

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Atenção farmacêutica em equipe multiprofissional
como contribuição à farmacovigilância: monitoramento de
reações adversas à alfainterferona na hepatite C crônica**

Maria Fernanda Carvalho

**Tese para obtenção do grau de
DOUTOR**

Orientador:

Prof. Dr. Antonio Carlos Zanini

Co-Orientador:

Prof. Dr. Antonio Alci Barone

São Paulo
2003

17760

DEDALUS - Acervo - CQ



30100005738

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Carvalho, Maria Fernanda

C331a Atenção farmacêutica em equipe multiprofissional como contribuição à farmacovigilância: monitoramento de reações adversas à alfainterferona na hepatite C crônica / Maria Fernanda Carvalho. -- São Paulo, 2003.
157p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.

Orientador: Zanini, Antonio Carlos

Co-orientador: Barone, Antônio Alci

1. Medicamento : Utilização : Aspectos econômico e social
2. Hepatite : Epidemia : Saúde pública I. T. II. Zanini, Antonio Carlos, orientador III. Barone, Antônio Alci, co-orientador.

615.2-3 CDD

Maria Fernanda Carvalho

**Atenção farmacêutica em equipe multiprofissional
como contribuição à farmacovigilância: monitoramento de
reações adversas à alfainterferona na hepatite C crônica**

**Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor**

**Prof. Dr. Antonio Carlos Zanini
orientador/presidente**

**Prof. Dr. Seizi Oga
1º examinador**

**Prof. Dr. Júlio Croce
2º examinador**

**Profa. Dra. Silvia Regina Secoli
3º examinador**

**Profa. Dra. Valentina Porta
4º examinador**

São Paulo, 29 de outubro de 2003.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos farmacêuticos que compartilham dos ideais de atenção farmacêutica e lutam para a sua realização, com dignidade e respeito ao paciente.

Agradecimentos

Aos meus pais Gualter e Wanda, pelo amor, dedicação e apoio em todos os momentos de minha vida.

Às minhas tias Ana Therezinha e Elda, incansáveis companheiras de minha trajetória pessoal.

Aos meus filhos, Pedro Henrique e Bruno, motivação de meus esforços, pela paciência e compreensão de minha ausência.

Aos professores e orientadores Dr. Antonio Carlos Zanini e Dr. Antonio Alci Barone, que ampliaram a minha visão e consciência profissional, mostrando que trabalho, dedicação e sonho caminham juntos.

Ao Dr. Evaldo Stanislaw Affonso de Araújo, do ambulatório de Moléstias Infecciosas, pelo apoio e cooperação.

Ao professor Dr. José Luiz Pires Camacho, do departamento de Engenharia Química da Escola Politécnica da USP, pela orientação e apoio.

Ao Dr. Eduardo Emmanuel, pela inestimável ajuda no campo da informática.

Aos meus professores de pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Saúde Pública e Faculdade de Medicina da USP, pela dedicação ao ensino.

Aos colegas de pós-graduação, pela amizade, apoio e convivência.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Elizabeth Claro de Souza Paiva, Benedita Espírito Santo Oliveira, Elaine Midori Ychico e Jorge de Lima.

Às funcionárias da Biblioteca do Conjunto das Químicas da USP e da Faculdade de Medicina da USP.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, colaboraram para que este trabalho pudesse ter sido concretizado.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 Farmacovigilância e atenção farmacêutica	6
2.1.1 Farmacovigilância: histórico e conceitos	6
2.1.2 Reações adversas: obtenção e análise de informações	14
2.1.3 Atenção farmacêutica: histórico e conceitos	22
2.1.4 Adesão	25
2.1.5 Acordo colaborativo	28
2.1.6 Integração da atenção farmacêutica com a farmacovigilância	31
2.2 Hepatite C	31
2.3 Alfainterferonas	39
2.3.1 Aspectos gerais	39
2.3.2 Reações adversas	42
3. OBJETIVOS DA PESQUISA	48
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	50
4.1 Tipo de pesquisa	51
4.2 Local	51
4.3 População	51
4.4 Casuística	53
4.5 Tratamento - esquema terapêutico	53
4.6 Coleta de dados	54

	Página
4.7 Aspectos éticos	58
4.8 Análise de resultados	59
5. RESULTADOS	63
5.1 Descrição da casuística	64
5.2 Eventos adversos ocorridos até 72 horas após a primeira administração da alfainterferona	68
5.3 Evolução dos eventos adversos - avaliação trimestral	70
5.4 Eventos adversos durante todo o tratamento	98
6. DISCUSSÃO	112
6.1 Atenção farmacêutica	113
6.1.1 Acordo colaborativo	113
6.1.2 Monitoramento farmacoterapêutico	115
6.1.3 Atenção farmacêutica e adesão	118
6.2 Causalidade entre eventos adversos e alfainterferona	119
6.3 Reações adversas à alfainterferona	121
7. CONCLUSÕES	128
8. ANEXOS	131
8.1 Anexo 1 - Relato espontâneo	132
8.2 Anexo 2 - Questionário	133
8.3 Anexo 3 - Termo de consentimento	134
8.4 Anexo 4 - Aprovação da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	136
8.5 Anexo 5 - Aprovação da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP	137
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estrutura do banco de dados relacional desenvolvido para avaliação de resultados de monitoramento de efeitos adversos da alfainterferona.	61
Figura 2. Tela utilizada para digitação das respostas obtidas na entrevista com auxílio do questionário dirigido à efeitos adversos da alfainterferona.	62
Figura 3. Distribuição mensal das entrevistas dos grupos A e B antes, durante e após o tratamento com alfainterferona.	65
Figura 4. Distribuição das entrevistas segundo grupos A e B antes, durante (por trimestre) e póstratamento com alfainterferona.....	67
Figura 5. Incidência de relatos de dor de cabeça em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	71
Figura 6. Incidência de relatos de dores no corpo em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	72
Figura 7. Incidência de relatos de cólicas em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	73
Figura 8. Incidência de relatos de cansaço em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	74
Figura 9. Incidência de relatos de taquicardia em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	75
Figura 10. Incidência de relatos de câimbras em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	76

Figura 11.	Incidência de relatos de sudorese em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	77
Figura 12.	Incidência de relatos de calafrios em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	78
Figura 13.	Incidência de relatos de febre em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	79
Figura 14.	Incidência de relatos de boca seca em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	80
Figura 15.	Incidência de relatos de náuseas em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	81
Figura 16.	Incidência de relatos de vômitos em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	82
Figura 17.	Incidência de relatos de diarréia em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	83
Figura 18.	Incidência de relatos de alteração de apetite em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	84
Figura 19.	Incidência de relatos de alteração de peso em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	85

Figura 20.	Incidência de relatos de manchas na pele em 23 pacientes em 23 pacientes medicados com interferon alfa durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	86
Figura 21.	Incidência de relatos de coceira em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	87
Figura 22.	Incidência de relatos de inchaços em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	88
Figura 23.	Incidência de relatos de corrimento nasal em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	89
Figura 24.	Incidência de relatos de visão turva em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	90
Figura 25.	Incidência de relatos de desânimo em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	91
Figura 26.	Incidência de relatos de irritabilidade em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	92
Figura 27.	Incidência de relatos de alterações de sono em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	93
Figura 28.	Incidência de relatos de pele seca em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	94

Figura 29.	Incidência de relatos de queda de cabelos em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	95
Figura 30.	Incidência de relatos de reações locais em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.	96
Figura 31.	Incidência de relatos de dores (dor de cabeça, dores no corpo e cólicas) em 23 pacientes com hepatite C crônica antes, durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	101
Figura 32.	Ocorrência de relatos de dores (dor de cabeça, dores no corpo e cólicas) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	101
Figura 33.	Incidência de relatos de sintomas sugestivos de alteração do estado geral (cansaço, taquicardia, sudorese, câimbras, calafrios e febre) em 23 pacientes com hepatite C crônica antes, durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	102
Figura 34.	Ocorrência de relatos de sintomas sugestivos de alteração do estado geral (cansaço, taquicardia, sudorese, câimbras, calafrios e febre) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	102
Figura 35.	Incidência de relatos de alterações ligadas ao aparelho digestivo (boca seca, alteração de apetite, náuseas, vômitos, diarreia e alteração de peso) em 23 pacientes com hepatite C crônica antes, durante e após o uso da alfainterferona durante um ano. ..	103
Figura 36.	Ocorrência de relatos de alterações ligadas ao aparelho digestivo (boca seca, alteração de apetite, náuseas, vômitos, diarreia e alteração de peso) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	103
Figura 37.	Incidência de relatos sugestivos de alergia (manchas na pele, coceira, inchaços, corrimento nasal) em 23 pacientes com hepatite C crônica antes, durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	104

