; doenças autoimunes, coronárias ou cerebrovasculares; insuficiência renal; histórico de transplante de órgão sólido	- PEG-INF + RBV ; 80/80/80	Confirma correlação entre o seguimento da regra 80/80/80 e a obtenção de RVS	NM
Cacoub <i>et al.</i> , 2008	Prospectivo, multicêntrico (674)	- ≥ 18 anos; - Sem tratamento prévio ou não-respondedores	-	- PEG-INF + RBV; 80/80/80	- Os pacientes que foram educados tiveram menor redução de dose de PEG-INF, embora a proporção de acomentimento de depressão perda de peso não tenha diferença estatística. - Pacientes educados buscam mais ajuda dos profissionais da saúde.	- Importante para promover educação dos pacientes. - Cita o farmacêutico como integrante da equipe de saúde
Castera <i>et al.</i> , 2006	Prospectivo, longitudinal (98)	- Elevada atividade ALT; - RNA VHC detectável por PCR por mais de 6 meses	- ≥75 anos de idade; - tratamento prévio com INF ou RBV; DHD; - coinfecção por HIV ou VHB; - doenças autoimunes; - neutrófilos < 1.500/mm ³ ; - plaquetas < 75.000/mm ³ ; - uso de tratamento antidepressivo	- Adesão analisada em função das reduções de dose e descontinuação da terapia	- Pacientes que desenvolveram distúrbios psiquiátricos atingiram em média os mesmos níveis de RVS	- Menciona a importância do manejo interdisciplinar, mas não fala especificamente do farmacêutico
Fumaz <i>et al.</i> , 2007	Prospectivo, comparativo, observacional (63)	- Estar em tratamento com PEG-INF + RBV; > 18 anos; - Não apresentar doenças oportunistas; - Possuir desordens psiquiátricas agudas ou crônicas; - Não ser adicto	-	- PEG-INF + RBV - Autorrelato (questionário)	- 98-99% dos pacientes relataram 100% de adesão ao THC	NM

Tabela 1. (Continuação)

Jeong <i>et al.</i> , 2009	Retrospectivo (92)	≥ 18 anos; RNA VHC > 2.000 cópias/mL; elevada atividade ALT	Transplantados; HCC; coinfectados VHB; pacientes que não atingiram RVP	-	Pacientes genótipo 1 do grupo 80/80/80 tiveram diferença estatisticamente significativa na obtenção de RVS Pacientes que aderiram <60% tiveram RVS estatisticamente menor que pacientes que seguiram a regra 80/80/80	NM
Lo Re III <i>et al.</i> , 2009	Coorte, retrospectivo (188)	- Pacientes que receberam pelo menos uma dose de PEG-INF e RBV; - RNA VHC medido quantitativamente antes do início do tratamento; - RNA VHC medido quantitativamente 12 semanas após o início do tratamento	- Início do tratamento em outro local; - mudança na forma de PEG-INF recebido	- PEG-INF + RBV - Medida de adesão pela dispensação dos medicamentos pela farmácia	≥ 85% de adesão ao PEG-INF e RBV foi associado com aumento da supressão do VHC e RVP	NM
McHutchinson <i>et al.</i> , 2002	Análise de 3 estudos clínicos; retrospectivo (1.489)	-	-	- Dados do registro de dispensação de medicamentos/ registro do retorno. - Administração diária das doses - Análise por modelo estatístico específico	Pacientes VHC genótipo 1 com > 80% de adesão parecem ter maior RVS Para os genótipos 2 e 3, adesão não pareceu aumentar a RVS	M
Mitra <i>et al.</i> , 2010	Retrospectivo (5.086)	- HC crônica	- VHC; - HC aguda	- PEG-INF ou INF + RBV; - Medida pela exposição cumulativa do paciente ao THC após 24 semanas de início do tratamento MPR = 158 dias (24 semanas); ou 336 dias (48 semanas) MPR < 0,8 (< 80%) = baixa adesão	Não-adesão parece ter um impacto negativo nos custos do tratamento	NM
Solà <i>et al.</i> , 2006	Estudo de caso-controle, prospectivo, multicêntrico, aberto (157)	- > 18 anos; - HC crônica; - RNA VHC detectável; - elevados níveis de ALT; - biópsia hepática condizente com HC; - DHC	- HIV+; - Qualquer contraindicação à terapia; - Níveis normais de ALT e/ou RNA VHC negativo; - Não concordância de inclusão	- INFp + RBV - 80/80/80 – contagem de cápsulas (RBV) e questionários diários	76% dos pacientes seguiram a regra 80/80/80; adesão não diferiu entre mono e coinfectados, embora os últimos tenham obtido menor RVS	NM
Weiss <i>et al.</i> , 2008	Estudo transversal (180)	-	-	- Autorrelato dos pacientes	Adesão de 95%	NM

