



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

JOSÉ BARRETO CRUZ NOGUEIRA

FARMACOVIGILÂNCIA NO TRATAMENTO COM
PEGINTERFERON E RIBAVIRINA EM PACIENTES
COM HEPATITE C CRÔNICA NO SERVIÇO DE
HEPATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
ARACAJU-SE

ARACAJU

2011

JOSÉ BARRETO CRUZ NOGUEIRA

**FARMACOVIGILÂNCIA NO TRATAMENTO COM
PEGINTERFERON E RIBAVIRINA EM PACIENTES
COM HEPATITE C CRÔNICA NO SERVIÇO DE
HEPATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
ARACAJU-SE**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior

Co-orientador: Prof. Dr. Alex Vianey Callado França

ARACAJU

2011

JOSÉ BARRETO CRUZ NOGUEIRA

**FARMACOVIGILÂNCIA NO TRATAMENTO COM
PEGINTERFERON E RIBAVIRINA EM PACIENTES
COM HEPATITE C CRÔNICA NO SERVIÇO DE
HEPATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
ARACAJU-SE**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____.

Orientador: Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof. Dr. Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida
Universidade Federal do Vale do São Francisco

2º Examinador: Prof. Dr. Márcio Roberto Viana dos Santos
Universidade Federal de Sergipe

PARECER

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

N778f Nogueira, José Barreto Cruz
Farmacovigilância no tratamento com peginterferon e ribavirina em pacientes com hepatite C crônica no serviço de hepatologia do Hospital Universitário de Aracaju-SE / José Barreto Cruz Nogueira. – Aracaju, 2011.
000 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em Medicina.

Orientador (a): Prof. Dr. Lucindo José Quintanas Júnior.

Co-Orientador (a): Prof. Dr. Alex Vianey Callado França.

1. Farmacovigilância 2. Hepatite C 3. Peginterferon 4. Ribavirina 5. Reações adversas ao medicamento 6. Farmacologia I. Título.

CDU 615.015.13:616.36-002(813.7)

DEDICATÓRIA

*A Deus, guia sempre presente, fonte de amor e sabedoria.
Aos meus Pais, exemplo de vida e dedicação, presença constante na minha trajetória.
À minha esposa Sheila e aos meus filhos João Victor, Luís Henrique e Maria Clara,
razões do meu viver, fontes de superação.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior, pela paciência, compreensão e disponibilidade ao ensino, sem os quais não teria chegado até aqui.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Alex Vianey Callado França, pela abertura do Ambulatório de Hepatologia do HU/UFS, possibilitando a realização desta pesquisa.

À Prof^ª. Dr^ª. Ângela Maria da Silva, Diretora Geral do HU/UFS, incentivadora desta conquista, amiga e consultora de todas as horas.

Ao Prof. Dr. Ângelo Roberto Antonioli, incentivador da profissão farmacêutica, meu reconhecimento.

À Laís Cristina Santana Sena, a época acadêmica de farmácia, hoje farmacêutica, pela inestimável disponibilidade na busca dos resultados desta pesquisa, o meu muito obrigado.

Aos funcionários do HU/UFS, em especial aqueles da Unidade de Farmácia, meus incentivadores, que compreenderam as minhas ausências em prol de uma conquista maior.

Aos funcionários e professores do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da UFS, pela ajuda fundamental.

Aos funcionários do Ambulatório de Hepatologia do HU/UFS, meus colaboradores estratégicos.

Enfim, a todos que de forma direta ou indireta, colaboraram para elaboração desta dissertação, os meus eternos agradecimentos.

RESUMO

NOGUEIRA, J.B.C. **Farmacovigilância no tratamento com peginterferon e ribavirina em pacientes com hepatite C crônica no serviço de hepatologia do Hospital Universitário de Aracaju-SE.** Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe.

A hepatite C é uma doença infecciosa, com prevalência global de 2,2% e no Brasil de 1,5%. A terapêutica medicamentosa é constituída pelo interferon α , peginterferon α e a ribavirina. É um tratamento agressivo repleto de reações adversas, daí a importância da farmacovigilância como ferramenta adicional no acompanhamento do tratamento e do uso racional dos medicamentos. Assim, Reações adversas ocorridas em pacientes com hepatite C crônica tratados com peginterferon e ribavirina foram identificadas, quantificadas e classificadas através de um estudo retrospectivo e observacional. As reações mais prevalentes observadas nos 46 pacientes do estudo foram: astenia (84,8%), febre (82,6%), perda de peso (80,4%), irritabilidade (73,9%) e dor no corpo (71,7%). A maior parte das reações foi classificada como leve (95,1%), enquanto que como moderada, 4,5% e como graves, 0,4%. As reações adversas acarretaram o remanejamento terapêutico de 9 pacientes (19,6%) nos quais houve, redução da dose para 7 (15,2%), interrupção temporária do tratamento para 5 (10,9%) e interrupção permanente para 3 pacientes (6,5%). Onze interações medicamentosas potenciais foram identificadas em 9 pacientes (19,6 %), nos quais a mais freqüente foi entre o peginterferon α 2a e o captopril (45,4%). Diante do exposto, observa-se que o tratamento para hepatite C crônica é marcado por várias reações adversas, de gravidade variável, que podem interferir na qualidade de vida do paciente ou no cumprimento do tratamento e que isto pode ser agravado pelas potenciais interações medicamentosas. Adicionalmente se avaliou o sistema de farmacovigilância do Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe dos pacientes cadastrados de janeiro de 2007 a julho de 2009.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Hepatite C Crônica; Reações Adversas; Peginterferon; Ribavirina.

ABSTRACT

NOGUEIRA, J.B.C. **Pharmacovigilance in the treatment with peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C in the Service of Hepatology at University Hospital in Aracaju-SE.** Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe.

Hepatitis C is an infectious disease with an overall prevalence of 2.2% and Brazil 1.5%. Drug therapy consists of interferon α , peginterferon α and ribavirin. It is filled with aggressive treatment of adverse reactions, hence the importance of pharmacovigilance as an additional tool in monitoring the treatment and rational use of medicines. Thus, adverse reactions occurred in patients with chronic hepatitis C who were treated with peginterferon and ribavirin, were identified and quantified through a retrospective and observational study. The most prevalent reactions observed in 46 patients in the study, were: fatigue (84.8%), fever (82.6%), loss weight (80.4%), irritability (73.9%) and body pain (71.7%). Most reactions were classified as mild (95.1%), while like moderate, 4.5% and as serious, 0.4%. The adverse reactions caused the therapeutic management in 11 patients (23.9%) where it was, dose reduction for 7 patients (15.2%), temporary discontinuation of the treatment for 5 patients (10.9%) and permanent discontinuation for 3 patients (6.5%). Eleven potential drug interactions were identified in 9 patients (19.6 %), where the most frequent was among peginterferon α 2a and captopril (45.4%). Said that, it's noticed that the treatment for chronic hepatitis C is marked for many adverse reactions with variable severity, that may interfere on patient's quality of life or in compliance of the treatment and this may be exacerbated by potential drug interactions. Additionally we evaluated the pharmacovigilance system of the Hepatology service of the University Hospital of the Federal University of Sergipe of patients registered from January 2007 to July 2009.

Kay-words: Pharmacovigilance; Chronic hepatitis C; Adverse reactions; Peginterferon; Ribavirin.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
2.1 HEPATITES VIRAIS	12
2.2 FARMACOVIGILÂNCIA E HOSPITAIS SENTINELA	21
3 OBJETIVOS	29
4 CAPÍTULO I	30
4.1 PHARMACOVIGILANCE IN PEGINTERFERON AND RIBAVIRIN THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C IN NORTHEAST BRAZIL	30
4.1.1 ABSTRACT	31
4.1.2 INTRODUCTION	32
4.1.3 MATERIAL AND METHODS	33
4.1.3.1 SETTING AND STUDY DESIGN	33
4.1.3.2 POPULATION	33
4.1.3.3 DATA COLLECTION	33
4.1.3.4 ANALYSIS OF ADVERSE REACTIONS AND MEDICATION INTERACTION	34
4.1.3.5 ETHICAL QUESTIONS	34
4.1.4 RESULTS	35
4.1.5 DISCUSSION	41
4.1.6 CONCLUSION	43
4.1.7 REFERENCES	44
5 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	55
ANEXO B – NORMAS DA REVISTA PARA PUBLICAÇÃO	56

1 INTRODUÇÃO

A vigilância dos produtos para saúde tem sido uma preocupação da comunidade científica, em especial de medicamentos, que sendo formulados para promover a melhora, estabilização ou cura de determinada enfermidade, por vezes demonstra seu potencial efeito nocivo sobre o usuário (ZANINI, 2001).

Desde a fase pré-clínica até a fase III da fase clínica, nem sempre é possível evidenciar o comportamento farmacoterapêutico do medicamento, por exemplo, as reações adversas de baixa frequência podem não ser identificadas, visto que a rigidez dos ensaios podem mascarar riscos que só podem ser visualizados com a utilização em larga escala (fase IV ou de pós-comercialização). Adicionalmente, os ensaios clínicos estão se tornando cada vez mais breves, e esse curto período de estudo é insuficiente para detectar todos os efeitos indesejáveis do produto, pois estes podem ser raros, tardios, resultar de interações com outros produtos ou só atingir alguns grupos de risco (BÉNICHOU, 1999). Vale ressaltar que, a pressão das indústrias farmacêuticas sobre os órgãos reguladores (*Food and Drug Administration*–FDA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA, entre outras), para abreviar o tempo de revisão para liberação de novos medicamentos, tem exposto a população a riscos potenciais pela falta de rigor na análise de segurança (OMS, 2005).

Segundo Laporte & Carné (1993), a farmacovigilância é um conjunto de atividades destinadas a identificar e avaliar os efeitos do uso agudo e crônico dos tratamentos farmacológicos na população e em subgrupos expostos a tratamentos específicos. Entretanto, devido ao amadurecimento das atividades relacionadas ao medicamento, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2002, ampliou o conceito da farmacovigilância como sendo a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos.

Dentre os objetivos mais importantes da farmacovigilância, estão: *a)* detecção de reações adversas desconhecidas e interações medicamentosas; *b)* detecção do aumento da frequência das reações adversas conhecidas; *c)* identificação dos fatores de risco e os possíveis mecanismos de desenvolvimento de reações adversas; *d)* estimação dos aspectos quantitativos de análise benefício/risco e disseminação da informação necessária para promover a prescrição e regulação dos fármacos, que em

conjunto, tem como metas: uso racional e seguro de medicamentos; gerenciamento, comunicação dos riscos e benefícios dos fármacos no mercado e educação e informação aos pacientes (WHO, 2000).

A farmacovigilância é uma ciência muito nova, só em 1968 a OMS iniciou um programa de quantificação e detecção de reações adversas, através de projeto piloto em 10 países que dispunham de sistema nacional de notificação de reações adversas, eram eles: Austrália, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos da América (OMS, 2004). Atualmente o *Uppsala Monitoring Centre*, em Uppsala, Suécia, é o centro colaborador que coordena o programa da OMS, supervisionado por um comitê internacional. São 86 países que participam do programa da OMS, sendo 75 membros oficiais e 11 membros associados. O Brasil foi inserido neste programa apenas em 2001, como 62º membro oficial (OMS, 2004). Dentre outras funções, este centro colaborador é responsável pela recepção de notificações de todos os países que mantêm a VIGIBASE, uma base de dados mundial sobre reações adversas aos medicamentos que, atualmente, contém mais de três milhões de notificações (OMS, 2004).

Desde 1968, quando do início do Programa Internacional, muito já se avançou. Vários países desenvolveram centros de notificação, foram criados centros de informação sobre medicamentos, centros de informações toxicológicas e diversas outras organizações. Com o passar do tempo, os centros de farmacovigilância deixaram de ser um luxo restrito ao mundo desenvolvido, passando a necessário para todos, devido a consciência de que um sistema confiável de farmacovigilância é necessário à saúde pública para promover o uso racional e seguro de medicamentos. (OMS, 2005).

Desde novembro de 2005, a Europa adicionou à farmacovigilância uma nova regulamentação, o sistema de manejo de risco, que busca se antecipar ou minimizar os riscos potenciais ou identificados, e melhorar a informação às populações não estudadas durante os ensaios clínicos (LAMARQUE, PLÉTAN, 2007). Na França, os dados clínicos de um paciente são confrontados com as informações vindas da base de dados da farmacovigilância, e analisados quanto à casualidade (IMBS, WELSH, 2007).

No Brasil, os primeiros esforços no sentido de implantar um sistema que

abordasse questões relacionadas às reações adversas datam da década de setenta, entretanto, devido a legislações infrutíferas para o desenvolvimento da farmacovigilância, não ocorreu seu desenvolvimento no país, quando comparado a países como França e Alemanha (OPAS, 2002). Por outro lado, a Política Nacional de Medicamentos, aprovada em 1998, foi importante referencial, garantindo a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, promoção do uso racional e acesso da população àqueles considerados essenciais (OPAS, 2002).