Figura 38.	Ocorrência de relatos sugestivos de alergia (manchas na pele, coceira, inchaços, corrimento nasal) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	104
Figura 39.	Incidência de relatos sugestivos de alterações neuropsicológicas (visão turva, alteração do sono, desânimo, irritabilidade) em 23 pacientes com hepatite C crônica antes, durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	105
Figura 40.	Ocorrência de relatos sugestivos de alterações neuropsicológicas (visão turva, alteração do sono, desânimo, irritabilidade) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	105
Figura 41.	Incidência de relatos de outros tipos de reações adversas (reações locais, queda de cabelos, pele seca, alteração da libido) em 23 pacientes com hepatite C crônica antes, durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	106
Figura 42.	Ocorrência de relatos de outros tipos de reações adversas (reações locais, queda de cabelos, pele seca, alteração da libido) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso da alfainterferona durante um ano.	106

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Distribuição dos pacientes segundo grupos A e B e sexo	64
Tabela 2. Distribuição mensal das entrevistas de pacientes com hepatite C crônica antes, durante e após o tratamento com alfainterferona segundo grupos A e B	66
Tabela 3. Distribuição trimestral das entrevistas de pacientes com hepatite C crônica antes, durante e pós-tratamento com alfainterferona segundo grupos A e B	67
Tabela 4. Eventos adversos relatados no grupo A na entrevista antes do tratamento e na entrevista até 72 horas do início do tratamento ...	69
Tabela 5. Relatos de dor de cabeça em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	71
Tabela 6. Relatos de dores no corpo em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	72
Tabela 7. Relatos de cólicas em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	73
Tabela 8. Relatos de cansaço em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	74
Tabela 9. Relatos de taquicardia em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	75

Tabela 10. Relatos de câimbras em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	76
Tabela 11. Relatos de sudorese em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	71
Tabela 12. Relatos de calafrios em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	72
Tabela 13. Relatos de febre em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	79
Tabela 14. Relatos de boca seca em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	80
Tabela 15. Relatos de náuseas em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	81
Tabela 16. Relatos de vômitos em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	82
Tabela 17. Relatos de diarréia em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	83
Tabela 18. Relatos de alteração de apetite em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	84

Tabela 19.	Relatos de alteração de peso em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	85
Tabela 20.	Relatos de manchas na pele em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	86
Tabela 21.	Relatos de coceira em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	87
Tabela 22.	Relatos de inchaços em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	88
Tabela 23.	Relatos de corrimento nasal em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	89
Tabela 24.	Relatos de visão turva em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	90
Tabela 25.	Relatos de desânimo em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	91
Tabela 26.	Relatos de irritabilidade em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	92
Tabela 27.	Relatos de alterações do sono em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	93

Tabela 28.	Relatos de pele seca em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	94
Tabela 29.	Relatos de queda de cabelos em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	95
Tabela 30.	Relatos de reações locais em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento	96
Tabela 31.	Eventos adversos relatados antes, durante e após o tratamento durante um ano com alfainterferona em 23 pacientes (expressas em porcentagem de incidência)	93
Tabela 32.	Relatos de eventos adversos observados durante todo o tratamento com alfainterferona e após o tratamento no grupo A e nos 53 pacientes (total) apresentando as porcentagens de incidência e o valor de z para cada caso	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	=	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACCP	=	American College of Clinical Pharmacy
ADN	=	ácido desoxiribonucleico
AIDS	=	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ALT	=	alanina aminotransferase
ARN	=	ácido ribonucleico
BCDSP	=	Boston Collaborative Drug Surveillance Program
CAPPesq	=	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CASSI	=	Chemical Abstracts Service Source Index
CEATOX	=	Centro de Assistência Toxicológica
CEBRIM	=	Centro Brasileiro de Informações de Medicamentos
CEP	=	Comissão de Ética em Pesquisa
CIM	=	Centros Brasileiros de Informação sobre Medicamentos
COMPASS	=	Computerized Online Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System
CVS-SP	=	Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo
ECP	=	Emergency Contraceptive Pills
ELISA-2	=	teste imunoenzimático de segunda geração
FCF	=	Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FDA	=	Food and Drug Administration
FIP	=	Federação Internacional Farmacêutica
HC-FMUSP	=	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	=	human immunodeficiency virus
HNANB	=	hepatite não A, não B
HVC	=	hepatite viral C crônica
INR	=	international normalized ratio
KNMP	=	Dutch Society for the Advancement of Pharmacy

MEDICAID	=	Medical Aid (Federal State health insurance program for certain low income and needy people)
MU	=	milhão de unidades
NCPIE	=	National Council on Patient Information and Education
NIH	=	National Institute of Health
NBR	=	Normas Brasileiras
OMS	=	Organização Mundial da Saúde
PAMB	=	Prédio dos Ambulatórios
PBM	=	Pharmacy Benefit Management
PCR	=	polimerase chain reaction
PEM	=	Prescription Event Monitoring
PRM	=	Problemas Relacionados com Medicamentos
RAM	=	reações adversas medicamentosas
RL	=	Record Linkage
RIBA	=	recombinant immunoblot assay
SESA		Secretaria de Estado da Saúde
SIFACE	=	Sistema de Farmacovigilância do Ceará
SIM- HCFMUSP	=	Sistema de Informação sobre Medicamentos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
SINITOX	=	Sistema Nacional de Informações Toxicológicas
SISMED	=	Sistema de Informação sobre Medicamentos
TOM	=	Therapeutics Outcome Monitoring
UFC	=	Universidade Federal do Ceará
UI	=	unidade internacional
USP	=	Universidade de São Paulo
VHC	=	vírus da hepatite C
WHO	=	World Health Organization

RESUMO

Pacientes com hepatite C crônica foram monitorados quanto às reações adversas da alfainterona (tratamento de um ano), através de entrevistas pós-consulta apoiadas em questionário dirigido e relato espontâneo. O farmacêutico trabalhou em acordo colaborativo com equipe multiprofissional. Foram analisados o aparecimento, persistência, progressão ou regressão dos efeitos adversos durante e após o tratamento. Os sinais e sintomas mais freqüentes foram: desânimo, irritabilidade, cansaço, dores no corpo (todos os pacientes), dor de cabeça (96%), boca seca (96%), alterações do sono (91%), queda de cabelos (87%), pele seca (83%) e visão turva (74%). Após o tratamento, houve remissão dos sintomas ou regressão aos níveis anteriores ao tratamento com exceção do desânimo (persistência de 43%) e irritabilidade (39%). Houve maior incidência de reações adversas em relação à literatura. Não houve nenhuma desistência do tratamento. Observou-se também excelente adesão do paciente à entrevista, o que demonstra a eficiência do modelo de atenção farmacêutica avaliado.

ABSTRACT

Chronic hepatitis C patients were monitored for adverse drug reactions (ADR) to alpha interferon (one-year treatment), through interviews supported with specific questioning and spontaneous reports. The pharmacist worked in collaborative practice agreement with a multiprofessional health care team. Their ADR were analyzed regarding their onset, persistence, evolution or regression during and after treatment. The most frequent symptoms were: apathy, irritability, fatigue, pains - arthralgias, myalgias, back pains etc. (all patients), headaches (96%), dry mouth (96%), sleep disorders (91%), alopecia (87%), dry skin (83%) and blurred vision (74%). After treatment, the majority of symptoms returned to the same levels prior to medication, except apathy (43%) and irritability (39%). Results showed higher side effects incidence than reported previously by other authors. All patients completed the treatment. The patient adherence during the interviews was excellent, proving the efficiency of the pharmaceutical care model evaluated in this trial.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O conhecimento, prognóstico, diagnóstico e manuseio das reações adversas provocadas por tratamentos medicamentosos é fundamental para o sucesso do tratamento, não apenas pelos aspectos de proteção da saúde do paciente como também para garantir a adesão ao tratamento (ZANINI e PAULO, 1997).