Abreviações: ALT: enzima alanina aminotransferase; DHC: doença hepática compensada; DHD: doença hepática descompensada; EM: equipe multidisciplinar; HC: hepatite C; HCC: hepatocarcinoma; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida; INFp: interferon padrão; NM: não menciona; PCR: reação em cadeia da polimerase; PEG-INF: interferon peguilado; PF: profissional farmacêutico; MPR: *Medication Possession Ratio*; RBV: ribavirina; RVP: resposta virológica precoce; RVS: resposta virológica sustentada; VHC: vírus da hepatite C; VHB: vírus da hepatite B.

Uma estratégia que tem sido mencionada como importante para melhoria da adesão dos pacientes portadores de hepatite e outras doenças é o trabalho conjunto de diferentes profissionais. Por esse motivo, as equipes multidisciplinares têm sido cada vez mais utilizadas no manejo de doenças crônicas sendo que, os farmacêuticos clínicos têm sido apontados como profissionais com potencial para auxiliar no sucesso da THC (SPOONER, 2009; SMITH *et al.*, 2007).

Na tabela 2 estão os dois trabalhos que avaliaram o papel do farmacêutico no desfecho do THC. O primeiro é uma análise retrospectiva realizada por Smith *et al.*, (2007) e o segundo trabalho (MARIÑO *et al.*, 2009) é um ensaio clínico prospectivo e aberto.

O primeiro estudo foi realizado em Los Angeles/EUA com veteranos de guerra e se caracteriza por ser um estudo piloto, seguindo a prerrogativa que o farmacêutico é detentor de bom conhecimento sobre medicamentos, e por isso com grande potencial de melhorar os resultados do THC. Assim, o encontro inicial com os pacientes proporcionou ao profissional discutir estratégias de tratamento, revisar administração de medicamentos e promover educação e apoio em relação à infecção crônica pelo VHC. A partir de então, foi realizado seguimento mensal por meio de encontros pessoais e testes laboratoriais, com objetivo de monitorar a resposta terapêutica e possíveis RA. Ao final do estudo foi possível verificar que pacientes genótipo 2 e 3 foram mais propensos a atingir a RVS, em relação aos pacientes portadores de genótipo 1, o que já tem sido relatado na literatura (MALLET *et al.*, 2010). Embora os autores concluam que um centro clínico especializado seja ideal para o THC, a participação do farmacêutico na equipe multidisciplinar foi inconclusiva, apontando a necessidade de mais estudos. Esse estudo apresenta limitações como a pequena amostragem (27 pacientes tratados); baixa proporção de pacientes genótipo 1 e o viés de uma possível seleção somente de pacientes motivados a realizar a terapia.

No segundo trabalho que avaliou a participação do farmacêutico no THC, desenvolvido por Mariño *et al.*, (2009), foram tratados pacientes exclusivamente portadores de genótipo 1. O referido profissional procurou estabelecer acordo colaborativo com os pacientes, tornando-os ativos nas decisões terapêuticas. Assim, teve papel de motivar os pacientes a persistir na terapia, ressaltando seus benefícios a longo prazo, apesar da ocorrência de RA. Além disso, esse profissional esteve disponível para suporte fora do horário agendado, se preciso, e em finais de semana e feriados. Com esse trabalho, os autores concluíram que os farmacêuticos estão em boa

posição para melhorar o THC, integrando a equipe multidisciplinar. Seu conhecimento farmacológico permite prover informações sobre os medicamentos e objetivo do tratamento, além de ser capaz de realizar monitoramento dos pacientes, e assim identificar precocemente possíveis RA e realizar manejo adequado. Essas ações, em última análise, proporcionariam melhora da adesão a terapia, entretanto mais estudos são necessários para evidenciar quantitativamente a importância do farmacêutico no THC.