Do ponto de vista da atenção farmacêutica, a adesão ao tratamento medicamentoso adquire importância fundamental no sucesso da terapia. Sabe-se que as reações adversas figuram entre as principais causas de abandono ao tratamento, e a farmacovigilância desempenha papel relevante, já que propõe formas menos danosas na utilização do medicamento. O farmacêutico pleiteia junto à equipe interdisciplinar de saúde a preencher a lacuna entre o prescritor e o usuário, promovendo o uso racional e reduzindo as interferências negativas das reações adversas aos medicamentos, ajudando o paciente na adesão ao tratamento e ampliando o acesso aos medicamentos (OPAS, 2002).

O presente estudo é inédito no Nordeste. Tendo como base o conhecimento de possíveis interações medicamentosas e a ocorrência de reações adversas em usuários de medicamentos para tratamento de hepatite C crônica, espera-se que os resultados aqui obtidos possam contribuir positivamente no desenvolvimento da farmacovigilância em Sergipe, promovendo atenção à saúde e de qualidade no SUS.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 *Hepatites Virais*

A hepatite C vem sendo estudada há vários anos, mesmo antes da descoberta do vírus causador da doença, o Vírus da Hepatite C (VHC) ocorrida em 1989, por Qui-Lim-Choo, George Kuo, Daniel Bradley e Michael Houghton, em Atlanta nos EUA. Houve grandes avanços no entendimento de sua epidemiologia, modos de transmissão, patogênese, diagnóstico e terapêutica (STRAUSS, 2001).

De acordo com Sherlock & Dooley (1997), das hepatites virais conhecidas, as mais importantes para a saúde pública são as causadas pelo VHB (vírus da hepatite B) e pelo VHC (vírus da hepatite C). Isso pode ser atribuído à combinação de dois fatores, um de natureza epidemiológica e outro de natureza clínica. Epidemiologicamente, devido à larga distribuição geográfica e ao grande número de indivíduos infectados, em praticamente todos os países do mundo. Do ponto de vista clínico, ambas apresentam elevado potencial de cronicidade, estando intimamente associadas ao aparecimento de graves afecções hepáticas, destacando-se a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Vários fatores contribuem para a evolução do VHC para a cronicidade, como a idade na ocasião da infecção, o uso abusivo do álcool, gênero masculino e a co-infecção pelo HIV, sendo que nos últimos anos a presença da esteatose é considerada fator de risco, independente do genótipo viral. (PARISE & OLIVEIRA, 2007)

A hepatite C é uma doença de interesse global que afeta países ricos e em desenvolvimento, sendo sua prevalência estimada entre 2,2-3,0% da população mundial, aproximadamente 180 milhões de pessoas, e de 3 a 4 milhões de novos casos anualmente. No Brasil as estimativas apontam para a prevalência da VHC entre 1,0-2,0% da população em geral. As consequências globais do VHC, só serão observadas com clareza, quando as informações de prevalência nos países sejam estabelecidas, visto que as informações fornecidas são incompletas e atinge grupos específicos não representativos como doadores de sangue e usuários de drogas injetáveis. Para que haja um melhor desempenho nas atividades de prevenção e controle da doença por parte da OMS, com o arsenal preventivo e terapêutico

disponível, é importante que os países, principalmente os mais carentes, implantem programas monitoráveis (LAVANCHY, 2009). A verdadeira prevalência é difícil de obter, dada a escassez de estudos que envolvam amostras verdadeiramente representativas da população em geral. O fato de se tratar de uma infecção geralmente assintomática torna ainda mais difícil a obtenção destes valores. A prevalência da infecção pelo VHC tem sido estimada em estudos realizados fundamentalmente em doadores de sangue (SY; JAMAL, 2006). O vírus da hepatite C é a principal causa de hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular no mundo (LISBOA-NETO, 2009).

Embora se saiba que o vírus da hepatite C seja transmitido por contato direto, percutâneo ou através de sangue contaminado, em um significativo número de casos não está identificada a via de contaminação. Estudo retrospectivo com 1594 pacientes, anti-VHC positivo, entre 1975 e 2003, detectou prevalência de 44,8% infectados por transfusão de hemoderivados, 4,5% por drogas venosas e 47% por via ignorada. 91% dos pacientes pesquisados era portador do genótipo 1 do vírus da hepatite C. Do gênero *Hepacivírus* da família Flaviviridae, de genoma constituído por fita simples de RNA de polaridade positiva medindo 9,7 kilobases, o VHC possui grande variedade na sequência genômica. Simmonds et al. (1994) reuniu os diferentes tipos de vírus em seis genótipos distintos e 76 subtipos (NIH, 2002). Como a distribuição geográfica é diversa em relação aos genótipos do VHC, há a necessidade de se estabelecer os mais frequentes em cada região. No Brasil, os genótipos mais frequentes são o 1, 2 e 3 (FERREIRA, SILVEIRA, 2004). Conforme dados epidemiológicos, a distribuição mundial de VHC apresenta variações de genótipos nas diferentes regiões. Os genótipos 1, 2 e 3 são frequentes no Japão, Europa Ocidental, América do Norte e América do Sul; o genótipo 4, na África Setentrional e Central e no Oriente Médio; o genótipo 5 na África do Sul e o genótipo 6 no Sudoeste da Ásia (ZARIFE et al , 2006).

Em 05 de fevereiro de 2002, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV), que vem contribuindo de forma decisiva para o aprimoramento das ações de saúde relativas às hepatites virais em nosso país. O diagnóstico precoce da hepatite C viral traz benefícios aos pacientes, possibilitando a definição do momento mais propício para o início de eventual tratamento da forma crônica da doença. Sabe-se, no entanto, que o

incremento de novas e efetivas terapias medicamentosas elevou substancialmente os custos da assistência à saúde, e, no caso da hepatite C viral, este custo recaiu sobre o orçamento do SUS, conforme preconizado pelo PNHV. Uma análise retrospectiva de 4.996 prontuários de pacientes anti-HCV positivos, realizado pelo Projeto VigiVírus em serviços públicos e privados brasileiro, revelou que 61% desses pacientes eram do sexo masculino, 81% atendidos em instituições públicas e 7% eram co-infectados pelo HIV. Já em relação ao genótipo, apenas 27% dos pacientes dispunham dessa informação. As hepatites aguda e crônica são geralmente assintomáticas, e o que as diferencia é a manutenção do RNA-VHC por mais de seis meses após a infecção na crônica. Como não existe consenso sobre a incidência da forma crônica, estima-se uma média de 70% a 80% dos casos, podendo a proporção dos que se livram do vírus ser maior (FERREIRA, SILVEIRA, 2004).

Segundo dados do próprio Ministério da Saúde, foram notificados, em média, 16.500 casos/ano nos últimos cinco anos, porém, não foi possível estabelecer a real prevalência de casos no país (BRASIL, 2005-b). A previsão mais próxima da realidade, com base nos dados da rede brasileira de hemocentros de pré-doadores de sangue, em 2002, a prevalência nas regiões brasileiras ficou assim distribuída: 0,62% no Norte, 0,55% no Nordeste, 0,28% no Centro-Oeste, 0,43% no Sudeste e 0,46% no Sul. Em um estudo de base populacional na cidade de São Paulo revelou 1,42% de portadores de anti-HCV. Já a distribuição por faixa etária está concentrada na faixa entre 40 e 59 anos, explicado pela característica clínica da doença, de curso assintomático e evolução longa e tem o homem como único reservatório com importância epidemiológica (BRASIL, 2005-b).

Em 2006, a publicação da Portaria SVS/MS Nº 5 de 21 de fevereiro de 2006, tornou obrigatória a notificação da hepatite C às autoridades locais de saúde, que devem realizar a investigação epidemiológica em até 48 horas, avaliando adoção de medidas de controle, com prazo de encerramento de 180 dias (BRASIL, 2010).

Nos Estados Unidos da América foram notificados 878 casos de hepatite C viral em 2008 (excluídos os casos do Estado de Delaware), uma taxa de 0,3 por 100.000 habitantes. Em 2002 foram notificados 6.010 casos de VHC, com uma taxa de 2,4 por 100.000 habitantes, a partir de então as notificações foram se reduzindo até 2003 permanecendo estável até 2008 (USA/CDC, 2010).

Segundo dados do MS, em 2009 foram confirmados 9.794 casos de hepatite

C no Brasil, enquanto que em 2008 foram 9.957 casos, Sergipe notificou 695 casos de hepatites virais no ano de 2008. (BRASIL, 2010).

De acordo com a Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007, que dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C, alguns critérios devem ser obedecidos para a inclusão do paciente no tratamento, conforme descrito no citado protocolo:

Critérios de inclusão no protocolo de tratamento do MS:

1. Critérios Gerais de Inclusão

Serão incluídos no Protocolo de Tratamento aqueles pacientes que possuam todas as seguintes características:

1.1 – Hepatite Viral Aguda C

a) Critérios diagnósticos para Hepatite aguda pelo VHC

a.1. Soroconversão anti-VHC documentada, em paciente com quadro clínico de Hepatite Aguda (paciente que no início dos sintomas apresenta anti-VHC negativo e que converte para anti-VHC positivo na segunda dosagem – realizada com intervalo de 90 dias); e

a.2. Quadro laboratorial de anti-VHC negativo com detecção de VHC-RNA por biologia molecular (qualitativo), realizado por volta de 90 dias após o início dos sintomas ou da data de exposição, quando esta for conhecida em paciente com histórico de exposição potencial ao vírus da hepatite (VHC).

b) A biópsia hepática só é justificada, nesta situação, em caso de dúvidas diagnósticas.

1.2 – Hepatite Viral Crônica C

a) ser portador de VHC – Detecção do VHC-RNA por biologia molecular (qualitativo);

b) ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenham sido evidenciadas as seguintes características:

b.1. Atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 ou maior, pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e;

b.2. Presença de fibrose moderada a intensa (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia);

c) ter entre 12 e 70 anos; e

d) ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ e de neutrófilos acima de 1.500/mm³.

2. Critérios de Inclusão para Tratamento com Interferon α Peguilado

Os pacientes poderão ser candidatos ao tratamento com interferon α peguilado se estiverem enquadrados, além dos critérios gerais mencionados nas alíneas “a + b” do subitem 3.1.2., os seguintes critérios:

- a) ser portador do vírus da hepatite C do genótipo 1, utilizando-se técnicas de biologia molecular para detecção e posterior caracterização genotípica do VHC; e
- b) ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³.

3. Critério de Exclusão do protocolo de tratamento

Não deverão ser incluídos no Protocolo de Tratamento, tanto com interferon α como também com interferon α peguilado, pacientes com as seguintes características:

- a) tratamento prévio com interferon α peguilado (associado ou não a ribavirina);
- b) consumo abusivo de álcool nos últimos seis meses;
- c) hepatopatia descompensada;
- d) cardiopatia grave;
- e) doença da tireóide descompensada;
- f) neoplasias;
- g) diabetes mellitus tipo 1 de difícil controle ou descompensada;
- h) convulsões não controladas;
- i) imunodeficiências primárias;
- j) homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo;
- k) gravidez (beta-HCG positivo); e
- l) não concordância com o Termo de Responsabilidade.

Neste contexto, no Ambulatório de Hepatologia do HU/UFS, pacientes com HCV crônica são acompanhados e recebem o tratamento constituído de uma terapia combinada de imunomoduladores (interferon α convencional e/ou peguilado) e antiviral (ribavirina). A distribuição desses medicamentos é gratuita e fornecida pelo Programa Nacional de Hepatite Viral (PNHV). O interferon α (INF α) associado à ribavirina têm-se mostrado eficaz no tratamento da HVC, que tem por objetivo deter

a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. Interferons são proteínas produzidas naturalmente que têm efeitos complexos na imunidade e na função celular (SHEPHERD et al., 2007). O interferon é uma citocina imunomoduladora utilizada no tratamento de diversas doenças, incluindo infecções crônicas pelo VHC. O interferon α convencional possui duas formas comercialmente disponíveis, que diferem por um único aminoácido na posição 23: lisina, no interferon α 2a e arginina, no interferon α 2b (SILVA, 1995, *apud* ACRAS, et al., 2004), mas consensos internacionais não fazem distinção entre as duas (SHEPHERD et al., 2007).

De acordo com Shehab (2004) a depender do genótipo do VHC, 50 a 90% dos doentes com hepatite C crônica melhoram durante este tratamento, apresentando normalização dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e diminuição do grau de lesão hepática. Dentre os parâmetros que podem influenciar na resposta ao tratamento incluem-se a carga viral, o genótipo do VHC, o grau de fibrose hepática e o tempo de evolução da doença (SHEHAB, 2004).

A partir do fim dos anos 90 intensificou-se, no Brasil, a associação entre o interferon α e a ribavirina (ALVES et al., 2001), que é um nucleotídeo sintético com espectro de atividade antiviral contra vírus RNA e DNA (SHEPHERD et al., 2000).

Dentre algumas desvantagens do interferon α convencional, está o fato de que ele apresenta metabolização rápida e, portanto, flutuações nas concentrações séricas, sendo que os picos estão associados à elevada incidência de efeitos colaterais e reações adversas (WILLS, 1990; BAILON; PALLERONI; SCHAFFER, 2001).

Por outro lado, o interferon α convencional vem, recentemente, sendo substituído pelo interferon α peguilado. Este é quimicamente modificado pela adição de uma grande molécula de polietilenoglicol (PEG), o que permitiu ultrapassar a grande limitação do interferon α convencional, a sua meia vida de apenas 8 horas. Além disso, pode ser administrado uma vez por semana, em detrimento do interferon α convencional que deve ser administrado três vezes por semana (NIH, 2006).