Os ensaios clínicos que antecedem o lançamento de um produto visam principalmente adequar-se às exigências das agências reguladoras de medicamentos e em geral são insatisfatórios quanto à informação sobre reações adversas medicamentosas, conhecidas como RAM (PAULO *et al.*, 1994). Além disso, o paciente é medicado em condições especiais, diferentes da prática clínica (TOGNONI e LAPORTE, 1989).

Quando o medicamento é comercializado e milhões de pessoas o utilizam em condições não controladas, há a descrição de novas RAM. É relativamente comum a notícia de que esteja sendo “proibida a comercialização por risco à saúde” de medicamentos que foram aprovados “satisfazendo a todas as normas de segurança”. Por isso, desde a década de 1970, a Organização Mundial da Saúde (OMS) procura reunir esforços cooperativos de diversos centros de informação (sistemas nacionais), através de um sistema internacional de farmacovigilância (Centro de Monitoramento de Uppsala), que inclui a notificação, o registro e a avaliação sistemática das reações adversas aos medicamentos e a disseminação de informações relevantes (INMAN, 1993; WHO, 1997b; ZANINI e CARVALHO, 2001).

Nos tratamentos prolongados, a farmacovigilância é especialmente importante, pois há maior propensão a desenvolver reações adversas a medicamentos. Além do mais, essas RAM que aparecem nos tratamentos crônicos não costumam ser identificadas nos ensaios que antecedem o lançamento do medicamento (TOGNONI e LAPORTE, 1989).

O farmacêutico está sendo cada vez mais solicitado a lidar com os problemas relacionados com os medicamentos (PRM), sendo lógico que se inclua o monitoramento e manuseio das reações adversas como parte de suas atribuições gerais (STROM, 1992; LEE *et al.*, 1997; WEEKES e DAY, 1998).

Embora nem sempre seja possível prevenir a ocorrência de efeitos adversos, o simples fato de estar atento para o seu aparecimento pode permitir sua detecção precoce e facilitar seu controle, favorecendo a adesão do paciente ao tratamento (ZANINI e PAULO, 1997).

Esse é o caso da hepatite viral C (HVC) crônica, doença grave, que requer tratamento medicamentoso durante pelo menos um ano. A hepatite C crônica é considerada atualmente como um dos mais graves problemas de saúde pública por ser uma doença crônica com alta incidência e grave, podendo evoluir para a cirrose e carcinoma hepatocelular (NIH, 1997; WHO, 1997c).

Em São Paulo, um dos principais centros de referência para tratamento da hepatite C crônica é o ambulatório de Hepatites da Divisão da Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Até fevereiro de 2000, o tratamento definido por consenso era a alfainterferona, em uso isolado. Apesar de baixa resposta terapêutica e das reações adversas que pode provocar, era o melhor tratamento disponível na época (ESTEBAN, 1996; NIH, 1997).

Em 1998, foi considerado conveniente pela direção do serviço que se intensificasse o monitoramento dos pacientes com hepatite C crônica, visando melhor identificação, manuseio das reações adversas e melhor adesão ao tratamento, através da integração do farmacêutico com a equipe multiprofissional (FERRO *et al.*, 1998). Para isso, além do atendimento clínico, foram planejadas entrevistas pós-consulta com os pacientes crônicos em tratamento com o auxílio de um profissional farmacêutico.

Nos protocolos habituais de pesquisa clínica, para comparação com grupos controle, é possível planejar a periodicidade regular da supervisão e amostras uniformes da população adequadas aos tratamentos estatísticos habituais (O'NEILL, 1998). Porém, para poder integrar-se à equipe médica, o farmacêutico pesquisador teria que enfrentar três opções de atuação:

- alterar as condições reais da rotina do ambulatório e da vida do paciente, obrigando periodicidade do retorno;
- limitar-se a observação e à descrição de casos, se ocorressem efeitos adversos dignos de notificação (raros e graves), condição esta em que o monitoramento pouco acrescentaria aos sistemas de notificação voluntária existentes;
- tentar obter informações com mínima influência na rotina de atendimento e na vida do paciente, condição que difere dos modelos mais utilizados para avaliação de medicamentos e que exige cuidadoso planejamento de pesquisa para que se obtenha dados que permitam avaliar a significância dos resultados observados.

Optou-se por este último tipo de pesquisa, objetivando apenas monitorar reações adversas sem interferir no agendamento de consultas do paciente. Uma experiência desse tipo, se desse resultados positivos, poderia servir de modelo eficiente de atenção farmacêutica no auxílio da farmacovigilância de doentes crônicos.

Esse tipo de trabalho do farmacêutico segue os moldes gerais da atenção farmacêutica conforme proposta por vários autores como HEPLER e STRAND (1990), POULTON e WEST (1993), HENNEMAN *et al.* (1995), TOMECHKO *et al.* (1995), SHEFCHECK e THOMAS (1996), GOURLEY *et al.* (1998), LINDEKE e BLOCK (1998).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FARMACOVIGILÂNCIA E ATENÇÃO FARMACÊUTICA

2.1.1 Farmacovigilância: histórico e conceitos

O registro de efeitos nocivos de medicamentos e de punições pelo seu uso indevido é quase tão antigo quanto a história do homem. Em 2200 a.C., o Código de Hamurabi da Babilônia, dizia que “um médico que causasse a morte de um paciente perderia as mãos”. Hipócrates (460-570 a.C.) preconizava que o mais importante no tratamento medicamentoso era não causar danos. Galeno (131-201 d.C.) advertia contra os perigos das prescrições mal escritas e obscuras (DAVIES, 1991).

Desde Galeno até meados de 1960, a farmacovigilância teve algumas marcas históricas de evolução, mas pouco evoluiu na metodologia de identificação de efeitos adversos de medicamentos. LEE e HERZSTEIN (1986) e DAVIES (1991) referem alguns desses fatos:

- no século XVII, em Paris, um medicamento (antimônio) foi proscrito pela primeira vez por causa de sua toxicidade;
- o primeiro estatuto de controle de qualidade dos fármacos nos Estados Unidos foi estabelecido em 1848, após o episódio de importação para o exército de quinidina adulterada;
- no início do século XX, surgiram as primeiras legislações e órgãos de controle de medicamentos, nos Estados Unidos, Inglaterra e Suíça. Foram estabelecidos inquéritos importantes sobre suspeitas de reações graves a medicamentos, como por exemplo morte súbita por clorofórmio, icterícia após o uso de arsenicais no tratamento da sífilis;
- em 1937, mais de 100 mortes ocorreram devido ao dietilenoglicol contido no xarope de sulfanilamida. A partir daí, o Congresso norte-americano aprovou o *Food, Drug and Cosmetic Act*, alterando a regulamentação dos medicamentos e influenciando outros países. A nova legislação proibiu a comercialização de novos fármacos sem a autorização da agência reguladora de alimentos e medicamentos, o *Food and Drug Administration* (FDA), autorização essa expressa sob a forma de licença de comercialização concedida mediante comprovação de sua segurança pelo fabricante;

- em 1952, o *Council on Pharmacy and Chemistry da American Medical Association* implantou uma organização para monitorar as discrasias sanguíneas induzidas por fármacos.

Embora a identificação de efeitos adversos pareça ser fácil, a realidade às vezes é bem diversa. Por exemplo, DAVIES (1991) cita que a aspirina foi utilizada por 39 anos antes que fosse identificada como responsável por causar hemorragia gástrica, em 1938; a amidopirina foi utilizada por 47 anos até que, em 1970, fosse descrita como responsável por intoxicação medular. Em 1961, surgiram as primeiras confirmações dos efeitos teratogênicos da talidomida, mas milhares de bebês já haviam nascido com deformidades dos membros.

Considera-se como marco da farmacovigilância, o desastre ocorrido com a talidomida nos anos 60, que utilizado como antiemético e sedativo em gestantes, provocou o aparecimento de cerca de 10.000 casos de focomelia em crianças. A partir desse fato houve a multiplicação de iniciativas em todos os níveis de organização social. Criaram-se "agências reguladoras de medicamentos" para garantir a segurança no uso dos fármacos e regulamentos específicos. Nos Estados Unidos, em 1962, para comprovar a segurança dos fármacos, o FDA passou a exigir extensos estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos e estudos clínicos bem controlados. Na área hospitalar, o FDA começou a coletar o registro das reações adversas e a patrocinar programas de monitoramento de fármacos (LEE e HERZSTEIN, 1986; FDA, 1990; DAVIES, 1991; PAULO *et al.*, 1994).