Tabela 2. Trabalhos que avaliaram a participação do farmacêutico no THC.

Autores, ano de publicação	Tipo de estudo/ THC	Inclusões	Exclusões	Nº Sujeitos	Intervenções realizadas pelo PF	Resultado
Smith <i>et al.</i> , 2007	Estudo piloto, retrospectivo/ PEG-INF α -2 β , PEG-INF α -2 α + RBV	RNA VHC detectável; ALT 2x acima do normal (45 U/L); não adito por pelo menos 6 meses; condições psiquiátricas estáveis; DHC; estar disposto a aderir a terapia e utilizar métodos contraceptivos durante o THC	-	27 pacientes tratados 24 pacientes completaram o tratamento 17 pacientes atingiram a RVS	EI: discussão de estratégias do THC; revisão da administração dos medicamentos; educação e suporte sobre o VHC. Visitas mensais/ exames laboratoriais: monitorar resposta ao THC e RA	Não medida formalmente adesão ao THC Resultado inconclusivo: farmacêutico pode ser importante na equipe multidisciplinar, mas mais estudos são necessários para avaliar o impacto de sua intervenção
Mariño <i>et al.</i> , 2009	Prospectivo, aberto PEG-INF α -2 β + RBV	18-70 anos; genótipo 1 detectável por mais de 6 meses; não tratados previamente com INF, RBV e/ou amatadina	Leucócitos < 3.000/mm ³ ; plaquetas < 80.000/mm ³ ; hemoglobina < 12g/dL (M) e < 13 g/dL (H); coinfeção HIV	50 pacientes tratados 32 pacientes concluíram o tratamento Adesão medida pela inspeção de caixas de medicamentos (80/80/80)	EI: plano terapêutico, modo de administração, importância da adesão e do cumprimento do calendário terapêutico, manejo de RA, como proceder em caso de esquecimento de doses, armazenamento de medicação e recomendações dietéticas	Adesão média: 87,5%, 95,5% para pacientes que atingiram a RVP 48% dos pacientes atingiram a RVS

Abreviações: ALT: enzima alanina aminotransferase; DHC: doença hepática compensada; EI: entrevista inicial; H: homens; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida; INF: interferon; M: mulheres; PEG-INF: interferon peguilado; PF: profissional farmacêutico; RA: reações adversas; RBV: ribavirina; RVP: resposta virológica precoce; RVS: resposta virológica sustentada; THC: tratamento da hepatite C; VHC: vírus da hepatite C.

Analisando o trabalho realizado por Mariño *et al.*, (2009), Spooner (2009) ressalta que o papel do farmacêutico foi bem delineado no estudo e o método de medida de adesão (inspeção de

caixa de medicamentos) parece ser mais fidedigno que o auto-relato dos pacientes. Entretanto, faz uma crítica ao estudo por incluir apenas pacientes genótipo 1, pois embora sejam os mais difíceis de tratar, certamente os pacientes genótipo 2 e 3 seriam beneficiados com intervenções farmacêuticas. Além disso, critica o fato dos pacientes portadores de HIV serem excluídos do estudo, visto que são parcela significativa dos portadores de hepatite C e certamente seu manejo mais desafiador, pois alguns medicamentos do THC podem interagir com os antirretrovirais, ou mesmo potencializar RA de ambas as terapias (BACON & MCHUTCHISON, 2005).

Spooner (2009) também cita em sua crítica o estudo realizado por Smith *et al.*, (2007), salientando que o trabalho incluiu pacientes genótipo 1, 2 e 3, porém não mediu formalmente a adesão à terapia. Tanto o trabalho de Mariño (2009) quanto o de Smith (2007) possuem a limitação de não serem passíveis de comparação com outros estudos que utilize a mesma metodologia. Aponta também, em sua crítica, que embora os resultados encontrados nesses trabalhos sejam preliminares e haja falta de rigor nas metodologias de avaliação empregadas para avaliar a importância do papel do farmacêutico, os resultados têm sugerido que esse profissional pode desempenhar papel importante na busca de bons resultados do THC. Entretanto, ressalta que mais estudos quantitativos são necessários. Nessa mesma crítica, Spooner (2009) propõe que o motivo pelo qual farmacêuticos estão pouco engajados no THC é a grande necessidade desses profissionais em outras áreas – no manejo de doenças crônicas que acometem atualmente maior parcela da população, como hipertensão e diabetes, por exemplo. Além disso, nem sempre as clínicas de THC têm condições financeiras de contratar um profissional farmacêutico.