A associação do interferon α peguilado à ribavirina constitui num grande avanço terapêutico e permitiu aumentar a taxa de resposta virológica sustentada global, de 40 para 50 a 55% (GLUE, 2000; FRIED, 2002). Esta associação é considerada, atualmente, a terapêutica de escolha para os doentes com hepatite C crônica que não apresentem contra indicações ao uso destes fármacos (NIH, 2002).

Contudo, praticamente todos os pacientes experimentam efeitos adversos durante a terapia com interferon α convencional ou peguilado; entre eles, destacam-se cefaléia, febre baixa, fadiga, anorexia, depressão, alopecia e bloqueio da hematopoiese na medula óssea (leucopenia, plaquetopenia) (HOOFNAGLE, 2006).

De acordo com Carvalho et al. (2001), os sinais e sintomas mais relatados durante todo o tratamento foram: dores no corpo (100%), desânimo (100%), irritabilidade (100%), cansaço (100%), cefaléia (96%), boca seca (96%), alterações do sono (91%), queda de cabelos (87%), pele seca (83%), câimbras (78%), alterações do apetite (78%), sudorese (74%), visão turva (74%), cólicas (70%) e náuseas (65%).

Outra desvantagem desse tratamento é o alto custo do interferon α peguilado. Considerações farmacoeconômicas, a partir de dados fornecidos pela Gerência de Assistência Farmacêutica do Estado do Piauí, estimam os seguintes valores para os fármacos empregados no tratamento da hepatite C: interferon α : R\$ 29,50 (uma ampola) e interferon α peguilado: R\$ 1.090,00 (uma ampola) (MOURÃO et al., 2008).

Algumas manifestações raras têm sido descritas após o uso de interferon alfa convencional e interferon α peguilado, que são complicações neurológicas motoras raras, tais como distonia, mioarritmia, coreia e síndrome parkinsoniana. A associação entre o uso de interferon e parkinsonismo foi descrito pela primeira vez por Mizoi et al. (1997). Dados da literatura sugerem que o tempo médio para o aparecimento dos sintomas do parkinsonismo é variável, podendo ser de até 30 semanas após o início da terapia com o interferon α , porém nos casos relatados, os sintomas do parkinsonismo persistiram mesmo após a interrupção do tratamento, só melhorando parcialmente com a introdução da levodopa, indicando a necessidade de continuidade do tratamento farmacológico com esta última. Fica descartada a interferência da ribavirina, já que estudos demonstraram que ela apresenta efeitos sistêmicos, como anemia e osteopenia, mas sem efeitos sobre os transmissores dopaminérgicos (ALMEIDA et al., 2009)

A infecção pelo VHC afeta cerca de 10 a 15% de pacientes com transtorno bipolar, incidência bem superior à população em geral, e que apesar dos benefícios trazidos pelo tratamento com ribavirina e interferon α ou interferon α peguilado, com taxa de cura em torno de 55%, ele está associado a vários efeitos neuropsiquiátricos secundários, tais como psicoses, depressão e disfunção neuropsicológica. Como

consequência do campo pouco estudado, o tratamento de pacientes com transtorno mental infectados pelo VHC requer mais atenção por parte do clínico (QUARANTINE, 2009)

É um dilema para psiquiatras e hepatologistas tratar infectados por VHC com transtorno bipolar, devido à capacidade destes em aderir ao tratamento antiviral com seus múltiplos efeitos adversos. O protocolo de tratamento de hepatite C crônica do Ministério da Saúde estabelece que pacientes com transtornos psiquiátricos só devam submeter-se a tratamento com interferon α , se apresentarem estabilidade emocional e tenham cuidados especializados regulares, com relatório psiquiátrico que permita o tratamento (QUARANTINE, 2009)

Hepatite C crônica e diabetes mellitus tipo 2 quando co-existem causam complicações devastadoras a longo prazo em uma parcela significativa de pacientes. De todas as hepatopatias, a hepatite C crônica é a que apresenta maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e de intolerância à glicose, acometendo cerca de 21% dos portadores contra 12% de hepatite B crônica, conforme análise retrospectiva com 1.117 pacientes em estudo norte-americano (MEHTA et al., 2000). Mesmo retirando-se pacientes cirróticos da análise, condição reconhecidamente diabetogênica, a prevalência de DM2 na hepatite C se mantém (27,3% cirrótico x 17,5% não cirróticos). De fato, em estudos realizados com pacientes à espera de transplantes e infectados com VHC, foi descrito que eram cinco vezes mais propensos a ter DM2 do que os não infectados, independente do sexo, índice de massa corporal ou a gravidade da doença. Comparados com os pacientes infectados pelo vírus da hepatite B (VHB), infecção ou doença hepática pelo álcool, aqueles com VHC foram três vezes mais propensos a desenvolver a DM2. (MEHTA et al., 2000; PARISE, OLIVEIRA, 2007).

Outro tipo de efeito adverso incomum, porém importante, é a retinopatia, devido à toxicidade ocular provocada pela terapia com interferon α peguilado e ribavirina. Conforme relato de caso descrito por Ávila et al (2006), de um paciente de 55 anos, do sexo masculino, branco, que relatou piora da acuidade visual no olho direito. Portador de hepatite C, transplantado há 26 meses, em uso de interferon α peguilado, ribavirina e ciclosporina desde o transplante. Quatro semanas após suspensão da terapia, os exames oftalmológicos revelaram melhora na acuidade visual, relatada pelo paciente como melhora acentuada. Segundo relatos científicos,

a retinopatia surge aproximadamente duas semanas após o início da terapia, podendo desaparecer espontaneamente durante o tratamento ou rapidamente após a interrupção do mesmo. Apesar da retinopatia, as queixas subjetivas dos pacientes acometidos têm sido incomuns e a acuidade visual nem sempre é afetada. Não existe estudo relatando a incidência de retinopatia, variando de 18% a 86%, aparentemente relacionada à dose utilizada, no entanto, há uma incidência maior em pacientes com diabetes mellitus (MEHTA et al., 2000; PARIS, OLIVEIRA, 2007).

Ávila et al. (2006) descreve que a patogênese da retinopatia associada ao uso do interferon α e ao vírus da hepatite C podem estar relacionadas, sendo provável que uma doença vascular retiniana pré-existente, como diabetes ou retinopatia associada ao vírus da hepatite C, predisponham o desenvolvimento da retinopatia associada ao uso de interferon α . Outro estudo, realizado entre novembro de 1999 e junho de 2000 no Serviço de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), que corrobora com a possibilidade de danos oftalmológicos, relata o aparecimento de anomalias na retina em pacientes em uso de interferon α na terapia de hepatite C (JUNG et al., 2004). Segundo o mesmo estudo, 22% dos pacientes queixaram-se de sensação de corpo estranho, principalmente dos dois primeiros meses da terapia, sendo os principais achados oculares: hemorragia retiniana (um olho) e exsudatos moles (três olhos), e que, embora assintomáticos, sugere que pacientes submetidos ao tratamento precisam de acompanhamento de oftalmologista.

A recorrência da infecção pelo VHC ocorre em 95% a 100% dos pacientes transplantados de fígado por cirrose hepática por hepatite C, de 30% a 70% dos pacientes apresentam evidências bioquímicas e/ou histológicas de hepatite aguda 3 a 6 meses após o transplante hepático, sendo observada a forma grave da doença em 1% a 5% dos casos. Em estudos retrospectivos ou prospectivos não controlados com interferon α e ribavirina, e interferon α peguilado e ribavirina demonstram índices de resposta virológica sustentada (RVS), respectivamente, de 21% a 27% e 27% a 45% nos pacientes tratados adequadamente (BITTENCOURT et al., 2007). No entanto, a ocorrência de efeitos adversos, principalmente, leucopenia, anemia e plaquetopenia, foi observada em mais da metade dos pacientes tratados, resultando em interrupção temporária ou suspensão de tratamento e necessidade do uso de terapêutica com eritropoetina e de fatores estimuladores de colônias de granulócitos

(BITTENCOURT et al., 2007). Entretanto, conforme estabelece a Portaria nº 863 de 12 de novembro de 2002, o tratamento em pacientes transplantados portadores de VHC só deve acontecer experimentalmente no âmbito de protocolos de pesquisa.

De acordo com Narciso-Schiavon et al. (2010), pouco se sabe sobre a influência do gênero sobre o tratamento da hepatite C crônica com interferon α peguilado e ribavirina, no que concerne à eficácia e segurança da terapia antiviral. No entanto, foi observado num estudo analítico retrospectivo, por ela conduzido, entre 2001 e 2007, com 181 pacientes submetidos ao tratamento, sendo que 46% eram mulheres. Quando comparadas aos homens, as mulheres exibiram maior incidência de eventos adversos como anemia, e maior necessidade de redução de dose tanto do interferon peguilado quanto da ribavirina. As taxas de resposta virológica sustentada (RVS) não diferiram entre os gêneros. Sugerindo que homens e mulheres reagem de forma diferente à terapia combinada.

Contudo, são múltiplas e freqüentes as reações adversas associadas à terapêutica com interferon α peguilado e ribavirina, o que obriga a uma adequada vigilância clínica e laboratorial. Observou-se que, as reações adversas são mais freqüentes nas primeiras semanas de tratamento (CHUTAPUTTI, 2000). Dessa forma, a adesão à terapia medicamentosa pode ser prejudicada se não houver um suporte adequado ao paciente, onde fiquem evidentes os benefícios do tratamento.

Com os medicamentos usados para a terapia em hepatite C viral, a ribavirina e o interferon α peguilado 2a e 2b, objeto do presente estudo, há reações adversas conhecidas e bem relatadas na literatura científica, o que, no entanto, não finaliza a busca por novos eventos adversos, e por serem estes, medicamentos novos, o aparecimento de novas reações é esperado, já que os estudos clínicos de fase III não conseguem evidenciá-los. Não obstante, é importante observar as ocorrências raras, como as co-morbidades, e outros fatores além do tratamento farmacológico que possam influenciar na evolução do tratamento da HCV.

2.2 Farmacovigilância e Hospitais Sentinela

No século XX, os medicamentos adquiriram o status de ferramenta terapêutica importante para os profissionais da saúde, contribuindo significativamente para melhoria da qualidade e expectativa de vida da população.

No entanto, de acordo com Marin et al. (2003) para o sucesso da farmacoterapia, é indispensável que os medicamentos tenham qualidade, segurança, eficácia, assim como sejam prescritos e utilizados adequadamente.

A vigilância de medicamentos subdivide-se em dois grupos: *a)* o primeiro consiste nas ações de registro e fiscalização, que são as mais conhecidas da sociedade, *b)* o segundo grupo consiste nas ações de farmacovigilância, que são as pesquisas e monitoramento de reações adversas, sendo este último de grande valia na assistência farmacêutica plena, como guia ao uso correto do medicamento (ROZENFELD, 1998).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2002), a farmacovigilância é “a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”. Por isso, uma ferramenta indispensável para proteger a sociedade daquilo que a pesquisa planejada não consegue visualizar (WALDMAN, 1991). Segundo Tognoni & Laporte (1989), a farmacovigilância é o conjunto de métodos e técnicas que tem por objetivo a identificação e a avaliação dos efeitos do uso, agudo ou crônico, do tratamento farmacológico no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos.

A talidomida (amida nftálica do ácido glutâmico) desenvolvida na Alemanha, em 1954, e comercializada a partir de 1957, foi usada inicialmente como sedativo e hipnótico e evidenciou com bastante clareza a importância de estudos clínicos prolongados na pós-comercialização. Entretanto, naquela época não se sabia da sua atividade teratogênica, e que apenas um comprimido tomado durante o primeiro trimestre da gestação seria capaz de provocar a focomelia (síndrome caracterizada pelo encurtamento ou aproximação dos membros junto ao tronco do feto). Por outro lado, quando o fármaco foi retirado do mercado em 1961 deixou um rastro de mais de 10.000 crianças em todo o mundo com as deformações da síndrome, sendo aproximadamente 300 destas no Brasil (ZANINI & CARVALHO, 2001).

Na atualidade, a relação custo/benefício de qualquer tratamento medicamentoso deve-se levar em consideração as vantagens terapêuticas, bem como os riscos do medicamento. O lançamento de uma nova droga não se relaciona apenas com seu potencial de cura, mas também com seu espectro de efeitos adversos. A eficácia e a tolerância apresentam importância semelhante, sendo indissociável

quando se avalia o interesse de um medicamento ou de uma classe terapêutica, isto é, a relação custo/benefício coletivos, que deve globalizar as relações risco/benefício individuais (BÉNICHOU, 1999).

De fato, evidências científicas mostram a importância da farmacovigilância no uso racional de medicamentos, sendo um norteador aos clínicos (prescritores) da forma mais efetiva do uso dos medicamentos e o comportamento esperado após longo período de utilização (STENVER, 2008). No mesmo estudo é destacado o papel dos profissionais de saúde no funcionamento do serviço de farmacovigilância, pois é de onde deve partir a observação e a orientação sobre o uso racional de medicamentos e para onde deve convergir às informações.