Países da Europa, também a partir da década de 60, elaboraram normas para harmonizar dispositivos legais e reguladores, difundindo-se a obrigatoriedade da autorização pré-comercialização, posterior à comprovação pelo fabricante da qualidade, da inocuidade e da eficácia, mediante resultados dos ensaios e dos testes experimentais e clínicos (ROZENFELD, 1998).

Em 1968, o Programa de Monitoramento de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, com 10 membros fundadores, com sede nos Estados Unidos, organizou encontros regionais e globais entre as agências regulamentadoras dos vários países e entre os pesquisadores das universidades e centros de investigação. Em 1977, iniciou-se o programa de medicamentos essenciais, recomendando o uso daqueles medicamentos de eficácia e dando importância aos aspectos de segurança do uso de medicamentos (WHO, 1995; WHO, 1997a).

Em 1978, o Centro de Monitoramento da OMS foi transferido para a Suécia, em Uppsala, onde funciona até os dias de hoje, tendo atualmente 68 países - membros (WHO, 2003).

No Brasil, há referência a estudos de reações adversas desde a década de 1940 (ROZENFELD, 1998). Todavia, apenas em 1976 surgiram as principais leis de regulamento de registro e uso de medicamentos que estruturaram o Ministério da Saúde e criaram a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, que se iniciou no Rio de Janeiro. Foi criada estrutura física adequada e ampliado o quadro de recursos humanos o que permitiu iniciar efetiva vigilância sanitária de alimentos, medicamentos e outros produtos (BRASIL, 1978a, 1978b, 1980).

Foram também criados no Brasil numerosos centros regionais com o objetivo de fornecer informações especializadas em casos de intoxicações agudas ou crônicas. Esses centros regionais recebem o nome de Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX). Em 1980, foi fundado o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), localizado na Fundação Oswaldo Cruz, integrando os diversos centros regionais do Brasil, coletando e divulgando anualmente os casos de intoxicações e envenenamentos humanos provenientes de todo o país (ROZENFELD, 1998).

Em diversos estados do Brasil desenvolvem-se estudos de farmacovigilância, por exemplo: o CEATOX de São Paulo, localizado no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas em São Paulo. A partir de 1998, foi estabelecido o programa estadual de Farmacovigilância no Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS-SP) onde, em 1999, foi formalizada a ficha de notificação espontânea de efeitos adversos, com apoio na internet. Podem ser citados também outros centros de estudos, com iniciativas isoladas, como o Sistema de Farmacovigilância do Ceará (SIFACE), criado em 1998 a partir de um convênio entre a Universidade Federal do Ceará (UFC) e a Secretaria de Estado da Saúde (SESA), estudos localizados na Universidade Federal do Mato Grosso, na Universidade Estadual de Maringá e na Universidade Estadual de Campinas.

Há também o trabalho liderado pelo Centro Brasileiro de Informações de Medicamentos (CEBRIM), órgão do Conselho Federal de Farmácia, que coordena os Centros Brasileiros de Informação sobre Medicamentos (CIM) ligados a uma rede (SISMED) que é um serviço de informações prestado à comunidade (ROZENFELD, 1998; ARRAIS, 1999; COELHO *et al.*, 1999; ZANINI e CARVALHO, 2001).

Em agosto de 2001, o Brasil foi admitido pela Organização Mundial de Saúde como o 62º país a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo *The Uppsala Monitoring Centre - WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring*, localizado na Suécia. Neste contexto, o Brasil passa a ser membro oficial do programa, sediado na Unidade de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2003a).

A preocupação com a identificação de reações adversas ainda não conhecidas e o risco causado por reações graves é refletida nos conceitos e definições adotados pela OMS: "*farmacovigilância é a notificação, o registro e a avaliação sistemática das reações adversas aos medicamentos*" (WHO, 1997b).

A vigilância contínua dos medicamentos, que além dos efeitos adversos incorpora avaliação de efeitos terapêuticos, reunindo contribuições de cada um dos segmentos de saúde (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, pesquisadores, pacientes, indústria farmacêutica, agências governamentais), é refletida na definição de TOGNONI e LAPORTE (1989): "*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*".

De modo geral, as ações de farmacovigilância assumem dois aspectos diversos conforme o objetivo a ser atingido (ZANINI e CARVALHO, 2001):

- organização de sistemas de coleta, análise, processamento de informações e disseminação dos resultados, para melhor conhecimento dos riscos dos fármacos e identificação de reações adversas ainda não conhecidas;

- informação para profissionais da saúde e pacientes, tentando evitar efeitos nocivos dos medicamentos, decorrentes de ações do próprio fármaco, da prescrição incorreta, do mau uso, da má qualidade e eventuais alterações ou fraudes do produto farmacêutico.

Quando se observa a farmacovigilância sob o ponto de vista de assistência farmacêutica completa é realmente conveniente que todos os aspectos de avaliação de uso de medicamentos sejam analisados. Todavia, quando se pretende focar apenas efeitos adversos de medicamentos em programa multicêntrico – como é o caso da OMS – há necessidade da limitação de objetivos. Assim, não existe definição certa ou errada, nem melhor ou pior, mas definições dependentes dos resultados que se pretende atingir (ZANINI e CARVALHO, 2001).

Essas ações de monitoramento constante dos medicamentos são necessárias, porque a fase de pesquisa e desenvolvimento de um novo medicamento, ou "*fase pré-comercialização*" é insuficiente para que se tenha adequado conhecimento dos riscos desse medicamento (TOGNONI e LAPORTE, 1989; PAULO *et al.*, 1994). A propósito, desde 1981, é obrigatório constar da bula de medicamentos novos registrados no Brasil, a seguinte frase: "*Atenção: este produto é um novo medicamento e embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis e ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de reação adversa o médico responsável deve ser notificado*" (BRASIL, 1982).

Há informações que só são obtidas através da farmacovigilância, como a detecção precoce dos efeitos adversos, sobretudo os mais graves, a descrição de novas reações adversas medicamentosas, a avaliação do seu significado clínico, a verdadeira frequência das RAM, a determinação de fatores que predisõem ao aparecimento destas e medidas destinadas ao tratamento eficaz e à possível prevenção das RAM (GRASELA *et al.*, 1993; ZANINI e CARVALHO, 2001).

A maior abrangência dos objetivos da farmacovigilância foi incorporada em 2002 na sua definição pela OMS: *"ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos"* (BRASIL, 2003b; WHO, 2003).

Há termos que são próprios da farmacovigilância, tais como evento adverso, reação adversa medicamentosa e outros. A seguir, são transcritas e comentadas as principais definições desses termos.

Reação Adversa Medicamentosa é *"a resposta a um medicamento que seja prejudicial, não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, ou tratamento de doença, ou para modificação de uma função fisiológica"* (WHO, 1972; EDWARDS e BIRIEL, 1994).

Ainda segundo a OMS, pode-se também definir RAM como *"aquela que é nociva, involuntária e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos"* (WHO, 1972).

Segundo ZANINI e PAULO (1997), *"reações adversas medicamentosas (RAM) são efeitos indesejados, danos orgânicos ou sintomatologia desagradável consequente à administração de um medicamento"*. Assim, segundo esses autores, o efeito adverso só ocorre quando não há intenção em que apareça. Por exemplo, a sonolência causada pela amitriptilina no tratamento da depressão pode ser efeito desejável em alguns pacientes e, nessas condições não seria efeito adverso. Por outro lado, um sintoma como a dor de cabeça, que não é desejado, seria sempre um "efeito adverso".

"Adverso" significa *"infortúnio, infelicidade"* ou *"desfavorável, impróprio, inadequado"* (FERREIRA, 1994). O conceito de reação adversa sempre incorporou esse significado de "desfavorável" da palavra adverso, definido desde a década de 1960 como *"piora do estado clínico ou biológico de um indivíduo, atribuída à tomada de um medicamento em doses habitualmente utilizadas e que demanda uma terapêutica, diminuição da dose ou ainda a suspensão do tratamento"* (DANGOUMAU et al., 1978).

Na prática, é muito utilizado o termo “efeito colateral” que pode ser também definido como “qualquer efeito de um produto farmacêutico que seja não intencional, que ocorra nas doses normalmente utilizadas no ser humano e que seja relacionado com as propriedades farmacológicas do medicamento” (EDWARDS e BIRIEL, 1994).