Uma carta, publicada na *Journal of Managed Care Pharmacy*, por Walters-Smith (2009), também analisa os dois trabalhos supracitados que mediram a participação do farmacêutico no THC, citando também o comentário de Spooner (2009). Sobre o trabalho de Mariño *et al.*, (2009), ressalta que não apenas o genótipo do paciente deve ser levado em conta, mas outras doenças que estão cada vez mais prevalentes na população, como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, o que cria uma população com comorbidades relevantes para o manejo clínico. Além disso, aponta estudos que mostram que o genótipo 1 é mais incidente em pacientes afro-americanos, e além disso esses pacientes parecem ter menor tendência à erradicação viral. Por esse motivo, essa população deveria receber maior atenção por parte da equipe de saúde, e mais estudos deveriam ser feitos com esses pacientes. Assim como Spooner (2009), Walters-Smith (2009) critica a falta de estudos com pacientes coinfectados com VCH/ HIV, já que seu

manejo é mais complicado e nesse sentido os farmacêuticos poderiam ser úteis na equipe multidisciplinar, o que já vem sendo relatado na literatura (POZZA, 2008).

A avaliação de satisfação dos pacientes em relação aos serviços prestados contribui para a real identificação das necessidades e falhas de um determinado serviço (PANDOLFO, 2010). O estudo brasileiro realizado por Pandolfo (2010) buscou avaliar o nível de satisfação com os serviços farmacêuticos prestados a pacientes tratados em um centro de THC crônica no Centro de Monitorização e Aplicação de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nossa Senhora da Conceição (CAMMI-HNSC), em Porto Alegre/RS, Brasil. Os resultados obtidos demonstram que os pacientes sentem-se satisfeitos com a prestação desses serviços, pelo acolhimento, respeito, treinamento recebido e experiência dos profissionais de farmácia envolvidos. Assim, esse estudo corrobora para a existência de equipes multidisciplinares nos centros de THC, justificando o investimento de recursos na contratação e o treinamento de farmacêuticos nessa área.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novos casos de infecção crônica pelo VHC são descobertos todos os dias, e já que é uma doença de longo prazo, estima-se que essa tendência tenda a se manter pela próxima década. Já que essa morbidade representa um grande custo para saúde pública devem ser empregados esforços na obtenção de melhores resultados no THC.

Os estudos analisados no presente trabalho inferem sobre a existência de uma correlação entre adesão e RVS, entretanto estes trabalhos possuem vieses relevantes em relação à avaliação da adesão ao THC. Como já apontado por alguns autores, existe uma falta de rigor na metodologia utilizada nos estudos publicados. Além disso, é importante ressaltar que muitos desses trabalhos excluem pacientes adictos ou coinfectados com HIV, e devido às maneiras de transmissão da HC, esses pacientes são parcela significativa dos infectados pelo VHC.

O farmacêutico tem potencial para ser inserido na equipe multidisciplinar com intuito de ampliar os resultados do THC, já que sua formação é voltada para manejo de medicamentos e reações adversas. Apesar disso, os trabalhos analisados foram inconclusivos a respeito da real necessidade desse profissional na equipe de saúde.

O desenvolvimento de diretrizes para medir a adesão de pacientes sob THC seria de grande valia, pois desse modo haveria uma padronização de método e os trabalhos publicados seriam passíveis de comparação. Além disso, são necessários mais estudos que avaliem quantitativamente a participação do farmacêutico no manejo dos pacientes submetidos ao THC, especialmente no tratamento de pacientes desafiadores, como os coinfectados por VHC/ HIV, adictos e afro-americanos.

REFERÊNCIAS

ARASE, Y. ; SUZUKI, F.; SUZUKI, Y.; AKUTA, N. ; KAWAMURA, Y.; KOBAYASHI, M.; HOSAKA, T.; SEZAKI, H.; YATSUJI, H.; KOBAYASHI, M.; IKEDA, K.; KUMADA, H. **Effects of Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis-C.** *Intern Med.* 46(22): 1827 – 32, 2007.

BACON, B.R.; MCHUTCHISON, J.G. **Treatment issues with chronic hepatitis C: special populations and pharmacy strategies.** *Am J Manag Care.* 11(10): 296 – 306, 2005.