De acordo com Bénichou (1999) as observações dos eventos cronológicos ocupam um lugar essencial em farmacovigilância. A ligação mais evidente e a que normalmente é menos discutível entre um medicamento e uma reação adversa, é a ligação cronológica: uma reação que começou antes do início de um tratamento, não pode ser atribuída a esse tratamento; ao contrário, se a reação aparece nos minutos ou horas que se seguem à administração de um produto, há chances não desprezíveis de que esta reação seja a esse produto; quando o intervalo é expresso em dias ou em semanas, a probabilidade dependerá da reação. Uma reação que desaparece quando o tratamento é continuado tem poucas chances de ser devida ao produto; uma reação que reaparece de forma idêntica sem a retomada da administração do produto, vários dias ou semanas após a interrupção, tem poucas chances de ser devida a esse produto. Uma reação que reaparece após a volta da administração de um produto que já tinha desencadeado, tem grandes chances de ser devida a ele. Uma avaliação só pode ser considerada como válida se a cronologia é fornecida de modo bem preciso, sob forma de data, horário de início e término da administração de um produto ou ainda, sob forma de intervalos entre o início e o término de um tratamento e o aparecimento de uma anomalia. Essas considerações de simples bom-senso são aplicadas quotidianamente na prática da farmacovigilância.

Os sistemas de monitoramento pós-comercialização são relativamente novos, ainda mais nos países em desenvolvimento, onde a população tem pouco ou quase nenhum cuidado com o uso de medicamentos, onde os cidadãos quando recebem atenção em saúde por parte do sistema público, resistem em relatar episódios não previstos após o uso de medicamentos. No Brasil, apesar do amplo esforço do

Ministério da Saúde através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ainda há um longo caminho de experiências e aprendizado na prática da farmacovigilância. A notificação espontânea é instrumento indispensável neste processo, no entanto, o comprometimento da equipe de saúde é que torna possível seu funcionamento (ANVISA, 2008).

Os países que não possuem um sistema nacional de farmacovigilância demonstram a falta de compromisso com a questão do medicamento e sua inserção nas políticas de saúde, até porque se trata de atividade pouco custosa e de implantação gradativa (WHO, 1997). É indiscutível o suporte técnico consultivo e deliberativo que a farmacovigilância propicia à autoridade reguladora de medicamentos, dinamizando o atendimento às demandas do mercado farmacêutico, propiciando a resolução de problemas pontuais na área. Neste aspecto, os usuários, a indústria e os profissionais de saúde alimentam o sistema que fornecem dados farmacoepidemiológicos, necessários para a avaliação dos riscos relativos à exposição a medicamentos comercializados (WIHOLM et al, 1994). Todavia, a farmacovigilância só é efetiva quando a autoridade responsável pela vigilância de medicamentos se faça capaz de tomar medidas relativas a fármacos comercializados.-

Adicionalmente, é recente o interesse de países em participar do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, que até 1997 contava com apenas 49 países membros, sendo cinco latino-americanos, a saber: Argentina, Chile, Costa Rica, Cuba e Venezuela (WHO, 1997-a; WHO, 1997-b). O principal objetivo deste programa é estabelecer e manter um método efetivo de detecção de reações adversas não reveladas nos ensaios clínicos (WHO, 1997-b)

Dentre os principais efeitos indesejáveis na terapêutica medicamentosa estão as reações adversas a medicamentos (RAM), que são definidas como “qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresente após a administração de doses de medicamentos normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade” (WHO, 2000). Elas podem aumentar de modo significativo o tempo de permanência hospitalar (CLASSEN et al., 1991), ou, em casos mais severos, conduzir ao óbito (EBBESEN et al., 2001), daí a preocupação em identificá-las precocemente e em completar os conhecimentos sobre os medicamentos após a sua comercialização. Nesse sentido, a farmacovigilância ocupa um lugar cada vez mais importante na avaliação da relação risco/benefício de um

medicamento (BÉNICHOU, 1999).

Algumas das fontes de informação em farmacovigilância incluem: notificações espontâneas, publicações em revistas científicas e a busca ativa. O método mais utilizado é a notificação espontânea, em que o médico, o farmacêutico, enfermeiro ou outro profissional da saúde preenche o formulário padronizado e envia ao centro responsável pela coleta e análise da informação (ALVAREZ-REQUEJO et al., 1998; INMAN, 1993; WHO, 1997-a).

Apesar de todo empenho de governos, instituições e profissionais da saúde, ainda há dificuldades em se identificar, descrever e estabelecer a incidência de reações adversas dos medicamentos comercializados. Por falta de adesão de médicos e outros profissionais da saúde, a notificação voluntária de efeitos adversos é ainda relativamente baixa em relação ao esperado (ALVAREZ- REQUEJO et al., 1998).

Diante disso, métodos ativos de observação clínica, como a busca ativa, se fazem necessários para tentar reduzir as subnotificações e contribuir para um maior conhecimento sobre as reações adversas. A busca ativa é utilizada para o reconhecimento e diagnóstico de reações adversas onde se escolhe um grupo de pacientes e faz-se um acompanhamento intenso a fim de identificar as possíveis RAMs ocorridas no período (PASSARELLI, 2005). Com isso, o profissional de saúde busca junto ao paciente, informações que possam ocasionar no relato de uma reação adversa até então desconhecida, mas que até o próprio paciente não achava importante.

As conseqüências epidemiológicas e econômicas relativas aos medicamentos são enormes (ARRAIS et al., 2002). De acordo com Hepler & Strand (1990), em 1987, foram notificadas cerca de 12.000 mortes e 15.000 hospitalizações por Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), Johnson & Bootman (1995) estimaram o custo anual relativo à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento de RAM nos Estados Unidos da América, na ordem de 76,6 bilhões de dólares ao ano. Bates et al. (1997), avaliando as RAMs registradas em um hospital universitário norte-americano com 700 leitos, constatou custos anuais de 5,6 milhões de dólares relacionados ao problema, avaliando que 50% dos gastos poderiam ser evitados com prevenção.

O resultado da ação de farmacovigilância pode ser a retirada de um medicamento do mercado, como por exemplo, o cancelamento do registro, em todo o país, da apresentação de 100 mg do anti-inflamatório Prexige® (Lumiracoxibe), do

Laboratório Novartis, devido às incertezas a respeito do dano hepático causado pelo medicamento (ANVISA, 2008). Porém, de um modo geral, conduz apenas a restrições ao uso e/ou a modificações nas informações contidas nos rótulos ou nas bulas, para que contribuam para uma maior segurança no uso do medicamento (INMAN, 1993; WALLER et al., 1996).

De acordo com Onder et al (2002), na Saúde Pública, as RAMs promovem um impacto importante nos custos hospitalares. De 3-6% dos pacientes jovens desenvolvem RAM que promovem internação hospitalar, podendo chegar a 24 % em pacientes idosos (ONDER et al., 2002). Nos EUA, as RAMs são consideradas como a quinta causa de óbitos, chegando o total dos custos atribuídos ao tratamento a US\$ 177,4 bilhões, sendo que o custo adicional por paciente hospitalizado para tratar de uma reação adversa chega a US\$ 2.262,00 (JOHNSON, BOOTMAN, 1995).

Só em maio de 2001 é que foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), órgão do Ministério da Saúde sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM), da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que responde pela implantação e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV). Cumprida esta etapa, o Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização da Saúde, em Uppsala na Suécia, credenciou o Brasil com 62º centro colaborador (ARRAIS, 2002). A proposta da UFARM envolve os Centros de Farmacovigilância Regionais, Hospitais Sentinela e Médicos Sentinela. (ANVISA, 2005).

O Projeto Hospitais Sentinela foi criado pela Gerência de Vigilância em Serviços de Saúde da ANVISA, propondo construir uma rede nacional de hospitais preparados para notificar eventos adversos e queixas de produtos de saúde, insumos, materiais e medicamentos, saneantes, *kits* para testes laboratoriais e equipamentos médico-hospitalares em uso no Brasil. Informações que integrarão o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária Pós-Comercialização, subsidiando a ANVISA nas ações regulatórias desses produtos no mercado. (ANVISA, 2005).

Os Hospitais Sentinela são de grande e médio porte, que utilizam tecnologias em saúde variadas e complexas e possuem programas de residência médica. Cada hospital dessa rede possui um gerente de risco, em contato com a ANVISA, e que se articula internamente com as diversas áreas de apoio à assistência (Farmácia, Engenharia Clínica e Manutenção, Serviço de Hemoterapia, Comissão de Controle

de Infecção Hospitalar, dentre outras), prevenindo eventos adversos de produtos para a saúde (ANVISA, 2005). Neste contexto, o Hospital da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS) integra a Rede Sentinela e resolveu por em prática o projeto, com um novo corpo e evidências científicas, direcionados especificamente aos pacientes do Ambulatório de Hepatologia.

Desde maio de 2003 que os Gerentes de Risco e Colaboradores membros de hospitais sentinela utilizam o Sistema de Informação de Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas relacionadas a Produtos de Saúde (SINEPS), nas áreas de Farmacovigilância, Hemovigilância e Tecnovigilância. (ANVISA, 2005).

Atualmente, a notificação de uma RAM é simples e rápida, consiste no preenchimento de uma ficha padrão impressa ou *on-line*, elaborada pela unidade ou sistema de saúde, onde constam os dados completos do paciente, medicamentos em uso, dose de cada um, tempo de tratamento até o aparecimento da reação, sintomas e efeitos, provas laboratoriais, e outros dados que se façam necessários, como dieta por exemplo. Após o preenchimento, a ficha é encaminhada ao Serviço de Farmácia ou órgão competente, para que o profissional responsável possa verificar a validade das informações, investigando a procedência da suspeita, chamado de análise de causalidade. Pesquisando em fontes de informação sobre medicamentos, as informações são confrontadas com os relatos já existentes na literatura especializada (MARIN et al., 2003).

Após uma extensa pesquisa, o pesquisador em farmacovigilância deve tentar categorizar as reações, conforme o grau de certeza das relações causais entre as reações adversas e o medicamento prescrito, como previsto pela OMS (ZANINI; CARVALHO, 2001). A classificação de causalidade estabelecida pela OMS determina que a reação adversa pode ser: definida, provável, improvável, condicional ou não-classificável (ZANINI; CARVALHO, 2001). Posteriormente, a possível RAM deve ser codificada pelos sistemas de classificação da OMS, que são: os fármacos suspeitos pela classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC), a reação suspeita pela classificação *Adverse Reaction Terminology* (ART) e a(s) doença(s) de base do paciente pelo Código Internacional de Doenças (CID).

Como descrito acima, após o processamento da notificação, a notificação deve ser enviada a um centro coletor regional ou nacional. Num país que é

integrante do Programa de Farmacovigilância da OMS, as notificações devem ser encaminhadas a Uppsala, na Suécia, no centro internacional que congrega dados sobre RAM. Não obstante, é importante que a unidade de farmacovigilância que realizou a notificação mantenha os profissionais notificadores informados sobre seu andamento (MARIN et al., 2003) .

De acordo com Marin et al. (2003), a farmacovigilância é um importante instrumento na mudança dos padrões de utilização dos medicamentos. Estes autores descrevem que as unidades de saúde devem implantar essa nova mentalidade entre os profissionais e usuários, tanto no que diz respeito à prescrição, quanto à dispensação e uso correto dos medicamentos. Adicionalmente, o médico, como prescritor, deve avaliar mais cuidadosamente o tratamento prescrito, em alerta para os possíveis efeitos adversos dos medicamentos, como para a possibilidade concreta de sua ocorrência. Os enfermeiros também colaborando com o relato de eventos de sua prática de cuidados ao paciente e com os possíveis riscos decorrentes do uso da medicação.

Marin et al. (2003) descrevem ainda que o farmacêutico, como profissional do medicamento, com a farmacovigilância, deve zelar pela observância do uso racional de medicamentos e, por ter a oportunidade de interagir com a equipe interdisciplinar, pode ser um dos principais elos na sistematização da informação, colocando em prática a farmacovigilância preventiva, e, portanto, evitando os efeitos adversos no paciente, sempre que possível.

Por fim, basicamente não existem estudos brasileiros que promovam um acompanhamento ou mesmo realizem um diagnóstico situacional do aparecimento de reações adversas nestes pacientes. No Estado de Sergipe, apesar do HU/UFS ser um dos Hospitais Sentinela não há estudos ou mesmo busca ativa de reações adversas no setor de Hepatologia. Conforme as experiências descritas na revisão bibliográfica, fica evidente a necessidade da utilização da farmacovigilância como ferramenta de acompanhamento ao tratamento da hepatite C viral, propondo melhorias na terapêutica medicamentosa e promovendo assistência farmacêutica de qualidade aos pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o sistema de farmacovigilância em antiviral (ribavirina) e imunomoduladores (interferon α peguilado 2a e 2b), para hepatite C viral, do Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (AH/HU/UFS).

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as reações adversas ao interferon α peguilado 2a e 2b e à ribavirina através da notificação voluntária e/ou busca ativa, nos pacientes com hepatite C viral tratados no AH/HU/UFS;

Analisar a frequência e a severidade das reações adversas e das interações medicamentosas; nos pacientes com hepatite C viral tratados no AH/HU/UFS;

Contribuir para implantação da atenção farmacêutica no HU/UFS, permitindo o uso racional dos medicamentos;

Implantação efetiva da farmacovigilância no HU/UFS, conscientizando os profissionais da saúde à respeito da importância da notificação de reações adversas ao medicamento.