A diferença entre os dois conceitos de “reação adversa” e “efeito colateral” estaria vinculada ao desejo ou não em se obter determinado efeito durante o tratamento, onde:

- a reação adversa é sempre indesejada;
- o efeito colateral é desvinculado da conotação de efeito desagradável e indesejado e pode até mesmo ser conveniente.

Segundo ZANINI e PAULO (1997): “efeito colateral é qualquer efeito medicamentoso diverso do efeito principal do medicamento”. Na prática, como essa “diferença” é apenas determinada no momento da prescrição, o termo “efeito colateral” é confundido com “reação adversa”. Nas bulas e em outras informações a profissionais da saúde, o mais comum é utilizar-se o conceito de “reação adversa” como “qualquer tipo de efeito diverso da indicação principal do produto”. O medicamento é escolhido pela sua indicação principal e os profissionais da saúde consultam os demais efeitos que provoca – desejáveis ou não – dentro do item de informação de “reações adversas”.

Importante observar que é difícil estabelecer a relação causal medicamento-efeito adverso, pois durante qualquer tratamento medicamentoso o paciente pode apresentar ocorrências médicas indesejadas, que podem estar ou não ligadas aos medicamentos que está tomando. O ocorrido precisa ser registrado no prontuário do paciente e esse registro é denominado *evento adverso*, surgindo daí o seguinte conceito, segundo EDWARDS e BIRIEL (1994): evento adverso: “qualquer ocorrência médica indesejável que se apresenta durante um tratamento com um produto farmacêutico, mas que não tem necessariamente uma relação causal com o tratamento”.

Por exemplo, qualquer caso de alergia é em princípio um evento adverso. Se um paciente, tomando um certo medicamento constatar alergia, isto não significa que essa alergia seja devida ao medicamento; o paciente pode, por exemplo, estar pintando sua casa e, no decorrer da observação, descobre-se que tem alergia à tinta. Mesmo assim, o profissional da saúde também não pode menosprezar o evento presumindo *a priori* que a alergia tenha sido devido à tinta. Após constatação do "evento adverso", deve-se pesquisar a relação causa-efeito entre a alergia e a medicação (ZANINI e CARVALHO, 2001).

A OMS utiliza ainda os seguintes conceitos ligados às RAM (EDWARDS e BIRIEL, 1994): *senal*: "é uma notificação contendo informação sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento. Para gerar um sinal é preciso que mais de uma notificação seja registrada, dependendo da seriedade do evento e da qualidade da informação" e *reação adversa notificável*: "qualquer experiência associada com o uso de um medicamento, considerada relacionada com o medicamento, ou não, e inclui efeitos colaterais, lesão, toxicidade, reações de sensibilidade, ou significativa falha na ação farmacológica esperada".

Sempre que há suspeita da relação causal medicamento-evento adverso deve-se comunicar o fato à um centro de farmacovigilância (regional ou nacional). Se essa informação for considerada como uma reação que precisa ser registrada, é enviada para o Centro da Organização Mundial da Saúde em Uppsala. Se essa informação, comparada com relatórios feitos por outros, confirma a relação causal medicamento-evento adverso, caracterizando esse evento como sendo uma reação adversa, então a informação é disseminada a nível internacional para agências de governo, indústria farmacêutica e profissionais da saúde (TEN HAM, 1992).

2.1.2 Reações adversas: obtenção e análise de informações

A maioria das informações sobre reações adversas é obtida nos ensaios clínicos que antecedem a autorização para comercialização de um novo medicamento, constando de publicações científicas e referidas nas bulas. Para que um novo medicamento seja aprovado, os governos exigem numerosos testes de segurança em animais (fase pré-clínica) e em experimentação *in anima nobile* (ZANINI e PAULO, 1997; ZANINI e CARVALHO, 2001).

Os testes pré-clínicos incluem o uso de doses altas, superiores à que se pretende usar em clínica e incluem estudos de teratogenia e mutagênese. Somente quando o produto é considerado como provavelmente "seguro" é que se pode iniciar a experimentação clínica. Seguem-se cuidadosos ensaios clínicos, com limitação do número de indivíduos observados, seguindo-se progressiva ampliação do número de pacientes tratados até atingir-se dados que permitam supor alta eficácia e segurança do novo medicamento, e que incluem a *fase I*, *fase II* e *fase III* de pesquisa. Se o produto estiver dentro dos padrões de segurança e eficácia aceitáveis, ele é aprovado. Todavia, como o número de pacientes até a fase III raramente atinge mais de dez mil pacientes, ainda é difícil identificar RAM de incidência menor que 1: 20.000 (CASTRO, 2000; ZANINI e CARVALHO, 2001).

Essas fases iniciais de pesquisa e desenvolvimento de um novo medicamento não são suficientes para identificar efeitos adversos de baixa incidência, nem conseguem cobrir situações de risco de efeitos adversos, tais como efeitos tóxicos, efeitos dos medicamentos em crianças e em idosos, possibilidade de abuso de drogas, problemas de formulação, limites seguros de posologia e interações medicamentosas (GRASELA *et al.*, 1993).

Assim, mesmo após obter permissão para comercializar um novo fármaco, as indústrias farmacêuticas continuam suas pesquisas, que são consideradas como *fase IV*, onde é ampliado o universo de pacientes observados através de estudos locais ou multicêntricos. Dessa forma, é

possível conhecer melhor as interações medicamentosas, interações com alimentos, novas RAM ainda não descritas, RAM relacionadas a doenças concomitantes, ação do medicamento em diferentes faixas etárias etc. A fase IV contribui para que se conheça melhor o medicamento (CASTRO, 2000; ZANINI e CARVALHO, 2001).

Além das pesquisas de iniciativa dos laboratórios farmacêuticos, as agências reguladoras de medicamentos de numerosos países, universidades e profissionais da saúde de modo geral estão sempre atentos à possibilidade de efeitos danosos causados por medicamentos, todos contribuindo para a farmacovigilância. Após o lançamento, são utilizadas diversas metodologias de pesquisa, sendo importante a observação do uso do medicamento na prática clínica com estudos de utilização de medicamentos (WEEKES e DAY, 1998; CASTRO, 2000).

Pode-se determinar a relação causal entre medicamento e eventos adversos - caracterizando o evento como sendo uma reação adversa própria do medicamento - bem com identificar características dos pacientes associados com maior probabilidade desses eventos (GRASELA *et al.*, 1993; CASTRO, 2000). Em geral, os estudos são retrospectivos, analisando dados de grandes populações ou utilizando estudos de metanálise. Pode-se também planejar um levantamento epidemiológico prospectivo, onde o planejamento precede a observação e ocorrência dos fatos (FLETCHER *et al.*, 1996).

Diversos métodos de pesquisa e de informação são utilizados na farmacovigilância, como notificação espontânea, estudos observacionais (coorte, casos-controles, estudos transversais, estudos de casos), monitoramento intensivo dos pacientes e sistemas relacionados com a prescrição (CASTRO, 2000; ZANINI e CARVALHO, 2001).

A metodologia mais utilizada na farmacovigilância é o método de notificação espontânea, onde o profissional da saúde (habitualmente o médico) preenche o formulário padronizado e o envia ao centro responsável pela coleta e análise da informação. Mesmo com todo o esforço em pesquisa e diversidade do tipo de observação, há reações adversas

que ainda permanecem desapercibidas, principalmente as de incidência rara. Para atingir grandes populações é necessário colher informação através da notificação espontânea de casos de eventos adversos possivelmente relacionados com o uso de medicamentos e observados em todo o mundo. O profissional da saúde tem livre arbítrio para comunicar a ocorrência de um evento que possa ter relação causal com o medicamento (EDWARDS, 1997; BATE *et al.*, 1998).

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 (TOGNONI e LAPORTE, 1989; INMAN, 1993; WHO, 1997b; COSENTINO *et al.*, 1997; ALVAREZ-REQUEJO *et al.*, 1998).