BAKER, D.; RYCE, G.; GIOVANNONI, G.; *et al.* **The therapeutic potential of cannabis.** *Lancet Neurol.* 2(5):291-8, 2003.

BIALEK, S. R.; TERRAULT, N. A. **The Changing Epidemiology and Natural History of Hepatitis C Virus Infection.** *Clin Liver Dis.* 10(4): 697 – 715, 2006.

BILODEAU, M. & LAMARRE, D. **New treatment strategies against hepatitis C viral infection.** *Can J Gastroenterol.* 20(11): 735 – 739, 2006.

BORRONI, G.; ANDREOLETTI, M.; CASIRAGHI, M. A.; CERIANI, R.; GUERZONI, P.; OMAZZI, B.; TERRENI, N.; SALERNO, F. **Effectiveness of pegylated interferon/ribavirin combination in 'real world' patients with chronic hepatitis C virus infection.** *Aliment Pharmacol Ther.* 27(9): 790 – 7, 2008.

BOSTAN, N.; MAHMOOD, T. **An overview about hepatitis C: a devastating virus.** *Crit Rev Microbiol.* 36(2): 91 – 133, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento.** 3. ed. Brasília, DF, 2008. 60 p.
BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Clipping de notícias.** 2009. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em out. 2010.

BRASS, V.; MORADPOUR, D.; BLUM, HE. **Molecular Virology of Hepatitis C Virus (HCV): 2006 Update.** *Int J Med Sci.* 3(2): 29–34, 2006.

BUTT, A. A.; MCGINNIS, K. A.; SKANDERSON, M.; JUSTICE, A. C. **Hepatitis C treatment completion rates in routine clinical care.** *Liver Int.* 30(2) :240 – 50, 2010.

CACOUB, P.; OUZAN, D.; MELIN P.; LANG, J.P.; ROTILY, M.; FONTANGES, T.; VARASTET, M.; CHOUSTERMAN, M.; MARCELLIN, P. **Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study.** *World J Gastroenterol.* 14(40): 6195 – 203, 2008.

CASTERA, L.; CONSTANT, A.; HENRY, C.; CHAMPBENOIT, P.; BERNARD, P.H.; DE LEDINGHEN, V.; DEMOTES-MAINARD, J.; COUZIGOU, P. **Impact on adherence and**

sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 24(8): 1223 – 30, 2006.

GUTFREUND, K. S.; BAIN, V. G. **Chronic viral hepatitis C: management update.** *CMAJ.* 162(6): 827 – 33, 2000.

JEONG, S. W.; KIM, J. D.; WOO, H. Y.; YOU, C.R.; LEE, S. W.; SONG, M. J.; JANG, J.W.; BAE, S.H.; CHOI, J.Y.; YOON, S.K. **Impact of adherence to peginterferon-ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients on achieving a sustained virologic response.** *Korean J Hepatol.* 15(3): 338 – 49, 2009.

KRAUS, M. R.; SCHÄFER, A.; SCHÖTTKER, K.; KEICHER, C.; WEISSBRICH, B.; HOFBAUER, I.; SCHEURLLEN, M. **Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study.** *Gut.* 57(4): 531 – 6, 2008.

LO RE, V.^{3RD}; AMOROSA, V.K.; LOCALIO, A.R.; O'FLYNN, R.; TEAL, V.; DOREY-STEIN, Z.; KOSTMAN, J. R.; GROSS, R. **Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes.** *Clin Infect Dis.* 48(2): 186 – 93, 2009.

MALLET, V.; VALLET-PICHARD, A.; POL, S. **New Trends in Hepatitis C Management.** *Presse Med.* 39: 446 – 451, 2010.

MARINO, E. L.; ALVAREZ-RUBIO, L.; MIRO, S.; MODAMIO, P.; BANOS, F.; LASTRA, C. F.; ALBERDI-LENIZ, A. **Pharmacist Intervention in Treatment os Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C.** *JMCP.* 15(2): 147 – 150, 2009.

MCHUTCHISON, J.G.; MANNS, M.; PATEL, K.; POYNARD, T.; LINDSAY, K. L.; TREPO, C.; DIENSTAG, J.; LEE, W. M.; MAK, C.; GARAUD, J. J.; ALBRECHT, J. K.; INTERNATIONAL HEPATITIS INTERVENTIONAL THERAPY GROUP. **Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C.** *Gastroenterology.* 123(4): 1061 – 9, 2002.