4 CAPÍTULO I

Pharmacovigilance in peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C in Northeast Brazil

José Barreto Cruz Nogueira¹, Laís Cristina Santana Sena², Jullyana de Souza Siqueira³, Alex Vianey Callado França⁴, Lucindo José Quintans Júnior^{5*}

1 – Pharmacist, MSc student, Associate Professor, Department of Physiology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil.

2 – Pharmacist student, Department of Physiology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil

3- Pharmacist, MSc, Doctoral student, Department of Physiology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil

4- Doctor, MSc, PhD, Associate Professor, Department of Medicine, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil.

5 – Pharmacist, MSc, PhD, Associate Professor, Department of Physiology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil.

*Corresponding author. Department of Physiology. Federal University of Sergipe. Av. Marechal Rondon, s/n, São Cristóvão, Sergipe-Brazil. Tel.: +55-79-2105-6645; fax: +55-79-2105-6474. E-mail address: lucindo_jr@yahoo.com.br ; lucindo@pq.cnpq.br (Lucindo J. Quintans-Júnior).

ABSTRACT

Objectives: This study sought to identify, quantify, and classify any adverse reactions occurring in patients with chronic hepatitis C, as well as verify their impact in the monitoring of therapy and the occurrence of potential medication interactions.

Setting: It was conducted at the Hepatology Service of the University Hospital of the Federal University of Sergipe, Aracaju-SE, Brazil.

Methodology: A retrospective and observational study identified the adverse reactions displayed by patients with chronic hepatitis C, treated with peginterferon and ribavirin, as well as the need for therapeutic rearrangement and the potential medication interactions.

Results: The most prevalent reactions were fatigue (84.8%), fever (82.6%), weight loss (80.4%), irritability (73.9%), and body pain (71.7%). Most of the reactions were classified as mild (95.1%), whereas 4.5% were classified as moderate and 0.4% as severe. Adverse reactions led to the rearrangement of therapy for 9 patients (19.6%), where there was a reduction in dose for 7 (15.2%), temporary interruption of treatment for 5 (10.9%), and permanent discontinuation for 3 patients (6.5%). Eleven potential medication interactions were identified in 9 patients (19.6%), with the most frequent between peginterferon α 2a and captopril (45.4%).

Conclusion: Given the above, it is observed that the treatment for chronic hepatitis C is marked by several adverse reactions of varying severity, which can interfere with the patient's quality of life or in treatment compliance, and that can be aggravated by potential drug-drug interactions.

Keywords: Pharmacovigilance. Chronic Hepatitis C. Adverse reaction. Peginterferon. Ribavirin.

INTRODUCTION

Viral hepatitis C is an infectious disease considered a global health problem. According to estimates, hepatitis C virus (HCV) affects about 170 million people worldwide with a global prevalence mean of 2.2% ¹. In Brazil, the data are similar and the estimated prevalence is 1.5% ², where in Northeast Brazil the prevalence is 1.19% ³.

The natural course of the disease is asymptomatic or with nonspecific symptoms, leading to an elevated proportion of undiagnosed individuals⁴, which in turn may promote the progression of this disease to cirrhosis, terminal liver failure, or even hepatocellular carcinoma ⁵. According to Wong *et al.*, for the United States there is an estimate that there will be over 190,000 deaths from diseases related to HCV between 2010 and 2019, with costs exceeding US\$10 billion⁶.

The standard pharmacological treatment for chronic hepatitis C consists in the combination of the weekly administration of peginterferon and daily doses of ribavirin ^{7,8}. The main goal of this treatment is to inhibit virus replication, stop or slow the progression of histological lesions in the liver and normalization of liver biochemical parameters ⁹.

However, this therapy is marked by various adverse reactions ranging from fatigue to a higher incidence of psychiatric disorders ¹⁰, and thus can result in dose reduction, temporary treatment interruption, and even discontinuation of therapy by the doctor or abandonment of treatment by the patient ^{11,12}.

Moreover, another factor to be considered is that cessation of treatment will not only cause harm to the patient but also to the public coffers, as in Brazil, where antiviral agents are categorized as high-cost medications, and thus are financed by the Unified Health System (SUS–Brazil's health system) as established by government legislation (interministerial ordinance published in 2002 and updated in 2007) through the Clinical Protocol to Chronic Viral Hepatitis C Treatment ^{13,14}.

Thus, it is important to know all the possible adverse reactions, as well as factors associated with them, like gender and patient age, concomitant diseases, and number of drugs used ^{15,16}, as well as having a greater knowledge related to potential medication interactions that may occur during treatment.

In this sense, pharmacovigilance plays an important role, as it acts in the early

detection of adverse reactions, giving healthcare professionals greater knowledge about them, and in this way, can provide the necessary support to the patient. It is noteworthy that basically there are no reports in the literature about any pharmacovigilance study on the treatment of chronic hepatitis C in Northeast Brazil, making the present study unprecedented.

Given this, this study sought to identify, quantify, describe, and classify the adverse reactions occurring in patients with chronic hepatitis C treated at the Hepatology Service of the University Hospital of the Federal University of Sergipe, Brazil, and ascertain its impact on the monitoring of therapy and the occurrence of potential medication interactions.

MATERIAL AND METHODS

Setting and study design

A retrospective, observational review of medical records was conducted to search for and identify the adverse reactions displayed by patients registered from January 2007 to July 2009 at the Hepatology Service of the University Hospital of the Federal University of Sergipe, Brazil, which is the only referral center in the state of Sergipe for care and monitoring of these patients.

Population

Adult patients (> 18 years) of both genders, with a confirmed diagnosis of chronic hepatitis C (anti-HCV positive, detectable viral load, and liver biopsy in patients without contraindications to it) and treated with peginterferon and ribavirin were included in the study. Patients coinfecting with human immunodeficiency virus (HIV) or with hepatitis B virus (HBV) were excluded from the research.

Data Collection

For documentation and recording of data, the following were utilized: the Form for Patient Characterization, the Form for Characterization of Diagnosis and Pharmacotherapy, and the Form for Characterization of Adverse Reactions, adapted

from Gonçalves¹⁷.

As sources of data, the following were used: the medical records (clinical outcomes reported by doctors and nursing observations); medical prescriptions (original prescriptions retained in the medical records); results of laboratory tests performed, attached to the records; and direct interviews with these patients, their parent, or guardian as an additional source.

Analysis of Adverse Reactions and Medication Interactions

Adverse reactions were quantified and classified according to severity using the terminology of the World Health Organization¹⁸, who categorizes them into: 1. Mild - reactions of little clinical importance and of short duration, and may require treatment, not substantially affecting the patient's life; 2. Moderate - reactions that alter the patient's usual activities, resulting in temporary disability without consequences and need of intervention; 3. Severe - reactions that directly threaten the patient's life, provoking hospitalization and possibly causing permanent consequences; 4. Fatal - reactions that result in patient death.

The potential drug-drug interactions were identified with the aid of the interactive DrugReax System[®], which is part of the Micromedex[®] database. This system classifies the interactions into: 1) when life-threatening and require immediate medical intervention; 2) moderate, when the patient's clinical status worsens and there is a need for change in medication therapy; 3) mild, when the patient presents a change in clinical status, however, requires no alteration in medication therapy.

All medications used during treatment were classified according to the Anatomical-Therapeutical-Chemical Classification System (ATC)¹⁹ and the results were discussed between the pharmaceutical professionals and doctors from the Hepatology Service at the Federal University of Sergipe.

Ethical Questions

The ethical and legal aspects were covered, since the study was conducted according to Resolution 196/96 of the Brazilian Health Commission²⁰. The project

was evaluated by the Ethics and Research Committee of the Federal University of Sergipe, and approved under no. CAAE - 4102.0.000.107-08.

RESULTS

A total of 67 patients were enrolled between January 2007 and July 2009. Of these, eight patients declined to participate in this work, and it was not possible to contact 13 other patients. The study sample included 46 patients, 18 (39.1%) women and 28 (60.9%) men, with a mean age of 53.5 years (SD=11.7), ranging between 24 and 72 years, with 20 (41.3%) being white, 24 (52.2%) mixed race, and 3 (6.5%) black.

The patients used 161 medications, with a mean of 3.39 (SD=2.3) medications each, ranging from 0-10. The medications most used, organized by anatomical grouping according to ATC classification, were for the treatment of disorders of the nervous system (34.2%), cardiovascular system (20.5%), and gastrointestinal tract and metabolic system (15.5%), totaling 85.7% of the medications used concomitantly in chronic viral hepatitis C treatment. As for the comorbidity, these disorders were observed in 23 (50%) patients, of which the most prevalent was systemic arterial hypertension with 39% (Table 1).

TABLE 1: History of disease of patients with chronic hepatitis C (n=46).

Patients who had comorbidity f (%)		23 (50)
Number of comorbidity- X (SD/Interval)		0,89 (1,32/0-7)
Comorbidity f (%) (n=41)	SAH ¹	16 (39,0)
	<i>Diabetes mellitus</i>	5 (12,2)
	Cirrosis	5 (12,2)
	Hypothyroidism	4 (9,8)
	Gastritis	2 (4,9)
	Hemophilia	1(2,4)
	Anemia	1(2,4)
	Thrombocytopenia	1(2,4)
	Depression	1(2,4)
	Others	5 (12,2)

f = frequency, % = percentage, X = Mean, SD = Standard deviation;

¹ SAH= Systemic arterial hypertension.

As regarding the genotype of HCV, 3 patients (6.5%) were carriers of genotype 3a and 43 patients (93.5%) were carriers of genotype 1; and of these, 30 (65.2%) were genotype 1b; 12 (26.1%) genotype 1a; and 1 patient (2.2%) did not have the subtype specified in their diagnosis. Regarding the treatment, 22 (47.8%) patients used peginterferon α 2a, and 24 (52.2%) used peginterferon α 2b. Of the 46 patients, 9 had been treated previously without success, of which 6 were recidivant to peginterferon, and 3 were nonresponders to conventional interferon treatment.

Regarding adverse reactions, 715 reactions were identified, while all patients reported at least one and showed a mean of 15.5 reactions (SD=6.6) for each patient, ranging from 4 to 32 (Figure 1). Most of the reactions found were categorized as influenza-like symptoms, with prevalence ranging from 65.2-84.8%.

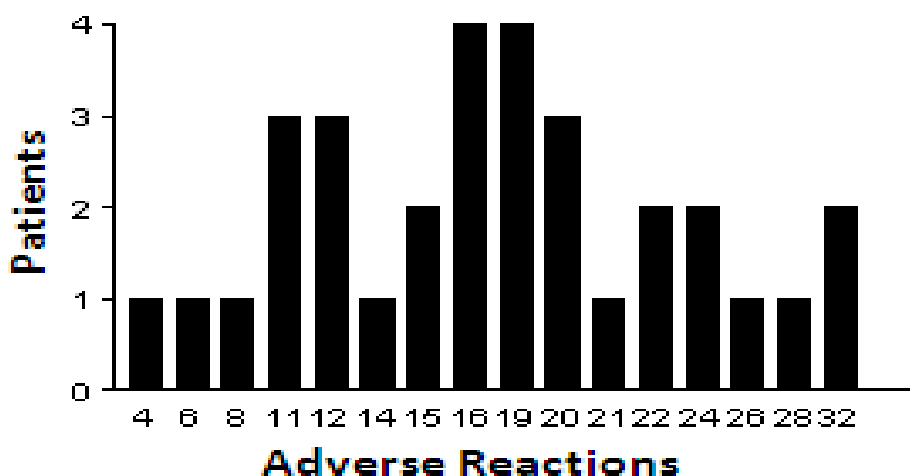


FIGURE 1- Distribution of the number of adverse reactions according to their frequency (n=715).

The most frequent adverse reactions were body pain (71.7%), irritability (73.9%), weight loss (80.4%), fever (82.6%), and fatigue (84.8%). Of the neuropsychiatric symptoms, depressive symptoms, sleep disturbances, and irritability were the most prevalent with 45.6%, 67.4%, and 73.9%, respectively. The most common abnormalities in laboratory tests were hematological changes, consisting of anemia (47.8%), neutropenia (34.8%), and thrombocytopenia (15.2%) (Table 2).

TABLE 2- Adverse Reactions of peginterferon and ribavirin (n=715).