Há certa harmonização internacional do conteúdo e cor (amarela) do formulário para notificações espontâneas, razão pela qual esse procedimento de farmacovigilância é também conhecido como "Método do Cartão Amarelo". Os Estados Unidos começaram com este sistema em 1961, a Itália em 1980, e a Grã-Bretanha, Dinamarca, Noruega, Canadá, Nova Zelândia e outros países posteriormente. O uso de formulários é um sistema cômodo, simples, de baixo custo relativo e rendimento aceitável. Consegue-se identificar problemas de segurança de medicamentos, investigar a causalidade, estabelecer a incidência (apenas a comunicada e não a incidência real) e facilitar o comunicado sobre riscos e benefícios (EDWARDS, 1997; ZANINI e CARVALHO, 2001).

Entretanto, as dificuldades encontradas estão relacionadas à validação dos dados, pois devem ser fornecidas informações completas referentes à anamnese, dose ou duração do tratamento, indicação para o qual o medicamento foi prescrito, adesão, interações etc. Há muitas razões para haver subnotificação de eventos adversos por esse método (EDWARDS, 1997; BATES, 1998) devendo portanto ser complementado com outros dados provenientes de estudos intensivos de monitorização (ALVAREZ-REQUEJO *et al.*, 1998).

Como muitos efeitos adversos têm incidência muito baixa e como há um interesse internacional na coleta, validação, análise e divulgação de informação, há várias décadas países de todo o mundo se reúnem para um esforço conjunto em farmacovigilância. Conforme referido anteriormente, o programa internacional de monitoramento de medicamentos da Organização Mundial da Saúde coordenado pelo Centro de Monitoramento de Uppsala objetiva estabelecer e manter um método eficaz de detecção de RAM não revelados nos ensaios clínicos (WHO, 1995).

O fluxo da informação obedece à seguinte ordem: relatos de notificação espontânea de médicos e da indústria farmacêutica são encaminhados aos Centros Nacionais de cada país. Os Centros Nacionais enviam os relatos de RAM para Uppsala através de formulários e disquetes produzidos por um sistema computadorizado, em rede. O Centro recebe os relatos anuais de RAM suspeitas dos países participantes, adicionando cada informação ao Banco de Dados Internacional de Informações Medicamentosas da OMS (que possui cerca de 1,7 milhões de entradas), analisa, processa e faz a triagem de todos os relatos de problemas de reações adversas, produz listas de RAM não reportadas previamente, todas as reações de novos medicamentos, e todos os relatórios relacionados com morte, malformação fetal, tumores e dependência (WHO, 1997b; BATE *et al.*, 1998).

Conforme o resultado da análise, o Centro gera sinais (identificação de reações a medicamentos previamente desconhecidas, analisadas quadrimestralmente), compara experiências nacionais, identifica os fatores de risco, que são enviados a Genebra, disseminando informações aos Centros Nacionais, que por sua vez, encaminham-nas aos médicos e à indústria e através de boletins e artigos científicos (LAWSON, 1997; WHO, 1997a; EDWARDS, 2000).

O sinal é sugestão de um possível problema, não descoberto nos ensaios clínicos. Não pode ainda ser considerado uma reação adversa ao medicamento, mas aumenta a atenção dos profissionais da saúde para o evento, com conseqüente aumento de informações e melhores condições de análise (BATE *et al.*, 1998; EDWARDS, 2000).

Nos *estudos de coorte*, um grande agrupamento de pessoas (uma *coorte*) é constituído de modo que nenhuma delas tenha experimentado o desfecho de interesse, mas que todas possam experimentá-lo. São comparados um grupo de pacientes expostos a determinado fármaco e outro grupo não exposto a este mesmo fármaco, sendo acompanhadas as evoluções de ambos os grupos, determinando-se o aparecimento do evento adverso em cada uma das coortes. Por exemplo, para avaliar risco de teratogênese, pode-se acompanhar duas coortes de gestantes: a primeira, formada com mulheres expostas a um medicamento no primeiro trimestre de gravidez e a segunda constituída de mulheres não expostas ao medicamento. Ao final, comparam-se os eventos (defeitos congênitos) entre os grupos e calcula-se o risco relativo (FLETCHER *et al.*, 1996).

Os estudos de coorte podem ser *longitudinais*, *prospectivos* ou de *incidência*, por um período de tempo específico, podendo-se então estabelecer o risco relativo (incidência de casos ou eventos no grupo exposto sobre a incidência em grupos não expostos). A principal limitação é que esse tipo de estudo só serve para doenças relativamente freqüentes. No Reino Unido, há desde 1994 uma base de dados com prontuários de toda a população (cerca de 3 milhões, 1500 médicos), incluindo pacientes internados e de ambulatorios. É uma base de dados extremamente utilizada para pesquisas de farmacoepidemiologia, pois pode-se realizar coortes de usuários de medicamentos específicos (RODRÍGUEZ e GUTTHANN, 1998).

Nos *estudos com casos-controles*, há um grupo de pacientes que apresentaram um evento adverso (casos) e um grupo nos quais não foi detectado o evento (controles). Determina-se a proporção de casos onde houve exposição ao medicamento e a proporção de casos onde não houve a exposição. Se a relação de fato existe, a prevalência de uso do medicamento deve ser maior nas pessoas que apresentaram o evento adverso (casos) do que nas que não o apresentaram (controles). Pode-se assim, obter-se a razão de probabilidade (*odds ratio*) para analisar a probabilidade de ocorrer o evento, mediante a exposição a determinado medicamento (FLETCHER *et al.*, 1996).

Nos *estudos transversais* ou *estudos de prevalência*, investiga-se ao mesmo tempo a presença da doença e dos fatores que poderiam tê-la provocado (no caso, o uso de fármacos), podendo ser efetuado sem a existência prévia de registros, com critérios de inclusão e exclusão bem definidos. A amostra deve ser representativa, incluindo todas as variações significativas

com a mesma freqüência relativa observada na população. Esses estudos não devem ser utilizados quando existem diversos graus de exposição, como por exemplo doses de medicamentos (FLETCHER *et al.*, 1996).

Nos *estudos de caso*, são feitas investigações em profundidade de uma pessoa, grupo, instituição ou outra unidade social; o pesquisador tenta analisar e compreender as variáveis importantes ao histórico, desenvolvimento ou cuidado dispensado ao indivíduo ou a seus problemas. Na maioria dos estudos de caso, o pesquisador é um observador passivo reunindo informações sobre os comportamentos, sintomas e características da pessoa, à medida que eles são verificados. No entanto, alguns estudos envolvem a administração de tratamento e a análise das conseqüências decorrentes dessa intervenção (POLIT e HUNGLER, 1995).

Em termos de precisão de observação devem ser considerados os *sistemas de vigilância intensiva*, com métodos ativos de obtenção de informações clínicas. Desse modo, pode-se obter o registro de todos os eventos que ocorrem com determinada população, geralmente de um hospital. Dois sistemas são os mais conhecidos: *BCDSP* e *Aberdeen-Dundee*.

O sistema *Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)* foi realizado em hospitais da região de Boston, Estados Unidos, iniciado em 1966 e concluído em 1982. A coleta diária de informações foi realizada por farmacêuticos, enfermeiras, sendo depois processadas e analisadas. A informação acerca dos eventos foi cruzada com outras relativas à administração de medicamentos, patologias etc. Foram obtidas informações de mais de 35.000 pacientes, que permitiram obter resultados importantes, como por exemplo, a detecção de casos de morte relacionados com medicamentos em pacientes hospitalizados (24 entre 26.462), maiores informações sobre a ocorrência de sangramento após administração de heparina, relação entre hipoalbuminemia e efeitos adversos provocados pela fenitoína. O sistema foi concluído e não mais reativado devido ao seu alto custo (TOGNONI e LAPORTE, 1989).

O sistema *Aberdeen-Dundee* monitoriza os pacientes dos hospitais da região escocesa, com um total de 52.500 observações de pacientes já arquivados; é excelente base para tentar verificar hipóteses mas não é considerado útil para a detecção de reações adversas não suspeitas previamente (MOIR, 1986).

O registro computadorizado de prescrições e monitoramento retrospectivo ou prospectivo de eventos adversos assinalados, feito em conjunto com sistemas de alerta de interações medicamentosas e outras situações especiais de alerta ao médico, vem sendo cada vez mais utilizado em programas públicos e em planos de saúde particulares. Esses sistemas destinam-se basicamente à população extra-hospitalar (mais numerosa), mas também recebem dados de hospitais existentes na área. Como exemplo pode-se citar o *Prescription-event monitoring* (PEM), o *Computerized On-line Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System* (COMPASS), e sistemas de registro de ocorrências ligadas ao uso de medicamentos, conhecidos como *Record-Linkage* (RL). As informações obtidas podem ser utilizadas para formular ou corroborar uma hipótese (MORSE *et al.*, 1986).