MITRA, D.; DAVIS, K. L.; BEAM, C.; MEDJEDOVIC, J.; RUSTGI, V. **Treatment Patterns and Adherence among Patients with Chronic Hepatitis C Virus in a US Managed Care Population.** *Value Health.* 13(4): 479 – 86, 2010.

PANDOLFO, F.; FELTRIN, A. A.; CAMARGO, A. L. **Avaliação da Satisfação dos Usuários de Serviços Farmacêuticos Destinados a Portadores de Hepatite C.** 2010. 11 p. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul.

POZZA, R. **Clinical management of HIV/hepatitis C virus coinfection.** *J Am Acad Nurse Pract.* 20(10): 496 – 505, 2008.

SILVA, N. L. **Avaliação da adesão de pacientes portadores de síndrome metabólica ao tratamento: acesso e uso de medicamentos e conhecimento de fatores de risco.** 2010. 125 p.

Tese de doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo.

SMITH, J. P.; DONG, M. H.; KAUNITZ, J. D. **Evaluation of a pharmacist-managed hepatitis C care clinic.** *Am J Health-Syst Pharm*, 64(15): 632 – 36, 2007.

SOLÀ, R.; GALERAS, J.A.; MONTOLIU, S.; TURAL, C.; FORCE, L.; TORRA, S.; MONTULL, S.; CASTRO, E.R.; COLL, S.; FUSTER, D.; BARRUFET, P.; SIRERA, G.; GIMÉNEZ, M.D.; CLOTET, B.; PLANAS, R. **Poor response to hepatitis C virus (HCV) therapy in HIV- and HCV-coinfected patients is not due to lower adherence to treatment.** *AIDS Res Hum Retroviruse*. 22(5): 393 – 400, 2006.

WEISS, J. J.; BRÄU, N.; STIVALA, A.; SWAN, T.; FISHBEIN, D. **Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C - building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research.** *Aliment Pharmacol Ther*. 30(1): 14 – 27, 2009.

WEISS, J. J.; BHATTI, L.; DIETERICH, D. T.; EDLIN, B. R.; FISHBEIN, D. A.; GOETZ, M. B.; YU, K.; WAGNER, G. J. **Hepatitis C patients' self-reported adherence to treatment with pegylated interferon and ribavirin.** *Aliment Pharmacol Ther*. 28(3): 289 – 93, 2008.

ANEXO

ANEXO

NORMAS – REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA

FORMATO

Formatação em folha A4, com margens de 2,5 cm, espaçamento de 1,5 cm, na fonte *Times New Roman*, tamanho 12, com linhas e páginas numeradas a partir do título até as referências e 15 páginas no máximo (não contando as ilustrações).

O título, com no máximo 20 palavras, deverá ser conciso, informativo e digitalizado em negrito com letras minúsculas, na fonte *Times New Roman*, tamanho 14, centralizado, com exceção da primeira letra, dos nomes próprios e/ ou científicos.

O resumo não deve exceder 250 palavras, deverá conter informações sucintas sobre o objetivo da pesquisa, os materiais experimentais, os métodos empregados, os resultados e a conclusão.

Palavras-chave: são aceitas de 3 a 6 palavras, que não estejam citadas no título. As palavras-chave deverão ser separadas por ponto e a primeira letra de cada palavra deve ser em maiúsculo.

Deve ser utilizado espaçamento simples nas tabelas.

As referências deverão aparecer listadas em ordem alfabética crescente pelo sobrenome do primeiro autor, em caixa alta e sem espaço entre as referências.

ESTRUTURA

Introdução: apresentar o problema de estudo, destacar sua importância e lacunas de conhecimento, com revisão da literatura; incluir objetivos e outros elementos necessários para situar o tema da pesquisa.

Materiais e métodos: incluir de forma objetiva e completa a natureza/ tipo do estudo.

Resultados e discussão: apresentados de maneira clara e objetiva, e em sequência lógica, utilizando ilustrações (figuras e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema ressaltando-se aspectos novos e/ ou fundamentais, as limitações do estudo e indicações de novas pesquisas.

Conclusões: apresentar conclusões significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.