Adverse Reactions	f(%)
Influenza-like symptoms	
Fever	38(82,6)
Headache	30(65,2)
Fatigue	39(84,8)
Body pain	33(71,7)
Disorders in general health	
Weight loss	37(80,4)
Sweating	4(8,7)
Paresthesia	5(10,9)
Dizziness	19(41,3)
Syncope	10(21,7)
Trembles	4(8,7)
Gastrointestinals symptoms	
Loss of appetite	20(43,5)
Nausea	15(32,6)
Vomit	10(21,7)
Diarrhea	16(34,8)
Constipation	7(15,2)
Epigastric pains	6 (13,0)
Intestinal distress	5 (10,9)
Flatulence	4(8,7)
Cutaneous disorders	
Dry skin	30(65,2)
Pruritus	21(45,6)
Hair loss	29(63,0)
Change in hair texture	29(63,0)
Softening of the nails	3(6,5)
Skin hyperpigmentation	2(4,3)
Lingual hyperpigmentation	1(2,2)
Pain/ inflammation at the injection site	17(37)
Neuropsychiatric symptoms	

Depressive symptoms	21(45,6)
Anxiety	23(50)
Irritability	34(73,9)
Emotional Lability	5(10,9)
Sleeping disorders	31 (67,4)
Difficulty in concentration	10(21,7)
Abnormalities in laboratory tests	
Thrombocytopenia	7(15,2)
Anemia	22(47,8)
Neutropenia	16(34,8)
Hypertriglyceridemia	3(6,5)
Thyroid disorders	
Hypothyroidism	5(10,9)
Hyperthyroidism	4 (8,7)
Cardiovascular Disorders	
Arrhythmia	2(4,3)
Palpitations	2(4,3)
Increased blood pressure	1(2,2)
Sexual disorders	
Menstrual disorders	2(4,3)
Decrease in libido	5(10,9)
Bleeding disorders	
Epistaxis	1(2,2)
Respiratory alterations	
Cough	1(2,2)
Dyspnea	3(6,5)
Neurosensory disorders	
Ocular burning	7(15,2)
Ocular pruritus	5(10,9)
Blurred vision	5(10,9)
Uveitis	1(2,2)
Ageusia	9(19,6)
Dysgeusia	15(32,7)

Dry mouth	24(52,2)
Hearing impairment	7(15,2)
Tinnitus	10 (21,7)

f = frequency, % = percentage

As for severity, most reactions (95.1%) were classified as mild, including the reactions that do not substantially affect the lives of patients such as dry skin (4.4%) and change in hair texture (4.3%). The moderate reactions (4.5%) most prevalent were reactions that altered the patient's daily tasks, such as fatigue (34.4%), depressive symptoms (28.1%), body pain (89.4%), and anemia (6.2%). The reactions classified as severe had a prevalence of 0.4%, with 3 reactions, and consisted of severe arrhythmia with atrial fibrillation, uveitis, and high fever that led to the hospitalization of the patient. In this study, no fatal reaction was observed (Table 3).

TABLE 3- Gravity of the adverse reactions related to peginterferon and ribavirin (n=715)

Gravity	f (%)
Mild	680(95,1)
Moderate	32(4,5)
Serious	3 (0,4)
Fatal	0 (0)
Total	715(100)

f = frequency, % = percentage

Adverse reactions resulted in 15 rearrangements in therapy for 9 patients (19.6%). Such rearrangements included a decrease in dosage of the HCV drugs (7), the temporary discontinuation of treatment (5), and permanent discontinuation (3) (Table 4). Anemia was the reaction that most led to the rearrangement of treatment, being related to four of the six dosage reductions of ribavirin. It was also one of the symptoms related to all the temporary interruptions of treatment, and of three permanent discontinuations, two were associated with anemia.

TABLE 4- Data of 9 patients related to therapeutic management of peginterferon and ribavirin due to adverse reactions.

Gender	Age	Genotypes	Adverse reaction	Dosage Reduction	Temporary discontinuation	With drawal
F	30	1b	Epigastric pains	Ribavirin ¹	No	No
F	65	1b	Anemia and Neutropenia	Ribavirin	Yes ²	No
M	56	1a	Body pain	Peginterferon α 2a	No	No
F	71	1b	Anemia and Neutropenia	Ribavirin	Yes ²	Yes
M	72	3a	Intense fatigue	No	No	Yes
M	60	1b	Anemia	Ribavirin	Yes ²	No
F ³	67	1b	Angina and anemia	No	Yes	Yes
F	57	1a	Epigastric pains	Ribavirin	No	No
F	68	1b	Anemia and hypothyroidism	Ribavirin	Yes	No

¹ For on patients's own, for just 1 day.

² Only ribavirin.

³ The patient before treatment already presented heart and hematological problems, but these problems were exacerbated with the hepatitis C's treatment.

Potential medication interactions were observed in 9 patients (19.6%). A total of 11 medication interactions were detected, with the most frequent interaction being between interferon α 2a and captopril (45.4%), classified in severity as a serious interaction, i.e. with the potential to threaten life and require immediate medical intervention (Table 5).

TABLE 5- Potential drug-drug interactions by Micromedex 2.0 (n=11)

Interactions	f (%)	Severity
Captopril and Interferon α 2a	5(45,4)	Severe
Acetaminophen and Phenytoin	1 (9,1)	Moderate
Furosemide and Propranolol	1 (9,1)	Moderate
Captopril/Hydrochlorothiazide and Prednisone	1 (9,1)	Moderate
Atenolol and Insulin	1 (9,1)	Moderate
Propafenone and Duloxetine	1 (9,1)	Severe
Levothyroxine and Metformin	1 (9,1)	Moderate

f = frequency, % = percentage

DISCUSSION

The treatment for chronic hepatitis C is marked by several adverse reactions, and therefore a better understanding about these unwanted side effects is needed to provide the basis for interventions that will minimize their impact on the patient's quality of life ²¹. In this work, besides making the review of medical records, interviews were conducted with the patients, because often the physician focuses on the analysis of additional tests and treatment efficacy, and does not always pay attention to the reports of adverse effects ²².

As regarding comorbidity, data from this study are similar to those observed by Gonçalves¹⁷, who reported a frequency of 30.6% for systemic arterial hypertension among the treated patients, and is the most prevalent comorbidity. This is due to the fact that hypertension is one of the most common diseases among Brazilians, with a prevalence ranging from 22.3-43.9%^{23,24,25}.

Virus genotyping can be considered the main predictor of response to treatment of hepatitis C. The results of this study show that HCV genotype 1 was the most frequent (93.5%) and these data corroborate a study by Perone *et al.* ²⁶ and Souza *et al.* ²⁷, where the prevalence of the genotype in question ranged from 78.4-85% among the patients. It is noteworthy that, according to the Clinical Protocol to Chronic Viral Hepatitis C Treatment, peginterferon is only distributed to patients if they have genotype 1¹⁴. Regarding treatment, peginterferon α 2a and α 2b were not considered separately, since recent studies show that both appear in comparative studies to be similarly tolerated, with few significant clinical differences ²⁸.

In relation to the number of adverse reactions reported in this study, all patients had at least one medication reaction, and these data are similar to those found in studies conducted by Fontanges *et al.*²⁹ and Mariño *et al.*³⁰, where 89.1% and 98% of patients, respectively, showed some reaction. The total number of reactions is high, especially when compared to the study by Bagheri *et al.* ¹⁰ in which 455 reactions were described for 50 patients, and the study by Mariño *et al.*³⁰, in which the mean of reactions observed per patient was only 5. However, it is important to emphasize the difficulty of identifying and quantifying adverse effects, because even the way questions are asked during the interview may influence the patient's response ³¹, besides that subjective adverse reactions may have been

overestimated or underestimated by the patient, thus influencing the results.

Influenza-like symptoms were also reported as a frequent occurrence in other studies, such as by Bagheri *et al.*¹⁰ who found a prevalence of 98%. However, in another study Fried *et al.*³² observed a prevalence of 42-54% for these reactions. As for neuropsychiatric reactions, Kraus *et al.*³³ describe them as common during therapy for chronic hepatitis C, and the data found by this study corroborate the findings of Zickmund *et al.*²¹, who reported that 38% of patients associated depressive feelings with the therapy. In regards to hematological changes, the results are in agreement with those obtained by Bagheri *et al.*¹⁰, who reported anemia to be the most prevalent, with 48%, although other studies have obtained lower prevalence, ranging from 22.0-33.9%.^{34,35}

As for reaction severity, the results obtained by McHutchison *et al.*³⁵ are higher than what was described by this study, reporting a prevalence of 3.9% of reactions considered severe. However, Fried³⁶ reports that arrhythmia is among the serious adverse reactions of low prevalence (<1%) associated to treatment with peginterferon and ribavirin, and this is consistent with the data of this study, in which arrhythmia was one of the severe reactions reported.

Medical literature reports that adverse reactions often require dose reduction and occasionally discontinuation of therapy. By the fact that most reactions are dose related, this strategy has been proven as a safe and effective way for reducing or minimizing the severity of the reactions, although detrimental to adherence and response to treatment³⁶.

In this study, permanent discontinuation of treatment had a low occurrence compared to other studies that show a prevalence ranging from 10-14%, but similar to that reported by recent studies that found a prevalence of 6%. Decrease in ribavirin or peginterferon dosage also had lower prevalence than that reported by other studies, where the reduction of dosage varies from 20-48%.^{9,10, 29, 30, 32}

In view of this, it is noted that most patients treated with peginterferon and ribavirin will experience some adverse reaction during therapy. However, most reactions can be monitored properly to at least minimize premature discontinuation of treatment due to the adverse reactions³⁶.

The existence of potential drug interactions represents another problem that must be treated with caution and responsibility by physicians and pharmacists³⁸. A

drug – drug -interaction occurs when one medication influences the action of another, increasing or decreasing its activity³⁹, and aspects as for severity, prevalence, and possible consequences are related to variables such as the clinical condition of the patient, and number and characteristics of the medications.

The interaction reported between interferon α 2a and captopril should be considered as important since systemic arterial hypertension was the most prevalent disorder, and captopril, the medication most used for these patients in treating this disease, is involved in a potential interaction with one drug of the study. Moreover, this interaction is classified as high severity and can even cause deterioration in the clinical status of patients who are already facing various debilitating adverse reactions.

Given this, it is worth emphasizing the role of pharmacists, who are qualified professionals for management the occurrence of the undesirable effects of this treatment, acting as part of the multidisciplinary team in care of the patient. Besides this, these professionals can identify and respond to potential opportunities for improving the use of medications, providing assistance with regard to adverse reactions, compliance with therapy, overall treatment objectives, and orienting about the rational use of medications, and thus enhancing the probability of treatment success³⁰.

CONCLUSION

From these results it was observed that the adverse reactions most common were fatigue, fever, weight loss, irritability, and body pain, and that the majority of reactions were classified as mild severity. In addition, due to the reactions, dose reduction and, occasionally, discontinuation of therapy were required to rearrange the therapy, measures possibly interfering in the quality of life of the patient or in treatment compliance, and which are also aggravated by the potential medication interactions.

Acknowledgements

We would like to thank the National Council of Technological and Scientific

Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPq/Brazil) and the Research Supporting Foundation of the State of Sergipe (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Sergipe/FAPITEC-SE) for their financial support.

REFERENCES

1. ALTER, M.J. Epidemiology of viral hepatitis C infection. **World J Gastroenterol**. v. 13, n.17, p. 2436-41, 2007.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Hepatites Virais: o Brasil está atento**. Brasília, DF, p. 24, 2003.
3. FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Hepatite Virais: Aspectos da Epidemiologia e da Prevenção. **Rev Bras Epidemiol**. v.7, n.4, p. 473-487, 2004.
4. BROWN R.S.; GAGLIO, P.J. Scope of worldwide hepatitis C problem. **Liver Transpl**. v.9, p.:S10-3, 2003.
5. HOOFNAGLE, J.H. The Course and Outcome of Hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement - Management of Hepatitis C 2002.
6. WONG, J.B., et al. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. **Am J Public Health**.v. 90, p. 1562-1569, 2000.
7. KIM, A.I.; SAAB, S. Treatment of Hepatitis C. **Am J Med**. v. 118, p. 808-815, 2005.
8. SHEPHERD, J., et al. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v.11, n. 11, 2007.
9. MANNS, M.P.; WEDEMEYER, H.; CORNBERG, M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. **Gut**. v.55, p. 1350-1359, 2006.
10. BAGHERI, H., et al. Follow-up of Adverse Drug Reactions from Peginterferon alfa-2b-Ribavirin Therapy. **Pharmacotherapy**. v. 24, n.11, p. 1546-1553, 2004.
11. STRAUSS , E.; TEIXEIRA, M.C.D. Quality of life in hepatitis C. **Liver International**. v.26, p. 755-765, 2006.
12. MULHALL, B.P.; YOUNOSSI, Z. Impact of adherence on the outcome of

- antiviral therapy for chronic hepatitis C. **J Clin Gastroenterol.** v. 39, n. 1, p. S23-S27, 2005.
13. SANDER, G.B., et al. Hepatite Viral Crônica C. Picon P.D., Beltrame A. (Eds). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas- Medicamentos Excepcionais. Porto Alegre: Palotti, 2002, 431-54.
 14. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dispõe sobre protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C. Portaria 34. 24-9-2007.
 15. CLASSEN, D.C., et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. **JAMA.** v. 266, p. 2847-51, 1991.
 16. 16 EBBESEN, J., et al. Drug- related deaths in a department of internal medicine. **Arch Intern Med.** v.161, p. 2317-23, 2001.
 17. GONÇALVES, C. B. T. **Comparação das Reações Adversas do Tratamento da Hepatite Crônica pelo Vírus C com Alfainterferona ou Alfapeginterferona Associadas à ribavirina.** 2009. Tese- (Mestrado)- Faculdade de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul. 2009.
 18. WORLD HEALTH ORGANIZATION/Uppsala Monitoring Centre/ (WHO/UMC), Guidelines for Setting up and Running a Pharmacovigilance Centre; 2000
 19. WORLD HEALTH ORGANIZATION-ATC. Anatomical Therapeutic Chemical Classification. 2010.
 20. BRASIL. Ministério Da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº. 196/96. Decreto Nº. 93.933 de janeiro de 1987: estabelece critérios sobre pesquisa envolvendo seres humanos. **Bioética.** v. 4, n. 2, p. 15-25, 1996.
 21. ZICKMUND, S.L., et al. Majority of patients with hepatitis C express physical, mental, and social difficulties with antiviral treatment. **Eur J Gastroenterol Hepatol.** v.18, n. 4, 2006.
 22. CARVALHO, M.F., et al. Monitoramento de reações adversas da interferona alfa no tratamento ambulatorial da hepatite C crônica. **Braz J Pharm Sci.** v. 37, n. 1, 2001.
 23. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol.** v. 82, p. 7-22, 2004.