O PEM é um programa semipúblico, financiado em parte pela indústria farmacêutica e pelo Departamento de Saúde Britânico (INMAN *et al.*, 1986). Trata-se de um sistema que seleciona determinados fármacos, onde se obtém uma cópia das prescrições médicas desses produtos e trabalha-se com os dados através da informática e utiliza-se de um formulário de cor verde (*Green Form*), onde o médico deve notificar os eventos (EDWARDS, 1997). O impresso define o que se deve considerar como evento: qualquer diagnóstico novo, qualquer motivo de consulta ou admissão hospitalar (intervenção cirúrgica, acidente ou gravidez), qualquer agravamento ou melhoras inesperadas, qualquer suspeita de reação medicamentosa ou outra queixa considerada importante. Classificam-se esses eventos e entrecruzam-se as informações com o banco de dados das cópias das prescrições. É considerado útil para novos fármacos.

O COMPASS é um sistema semelhante ao PEM, porém os dados não são provenientes dos médicos, mas do MEDICAID (Beneficiência do Governo dos Estados Unidos), que reembolsa os medicamentos (MORSE *et al.*, 1986). Os dados são gravados no computador juntamente com a prescrição. Podem-se organizar numerosas coortes (pacientes expostos a determinado medicamento ou com determinadas patologias), explorar novas exposições a determinado grupo de fármacos ou produtos específicos.

Os sistemas de registro de ocorrências ligadas ao uso de medicamentos, conhecidos como *Record-Linkage* (RL) resumem-se na observação de medicamentos administrados a um grande grupo, analisando-se a morbidade e mortalidade no decorrer de um extenso período de tempo. Reunindo-se os dados da história clínica de cada indivíduo do grupo, com relato dos eventos importantes, bem como a administração de medicamentos, pode-se fazer importantes correlações. O primeiro estudo deste tipo é referido em 1962 (*Oxford Record-Linkage Study*), reunindo cerca de 350.000 pessoas (STERGACHIS, 1988). Modernamente, é freqüente que indústrias farmacêuticas contratem companhias de gerenciamento de benefícios com medicamentos (PBM ou *Pharmacy Benefit Management*) cruzando dados de consumo com o registro de dados clínicos dos pacientes, para monitoramento de reações adversas (GRABOWSKY e MULLINS, 1997).

Métodos ativos de observação clínica tendo como objetivo principal o monitoramento de RAM em pacientes são difíceis, pois o enfoque do profissional da saúde tende a se concentrar no efeito terapêutico. Alguns métodos ativos dirigidos à detecção de RAM têm sido feitos em hospitais, com pacientes internados, mas esse tipo de acompanhamento do paciente é trabalhoso e dispendioso, sendo difícil de ser mantido (TOGNONI e LAPORTE, 1989). Como consequência, quando existe monitoramento de reações adversas, ele tende a ser secundário ao trabalho da rotina de médicos, farmacêuticos e enfermeiros.

Para melhorar e incentivar os relatos relacionados às RAM, alguns autores sugerem que os profissionais da área da saúde e os respectivos estudantes tenham programas de educação continuada na área de farmacovigilância (COSENTINO *et al.*, 1997; BALL e TISÓCKI, 1998).

Qualquer que seja o método utilizado, a realidade é que os métodos ativos de identificação de RAM são em geral trabalhosos e dispendiosos, pois demandam o trabalho intenso dos profissionais da saúde. Mesmo assim, os diferentes métodos não evitam a subjetividade das decisões médicas e, como qualquer observação científica, podem ocorrer desvios dos resultados. Por isso, a comunidade científica internacional tem disseminado a necessidade de combinar os diferentes métodos de farmacovigilância e desenvolver novas metodologias a fim de melhorar o seu rendimento (ZANINI e CARVALHO, 2001).

2.1.3 Atenção farmacêutica: histórico e conceitos

Até meados do século XX, o farmacêutico tinha a importante função social de atenção ao paciente. Com o desenvolvimento da química orgânica, síntese e pesquisa de novos medicamentos, a indústria farmacêutica atingiu tal evolução que o período entre 1940 e 1960 ficou conhecido como a "*Idade de Ouro da Indústria Farmacêutica*" (HOLMSTEDT e LILJESTRAND, 1963; KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1982). Isto refletiu intensamente na profissão farmacêutica que se voltou para os processos de produção, controle, distribuição e dispensação de medicamentos em detrimento da atenção farmacêutica (FOPPE *et al.*, 1999).

Entretanto, as décadas de 1980 e 1990, na Europa e nos Estados Unidos, foram marcadas pela insatisfação de profissionais da saúde com a pouca informação sobre o uso de medicamentos como causa de sua utilização inadequada. Tornou-se necessário que o farmacêutico voltasse a dirigir a atenção ao paciente (FOPPE *et al.*, 1999).

HEPLER e STRAND (1990), foram os principais disseminadores da atenção farmacêutica iniciada nos Estados Unidos e difundida pela Europa, pois ampliaram a visão do farmacêutico clínico nos cuidados globais com o paciente. Segundo esses autores, a "*atenção farmacêutica é a provisão responsável da farmacoterapia com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida de cada paciente*".

Nos Estados Unidos, a atenção farmacêutica é conhecida como *pharmaceutical care* (TOMECHKO *et al.*, 1995; FOPPE *et al.*, 1999), que além do atendimento de pacientes ambulatoriais (Farmácia Social), inclui a atividade do farmacêutico em equipes multiprofissionais (Farmácia Clínica). Na Espanha, é utilizado o termo *atención farmacéutica* (FAUS e MARTÍNEZ, 1999).

Em 1992, a Faculdade de Farmácia de Minnesota dos Estados Unidos iniciou um projeto de investigação sobre um modelo prático de atenção farmacêutica global denominado Projeto Minnesota, no qual participaram mais de 50 farmacêuticos, com o objetivo de demonstrar a importância do papel do farmacêutico contra o mau uso dos medicamentos. Esse trabalho mostra a relação entre o farmacêutico e o paciente no sentido de prevenir, identificar e resolver os problemas relacionados aos medicamentos (TOMECHKO *et al.*, 1995).

Na Declaração de Tóquio de 1993, a Atenção Farmacêutica foi reconhecida pela Federação Internacional Farmacêutica (FIP) como parte integrante das Boas Práticas de Farmácia (FOPPE *et al.*, 1999) e surge então o primeiro conceito reconhecido pela OMS sobre "atenção farmacêutica: a prática profissional na qual o paciente é o principal beneficiário das ações do farmacêutico e esta atenção é o resultado das atitudes, dos comportamentos, dos compromissos, das inquietudes, dos valores éticos, das funções, dos conhecimentos, das responsabilidades e das habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com o objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e qualidade de vida do paciente" (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1995).

Segundo modelo proposto por Strand (TOMECHKO *et al.*, 1995), a atenção farmacêutica pode ser global (*Comprehensive Pharmaceutical Care*) e segundo modelo proposto por Hepler (GOURLEY *et al.*, 1998), a atenção farmacêutica também pode ser dirigida a grupos de risco - idosos, polimedicados, pacientes com doenças crônicas (*Therapeutics Outcomes Monitoring*).

A *American Society of Health System Pharmacists* também define a atenção farmacêutica como o conceito acima, ressaltando a importância do contato direto do farmacêutico com o paciente (GOURLEY *et al.*, 1998).

Segundo SHEFCHECK e THOMAS (1996), a atenção farmacêutica envolve o manuseio do tratamento medicamentoso do paciente através da orientação, do monitoramento farmacoterapêutico e do aumento da adesão. É necessário que os farmacêuticos aceitem maiores responsabilidades para otimizar o tratamento dos pacientes e aumentar a colaboração com outros profissionais da saúde.

Na Espanha, o farmacêutico recebeu apoio legal para trabalhar com o paciente, através da lei federal 16/1997 de 26/04/97, segundo a qual o farmacêutico deve fornecer informações e fazer o seguimento dos tratamentos farmacológicos dos pacientes (FAUS e MARTINEZ, 1999).