24. GUS, I., et al. Prevalence, Awareness, and Control of Systemic Arterial Hypertension in the State of Rio Grande do Sul. **Arq Bras Cardiol.** v. 83, n. 5, p. 429-33, 2004.
25. MATOS, A.C.; LADEIA, A. M. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in a Rural Community in the Brazilian State of Bahia. **Arq Bras Cardiol.** v. 81, n. 3, p. 297-302, 2003.
26. PERONE, C., et al. Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG. **Rev Soc Bras Med Tro.** v. 41, n. 3 p. 238-242, 2008.
27. SOUZA, K.P., et al. Hepatitis B and C in the Hemodialysis Unit of Tocantins, Brazil: Serological and Molecular Profiles. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* v. 98, p. 599-603, 2003.
28. FOSTER, G.R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b. [Drugs.](#) v.70, n.2, p.147-65, 2010.
29. 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. **Gastroenterol Clin Biol.** v. 31, p. 566-572, 2007.
30. MARIÑO, E.L., et al. Pharmacist Intervention in Treatment of Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. **J Manag Care Pharm.** v. 15, n. 2, p. 147-150, 2009.
31. ZANINI, A. C.; PAULO, L. G. Reações Adversas Medicamentosas. In: PAULO, L. G., ZANINI, A. C., eds. *Compliance-sobre o encontro paciente-médico.* São Roque: Ipex Editora, 1997. Cap.6, p.91-114.
32. FRIED, M.W., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med.** v.347, p.975-982, 2002.
33. KRAUS, M.R., et al. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. **World J Gastroenterol.** v.11, n.12, p.1769-1774, 2005.
34. RODRIGUEZ-TORRES, M., et al. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Latino and Non-Latino Whites with Hepatitis C. **N Engl J Med.** v.360, p. 257-67, 2009.

35. McHUTCHISON, J.G., et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. **N Engl J Med.** v. 361, p. 6, 2009.
36. FRIED, M.W. Side Effects of Therapy of Hepatitis C and Their Management. **Hepatology.** v. 36, p. S237-S244, 2002.
37. 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, p. 958-965, 2001.
38. CAHILL, J.A. Responsibilities of physicians and pharmacists in preventing drug interactions. **JAMA.**, v.287, n.6, p. 586-587, 2002.
39. EGGER, S.S.; DREWE, J.; SCHLIENGER, R.G. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. **Eur J Clin Pharmacol.** v. 58, n.11, p. 773-8, 2003.

5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados encontrados, registrou-se que várias reações adversas estão presentes no tratamento da hepatite C viral, dentre as mais prevalentes estão a astenia, febre, perda de peso, irritabilidade e dor no corpo, e sendo em sua maioria de gravidade leve. Contudo, a redução da dose e ocasionalmente, a descontinuação da terapia se faz necessária em virtude das reações adversas e/ou interações medicamentosas, que podem interferir na qualidade de vida dos pacientes, assim como no cumprimento do tratamento. Por outro lado, a farmacovigilância é uma ferramenta de grande valor no acompanhamento e na melhoria das terapias medicamentosas, principalmente no que concerne à melhoria do tratamento quanto à redução de eventos adversos.

REFERÊNCIAS

- ACRAS, R. N. et al. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. **Arq. Gastroenterol.** [online]. 2004, vol. 41, n. 1, pp. 3-9.
- ALMEIDA, C. M. O. de; GALVAO, M. L. S.; FERREIRA, P. L. C. and BRAGA, W. S. Interferon-induced parkinsonism in a patient with chronic hepatitis C. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** [online]. 2009, vol. 67, n. 3a, pp. 715-716. ISSN 0004-282X.
- ALTER, M. J. Epidemiology of viral hepatitis C infection. **World J Gastroenterol.** v. 13, n. 17, p. 2436-41, 2007.
- ALVAREZ-REQUEJO, A. et al. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. **Eur J of Clin Pharmacol**, v. 54, n. 6, p. 483-488, 1998.
- ALVES, J.G.; COELHO, H.S.M.; MELLO, C.E.B.; SOARES, J.A.S. **Hepatitis**, Sociedade de Gastroenterologia do Rio de Janeiro, Livraria Rubio, 2001.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa cancela registro do antiinflamatório Prexige. Jul. 2008 Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2008/220708_1.htm Acesso em: 12 mar.2009.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Unidade de Farmacovigilância, 2005. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia>. Acesso em: 12 mar.2009.
- ARRAIS, P. S. D. O uso irracional de medicamentos e a Farmacovigilância no Brasil. **Cad de S Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 15, p. 1478-1479, 2002.
- ÁVILA, Marcos Pereira de et al. Retinopatia em paciente portador de hepatite C tratado com interferon peguilado e ribavirina: relato de caso. **Arq. Bras. Oftalmol.** [online]. 2006, vol. 69, n. 2, pp. 255-259. ISSN 0004-2749.
- BAILON, P.; PALLERONI, A.; SCHAFFER, C. A. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon for the treatment of hepatitis C. **Bobonjug Chem.** v. 40, p. 539-551, 2001.
- BATES, D. W. et al. **The cost of adverse drug events in hospitalized patients.**

JAMA, Chicago, v. 277, n. 4, p. 307-311, 1997.

BÉNICHOU, C. **Guia Prático de Farmacovigilância**. 2. ed. São Paulo: Andrei, 1999.

BITTENCOURT, P. L.; SILVA, R. C. S. M. A. da; PESSOA, M. G. and MARRONI, C. A. Resultado do inquérito nacional sobre condutas no acompanhamento e no tratamento da recorrência da hepatite C em portadores de vírus C submetidos a transplante de fígado. **Arq. Gastroenterol.** [online]. 2007, vol. 44, n. 1, pp. 78-84. ISSN 0004-2803.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de aconselhamento em hepatites virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005-a. 52p. –(Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 85-334-1201-0

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Ministério da Saúde, 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais : o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005-b. 40 p. – (Série B. Textos Básicos de Saúde). ISBN 85-334-1202-9

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. <http://www.redebrasilatual.com.br/temas/saude/2010/07/ministerio-da-saude-divulga-dados-sobre-hepatites>. Ministério da Saúde, 2010.

CARVALHO, M. F., et al. Monitoramento de reações adversas da interferona alfa no tratamento ambulatorial da hepatite C crônica. **Braz J of Pharm Sci.** v. 37, n. 1, 2001.

CHUTAPUTTI, A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. **J Gastroenterol Hepatol.** v. 15, p. E156-E163, 2000.

CLASSEN, D. C., et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. **JAMA.** v. 266, p. 2847-51, 1991.

EBBESSEN, J., et al. Drug- related deaths in a department of internal medicine. **Arch Intern Med.** v. 161, p. 2317-23, 2001.

FERREIRA, C. T. ; da SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev. Bras. Epidemiol.** V. 7, n 4, 2004: 473-87.

FONSECA, J. C. F. da. Histórico das hepatites virais. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** [online]. 2010, vol.43, n.3, pp. 322-330. ISSN 0037-8682.

FRIED, M. W. Side Effects of Therapy of Hepatitis C and Their Management. **Hepatology.** v. 36, p. S237-S244, 2002.

GLUE, P.; ROUZIER-PANIS, R.; RAFFANEL, C. A dose range study of peylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. **Hepatology.** v. 32, n. 3, p. 647-653, 2000.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Americal J of Hosp Pharm,** v. 47, p. 533-543, 1990.

HOOFNAGLE, J. H. The Course and Outcome of Hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement - Management of Hepatitis C, 2002.

IMBS, J. L; WELSCH, M. Clinical assessment of drug safety. **Ann. Pharm.** Fr. 65, n. 5, p. 298-302, 2007.

INMAN, B., 1993. 30 years in postmarketing surveillance. A personal perspective. **Pharma and D Safety**, 2: 39-258.

JOHNSON, J. A.; BOOTMAN, J. L. Drug-related morbidity and mortality: a cost of illness model. **Archives of Int Med.** Chicago, v. 155, p. 1949-1956, out. 1995.

JUNG, L. S. et al. Ocular changes due to systemic alpha-interferon therapy for hepatitis C. **Arq. Bras. Oftalmol.** [online]. 2004, vol. 67, n. 6, pp. 917-920. ISSN 0004-2749.

LAMARQUE, V; PLÉTAN, Y. The pharmaceutical industry and the adverse effects of drugs. **Ann. Pharm.** Fr. v. 65, n. 5, p. 308-314, 2007.

LAPORTE, J. R & CARNÉ, X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. In: LAPORTE, J.R & TOGNONI, G. (Org.). **Principios de Epidemiologia del Medicamento.** Barcelona: Masson-Salvat, 1993, p. 111-130.

LAVANCHY, D. 2009. WHO. The Global Burden of Hepatitis C. *Liver International*, 29(s1): 74-81.

LEE, W. M. Hepatitis B virus infection. **New Engl J Med.** v. 337, p.1733-45, 1997.

LISBOA-NETO, G. **Influência da Infecção Progredida Pelo Vírus da Hepatite B em Portadores de Hepatite C Crônica: Análise Histórica.** Dissertação. FMUSP,

São Paulo, 2009. 172p.

MAIA, Marta. A identidade do doente com hepatite C crônica. **Arq Med**, maio 2006, vol. 20, no. 3, p.71-74. ISSN 0871-3413.

MARIN, N. et al. (Orgs.) Assistência Farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: **OPAS/OMS**, 2003. 336p.

MARTINS JR.; ELSON, V. and GABURRI, A. K.. Celiac disease onset after pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. **Arq. Gastroenterol.** [online]. 2004, vol.41, n.2, pp. 132-133. ISSN 0004-2803.

MEHTA, S.H.; BRANCATI, F.L.; SULKOWSKI, M.S.; STRATHDEE, S.A.; SZKLO, M.; THOMAS, D.L. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. **Ann Intern Med.** 2000; v 133: p. 592-9.

MIZOI, Y., KANEKO, H., OHARAZAWA, A., KUROIWA, H. Parkinsonism in a patient receiving interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. **Rinsho Shinkeigaku** 1997;37:54-56.

MOURÃO, L. C. S., et al. Caracterização da hepatite C em pacientes assistidos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação em caráter excepcional. **Rev Bras Farm.** v. 89, n.3, p. 226-229, 2008.

NARCISO-SCHIAVON, J. L. et al. Gender influence on treatment of chronic hepatitis C genotype 1. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** [online]. 2010, vol. 43, n. 3, pp. 217-223. ISSN 0037-8682.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH-NIH. Chronic hepatitis C: Current Disease Management. 2006.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH-NIH. Consensus development conference statement: Management oh hepatitis C. 2002.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.

ONDER, G., LANDI, F., CESARI, M., et al. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from italian Group of

- pharmacoepidemiology in the Elderly. **Eur J Clin Pharmacol** 2003; 59(2): 157-62.
- OPAS - Organização Panamericana de Saúde. Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância. Brasília: OPAS, 2002.
- PARISE, E. R. and OLIVEIRA, A. C. de. Importância da resitência insulínica na hepatite C crônica. **Arq. Gastroenterol.** [online]. 2007, vol. 44, n. 2, pp. 178-184. ISSN 0004-2803.
- PASSARELLI, M.C.G.; JACOB-FILHO W.; FIGUERAS, A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. **Drugs Aging.** 2005; 22(9): 767-77.
- QUARANTINI, L. C. et al. Bipolar patients treated for hepatitis C with interferon alpha. **Rev. Bras. Psiquiatr.** [online]. 2009, vol. 31, n. 1, pp. 80-81.
- ROZENFELD, S. 1998. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad de S Pública**, Rio de Janeiro. 14(2): 237-263, abr-jun.
- SHEHAB, T. M. Hepatitis C: an emerging epidemic. **Clinics in fam pract.** v. 6, n. 3, p. 589-605, 2004.
- SHEPHERD, J., et al. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v.11, n. 11, 2007.
- SHEPHERD, J.; WAUGH, N.; HEWITSON, P. **Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review.** Health Technol Assess. v. 4, n. 33, 2000.
- SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. **Diseases of the liver and biliary system**, 10. ed, Londres: Blackwell Science, 1997.
- SIMMONDS, P., SMITH, D. B., McOMISH, F., YAP, P. L., KOLBERG, J., URDEA, M. & HOLMES, E. C. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. **Journal of General Virology**, 75, 1053-1061, 1994.
- STENVER, D.I. Pharmacovigilance; What to do if you see an adverse reaction and the consequences. **European Journal of Radiology**, v.66, n.2, p.184-186, 2008.
- STRAUSS, E. Hepatite C. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** [online]. 2001, vol. 34, n. 1, pp. 69-82. ISSN 0037-8682.
- SY, T.; JAMAL, M. M. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. **Int J**

Med Sci. v. 3, n. 2, p. 41-46, 2006.

TOGNONI, G. & LAPORTE, J. R., 1989. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: **Epidemiologia do Medicamento: Princípios Gerais** (J. R. Laporte, G. Tognoni & S. Rozenfeld, orgs.), pp.43-56, São Paulo: Hucitec/Rio de Janeiro: Abrasco.

United States of American. Center for Disease Control and Prevention. 2010. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2008Surveillance/Table1c.htm>

WALDMAN, E. A., 1991. **Vigilância Epidemiológica como Prática em Saúde Pública**. Tese de Doutorado. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.

WALLER, R. C.; COULSON, R.; WOOD, S. M. Regulation pharmacovigilance in the United Kingdom: Current principles and practice. **Pharmacoepi Dru Saf.** v. 5, p. 363-375, 1996.

WHO - World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products. Technical Report. Series, Geneva, 2000.

WHO (World Health Organization), 1997-a. National Pharmacovigilance Systems – Country Profiles and Overview. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre.

WHO (World Health Organization), 1997-b. A Network for Safety. Pursuing the Optimal Balance of Risk to Benefit for Medicinal Drugs Worldwide. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre.

WIHOLM, B. E.; OLSSON, S.; MOORE, N.; WOOD, S., 1994. Spontaneous reporting systems outside the United States. In: **Pharmacoepidemiology** (B. L. Strom, ed.), pp. 139-155. Chichester: Strom.

WILLS, R. J. Clinical pharmacokinetics of interferons. **Clin Pharmacokinet**, v. 19, p. 390-399, 1990.

ZANINI, A. C. and CARVALHO, M. F. Definições, Conceitos e Aspectos Operacionais Utilizados em Farmacovigilância. **Rev Bras de C Farmacêuticas**. [online]. v. 37, n. 3, p. 215-224, 2001.

ZARIFE, M. A. S. ; SILVA, L. K. ; SILVA, M. B. S. ; LOPES, G. B. ; BARRETO, M. ; TEIXEIRA, G. ; DOURADO, I. ; REIS, M. G. dos. Prevalence of hepatitis C virus infection in north-eastern Brazil: a population-based study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 100, p.663-668, 2006.

ANEXOS A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR
Rua Cláudio Batista S/N –prédio CCBS/HU - Bairro Sanatório
CEP: 49060-100 Aracaju -SE – Fone: (79) 2105-1805
E-mail: cephu@ufs.br

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa “**FARMACOVIGILÂNCIA NA TERAPIA COM ALFAPEGINTERFERONA 2b EM HEPATITE NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFS**”, Nº CAAE – 0041.0.107.000 – 09, sob a orientação de **Dr. Lucindo José Quintans Júnior**, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe - CEP/UFS.

Aracaju, 22 de junho de 2009.

Prof. Dra. Rosana Cipolotti
Vice-Coordenadora do CEP/UFS

ANEXO B

International Journal of Clinical Pharmacy

(Formerly: Pharmacy World & Science)

Instructions for authors

Scope of the journal

The aim of International Journal of Clinical Pharmacy is to provide a medium for the publication of articles on clinical pharmacy and related practice-oriented subjects in the pharmaceutical sciences. The scope of the journal is clinical pharmacy, its research and its application in e.g., pharmaceutical care. The editors therefore welcome contributions on the above-mentioned topics and especially on the following:

- Pharmacotherapy
- Clinical pharmacy
- Pharmacoepidemiology
- Drug utilisation
- Pharmacoeconomics
- Pharmaceutical care
- Drug Information
- Health Service Research in Europe
- Medication management
- Other clinical aspects of pharmacy

The journal welcomes papers in the following categories: Review articles, Research articles, Case reports, Short research reports, Commentaries, and Letters to the

Editor. All submissions (including Commentaries and, if necessary, Letters) will be peer-reviewed by experts.

Manuscript submission

International Journal of Clinical Pharmacy has a fully web-enabled manuscript submission and review system. This system offers authors the option of tracking in real time the review process of their manuscripts. The online manuscript and review system offers easy and straightforward log-in and submission procedures. It supports a wide range of submission file formats, including Word, WordPerfect, RTF, TXT and LaTeX for article text and TIFF, EPS, PS, GIF, JPEG and PPT for figures. PDF manuscripts cannot be accepted.

Manuscripts should be submitted to:

www.editorialmanager.com/PHAR

NOTE: It is NOT necessary to submit the manuscript also as printout + disk. In case you encounter any difficulties while submitting your manuscript online, please get in touch with the responsible Editorial Assistant by clicking on 'CONTACT US' from the toolbar.

Electronic figures

Electronic versions of your figures must be supplied. For vector graphics, EPS is the preferred format. For bitmapped graphics, TIFF is the preferred format. The following resolutions are optimal: line figures - 600-1200 dpi; photographs - 300 dpi; screen dumps - leave as is. Colour figures can be submitted in the RGB colour system. Font-related problems can be avoided by using standard fonts such as Times Roman, Courier, and Helvetica.

Cover letter & Submission statement

Please describe the article type of your submission (see 'Article types' below) and the reason why International Journal of Clinical Pharmacy should publish your article in your cover letter. This letter should also contain a submission statement with a sentence that the paper has not been submitted elsewhere in similar form, and should state that all authors have contributed significantly to the publication. There should also be a statement concerning the fact that all authors are aware of the submission and agree with it.

Additionally we expect all authors' details in the cover letter, as well as the number of words of the article, of the abstract, and of the references. Please do not insert these details in the manuscript itself.

Impact statements

Please submit, with the abstract, 2-5 bulleted statements on the impact of the research findings on daily pharmacy or clinical practice. Note that this is not the same as abbreviated conclusions. Attach these statements to the abstract of your paper.

Language

We appreciate any efforts that you make to ensure that the language is corrected before submission. This will greatly improve the legibility of your paper if English is not your first language and improve the chances of the manuscript being accepted by the reviewers.

- www.editorialmanager.com/PHAR

What happens after submission?

You will receive an acknowledgement of receipt of the submission. The paper will be checked for adherence to the instructions and the editorial policy of the journal. If approved, the submission will be sent to reviewers. The review procedure should be finished in approx. 6 weeks, but may sometimes take up to 3 months. You will then receive information about acceptance, needed revisions or rejection of your submission. Unless otherwise stated in the covering letter, the corresponding author will be regarded as the author for correspondence and proofs. You can follow the progress of the reviewing process on line in Editorial Manager.

If your paper is accepted, you will receive an edited version electronically for proofreading. The authors are responsible for checking and correcting the proofs. The main author will receive 25 offprints free of charge of the article within 8 weeks after its publication. More offprints can be ordered, at additional costs, when returning the proofs to the publisher. Consent to publish forms should be signed by the corresponding author and returned to Springer prior to publication. The copyright will be established in the name of Springer.

Manuscript presentation

The journal's language is English. British English is preferred but American English spelling and terminology may be used. Either one should be followed consistently throughout the article. Manuscripts should preferably be prepared for A4 paper. Please double-space all material, including notes and references. Quotations of more than 40 words should be set off clearly, by indenting the left-hand margin. Use double quotation marks for direct quotations and single quotation marks for quotations within quotations and for words or phrases used in a special sense. Number the pages consecutively.

Please note that you should not name authors or affiliations in the main body of your article.

Title

The title of your manuscript should not be longer than 120 characters.

Abstract & keywords

When submitting in Editorial Manager, you are requested to enter the authors (with their first name) and their affiliations, the abstract, and the key words of your publication separately. Therefore there is no need to include abstract, nor keywords in the manuscript. Author names should not appear in the manuscript.

Authors

International Journal of Clinical Pharmacy allows for a maximum of eight authors.

Impact statements

Please submit, with the abstract, 2-5 bulleted statements on the impact of the research findings on practice.

Article types & requirements

Reviews

Review articles should not exceed 3000 words, excluding abstract and references. Reviews should be structured as follows: Introduction, Aim of the review, Method, Results, Discussion and Conclusion. Please provide a structured abstract of max. 350 words with the headings: Aim of the Review, Method, Results, and Conclusion.

Research articles

Research articles should not exceed 3000 words, excluding tables, figures, abstract,

or references. Research articles should be structured as follows: Introduction, Aim of the study, Method, Results, Discussion, and Conclusion. Please provide a structured abstract of max. 350 words with the headings: Objective (of the study), Setting, Method, Main outcome measure, Results, Conclusion. Articles describing qualitative research may be 4000 words in length.

Short research reports

Short research reports give the preliminary or limited results of original research. Short research reports should not exceed 1500 words, excluding abstract and a maximum of 10 references. They may only contain 2 tables or figures, and should be structured like a research article. Please provide a structured abstract of max. 200 words with the headings: Objective, Method, Results, Conclusion.

Case reports

Case reports should not exceed 1500 words excluding abstract, but including a maximum of 10 references, and may only contain 1 table or figure. Case reports should be structured as follows: Introduction, Case description, Discussion, Conclusion. Please provide a structured abstract of max. 150 words with the headings: Case (description) and Conclusion.

Commentaries

Commentaries should not exceed 2000 words, including a maximum of 20 references. They may only contain 2 tables or figures. An unstructured abstract of max. 150 words is required.

Letters

Letters should not exceed 1000 words, including a maximum of 5 references. Letters may contain a maximum of 1 table or figure. No abstract required.

Abbreviations

Abbreviations should be explained upon first occurrence. Do not use abbreviations in the abstract.

Symbols and units

Please use the recommended SI units.

Section headings

First-, second-, third-, and fourth-order headings should be clearly distinguishable

but not numbered.

Appendices

Supplementary material (like the questionnaire used or very large tables) should be collected in an Appendix and placed after the Reference section.

Notes

Please use footnotes sparingly. Footnotes should be indicated by means of superscript marks (*, #, \$) in the text and listed at the bottom of the appropriate page.

Acknowledgements

Acknowledgements should be placed in a separate section after the conclusion. If external funding has been obtained for the study, then this should be mentioned under a separate header 'Funding', after the acknowledgements.

Conflict of interests

Conflicts of interest (also if none) should be stated in a separate section before the References.

References

In the text, a reference is identified by means of a superscript number that should be placed at the end of a sentence before the punctuation. Please use cross-referencing if the same reference is used more than once.

References to books, journal articles, articles in collections and conference or workshop proceedings, and technical reports should be listed at the end of the article in numbered order according to the Vancouver style (abbreviations of journal names according to Index Medicus). Articles in preparation or articles submitted for publication, unpublished observations, personal communications, etc. should not be included in the reference list but should only be mentioned in the article text (e.g., T. Moore, personal communication). Use a maximum of 6 names (authors, editors) plus 'et al.'.

For the Vancouver format see: International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and editing for biomedical publication [document on the Internet]. ICMJE; 2003 [updated 2004 Oct; cited 2005 Apr 14]. Available from: <http://www.icmje.org/>.

Figures

All photographs, graphs and diagrams should be referred to as a 'Figure' and they should be numbered consecutively (1, 2, etc.). Multi-part figures ought to be labelled

with lower case letters (a, b, etc.). Please insert keys and scale bars directly in the figures. Relatively small text and great variation in text sizes within figures should be avoided as figures are often reduced in size. Figures may be sized to fit approximately within the column(s) of the journal. Provide a detailed legend (without abbreviations) to each figure, refer to the figure in the text and note its approximate location as 'Insert Fig... here' in the text. Please place the figures and legends in the manuscript on a new page after the references.

Tables

Each table should be numbered consecutively (1, 2, etc.). In tables, footnotes are preferable to long explanatory material in either the heading or body of the table. Such explanatory footnotes, identified by superscript letters, should be placed immediately below the table. Please provide a caption (without abbreviations) to each table, refer to the table in the text and note its approximate location as 'Insert Table... here' in the text. Finally, please place the tables after the figures at the end of the manuscript.

Page charges and colour figures

No page charges are levied on authors or their institutions except for colour pages. The author will be contacted regarding costs and invoicing if the manuscript includes colour figures.

Copyright

Authors will be asked, upon acceptance of an article, to transfer copyright of the article to the Publisher. This will ensure the widest possible dissemination of information under copyright laws.

Permissions

It is the responsibility of the author to obtain written permission for a quotation from unpublished material, or for all quotations in excess of 250 words in one extract or 500 words in total from any work still in copyright, and for the reprinting of figures, tables or poems from unpublished or copyrighted material.

Springer Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a

subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular 'subscription-based' article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink. To publish via Springer Open Choice, upon acceptance please visit www.springer.com/openchoice to complete the relevant order form and provide the required payment information. Payment must be received in full before publication or articles will be published as regular subscription-model articles. We regret that Springer Open Choice cannot be offered for published articles.

Additional information

Additional information can be obtained from:

Peter Butler

International Journal of Clinical Pharmacy

Springer SBM

Office Number: 07E22a

PO Box 17

3300 AA Dordrecht

The Netherlands

Email: peter.butler@springer.com

PHAR: www.springer.com/11096

Tel: +31(0)78 657-6312

Fax: +31(0)78 657-6388