No ano seguinte, em 1998, um grupo de profissionais farmacêuticos espanhóis se reuniu em Granada para harmonizar conceitos sobre atenção farmacêutica e estabelecer critérios para interpretar os problemas

relacionados com medicamentos, que definiram com níveis de 1 a 6 para estabelecer necessidade, efetividade e segurança do uso de medicamentos, diferindo um pouco dos níveis adotados por Hepler e Strand (em 1990, 8 níveis e em 1998, 7 níveis). Quatro anos depois, em 2002, houve o Segundo Consenso de Granada, que redefiniu o conceito de *“PRM : problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados da farmacoterapia, que devido a várias causas, conduzem à não consecução do objetivo terapêutico e à aparição dos efeitos não desejados”* (COMITÉ, 2002).

Na Holanda, a atenção farmacêutica em farmácias comunitárias é o resultado de muitas influências, tais como: o relacionamento farmacêutico-médico, o relacionamento farmacêutico-paciente, educação continuada para os farmacêuticos, informação dirigida aos pacientes, desenvolvimento da farmacovigilância e farmácia clínica e desenvolvimento da farmácia social. (FOPPE *et al.*, 1999).

Na década de 1990, foram publicados e posteriormente indexados nas fontes secundárias mais utilizadas um total de 2.510 trabalhos com a palavra-chave *pharmaceutical care*. Dentre os países que mais contribuíram na produção de trabalhos aparecem os Estados Unidos com 1894, Reino Unido com 139, Holanda com 107, Canadá com 92, Alemanha com 61, Espanha com 40, entre outros. Esses números dão uma noção do trabalho nesta área em âmbito mundial (FERNÁNDEZ-LLIMÓS *et al.*, 2001).

O Conselho Federal de Farmácia do Brasil, em 2001, elaborou a Resolução 357/2001, de 27/04/01, que regulamenta as Boas Práticas Farmacêuticas (BRASIL, 2001). Essa resolução (Anexo I, capítulo I, item 6.22) define a *“atenção farmacêutica : conceito de prática profissional no qual o paciente é o principal beneficiário das ações do farmacêutico. A atenção é o compêndio das atitudes, dos comportamentos, dos compromissos, das inquietudes, dos valores éticos, das funções, dos conhecimentos, das responsabilidades e das habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente”*.

O conceito de atenção farmacêutica foi também objeto, recentemente, de reuniões coordenadas pela Organização Panamericana de Saúde, reunindo os trabalhos de representantes de vários órgãos e serviços governamentais, docentes e pesquisadores, do qual surgiu um Consenso sobre Atenção Farmacêutica. O relatório contém conceitos, sistematização de experiências realizadas nessa área, recomendações e estratégias para a promoção dessa prática profissional (IVAMA *et al.*, 2002). Segundo esse Consenso, *“a atenção farmacêutica configura um processo no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do usuário relacionadas ao medicamento, por meio da detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados com medicamentos (PRM), de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados definidos, buscando a melhoria da qualidade de vida do usuário”*.

2.1.4 Adesão

Para a prevenção ou resolução de problemas relacionados aos medicamentos, é fundamental o correto cumprimento da prescrição médica, com a participação ativa e voluntária por parte do paciente, ou de pessoas encarregadas de seus cuidados, em relacionamento colaborativo entre o paciente e os profissionais da saúde (FELKEY, 2001).

A essa participação ativa e voluntária por parte do paciente dá-se o nome de “adesão” ou “aderência”. Em língua inglesa, utilizava-se comumente a palavra *compliance* (cumplicidade) com o seguinte significado: *“o cumprimento estrito pelo paciente da prescrição médica”*. Recentemente, os autores de língua inglesa têm utilizado o termo *adherence* para expressar o correto cumprimento da prescrição (FELKEY, 2001). Para aumentar a adesão do paciente ao tratamento, o profissional de saúde deve sempre procurar estímulos para que o paciente seja mais ativo e decida sobre o seu tratamento e suas conseqüências com relação à sua saúde (ZANINI e PAULO, 1997).

Segundo MORREL (1984), a adesão é muito mais uma questão de *“mais ou menos”* do que de *“sim ou não”*. Não é certo classificar os pacientes em obedientes e não obedientes, mas sim observar os diversos aspectos que caracterizam o uso adequado dos medicamentos.

A não-adesão pode ter várias formas, tais como: não cumprimento da prescrição, esquecimento da administração, interrupção do tratamento antes do tempo, dose ou intervalo entre doses incorretos, cuidados com alimentos.

O farmacêutico está em posição ideal para promover a adesão, pois é o profissional habilitado para orientar e acompanhar a farmacoterapia dispensada ao paciente. Todos esses problemas podem ser evitados com orientação e acompanhamento adequados (FELKEY, 2001).

Torna-se então necessário que os modelos de atenção farmacêutica tenham estratégias para monitorar e aumentar a adesão, principalmente em pacientes com doenças crônicas como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares (NICHOLS-ENGLISH e POIRER, 2003).

Dentre as técnicas experimentais mais utilizadas para avaliar a adesão estão os métodos indiretos, por exemplo: entrevistas com pacientes, observação de efeitos colaterais, contagem de comprimidos, análise de evolução dos exames. Pode-se também recorrer a métodos diretos que compreendem os exames laboratoriais de fluorescência de urina e de detecção do fármaco ou de seus metabólitos no organismo ou de eventuais marcadores. São, entretanto, caros, inconvenientes para os pacientes e limitado a um certo número de medicamentos (ZANINI e PAULO, 1997).

Várias técnicas foram e continuam sendo desenvolvidas para se obter mais dados na área, mas a maneira mais simples de se estimar a obediência de um paciente à prescrição ainda consiste na observação do resultado clínico do tratamento e do relato dos efeitos colaterais esperados (ROCHA JUNIOR, 1997).

O método da entrevista não é considerado caro e permite que o farmacêutico se preocupe com o paciente e possa ter um retorno de informação (*feedback*) imediato a partir de seus relatos. A limitação desse método é que depende da honestidade das respostas dos pacientes. Porém, geralmente os farmacêuticos podem obter informações confiáveis, desde que a entrevista seja sistemática e inclua questões específicas sobre o entendimento das instruções (NICHOLS-ENGLISH e POIRER, 2003).

Segundo CAELLES *et al.* (2001), deve-se ter empatia, um verdadeiro interesse pelo paciente com perguntas que beneficiem o tratamento. As entrevistas de seguimento podem ser pessoais ou por telefone. Através desse processo, caracterizado por uma relação de confiança mútua entre farmacêutico e paciente, obtém-se resultados confiáveis. O'NEIL e POIRER (1998) chamam a atenção para a importância de educar, informar e prevenir o paciente nas implicações e nos cuidados tocantes ao tratamento, especialmente no que diz respeito às reações adversas que possam ocorrer.

Os fatores que promovem a adesão ao tratamento podem ser relacionados: à doença (percepção da gravidade da doença), ao tratamento (percepção dos benefícios do tratamento, instruções verbais e escritas, conveniência do tratamento), ao paciente (bom planejamento e bom relacionamento com seu médico), à participação no plano de tratamento e na confiança no médico.

Os fatores que diminuem a adesão podem ser relacionados: à doença (doenças crônicas, falta de sinais ou sintomas), ao tratamento (efeitos adversos desagradáveis, duração e complexidade do tratamento, demora para sentir o resultado do tratamento), ao paciente, tais como: falta de apoio social, dificuldades educacionais, descuido com a saúde, falta de conscientização da necessidade de medicação, problemas econômicos e atitudes negativas relacionadas ao tratamento (NICHOLS-ENGLISH e POIRER, 2003).

A falta de adesão é um grande problema de Saúde Pública. Nas últimas décadas, nos Estados Unidos, vários artigos têm sido publicados para que os farmacêuticos e outros profissionais da saúde possam resolver esse problema (NICHOLS-ENGLISH e POIRER, 2003). A questão da adesão é tão importante que desde 1989, o *National Council on Patient Information and Education* (NCPPIE, 2003), a define como “o outro problema da América com medicamentos” (*America's other drug problem*).

2.1.5 Acordo colaborativo

Mudanças nos sistemas de saúde e educacionais fizeram com que as disciplinas e os profissionais se integrassem de uma maneira colaborativa, coordenada e com custo-efetividade. Essa necessidade de integração interdisciplinar faz com que haja uma transformação de um grupo de indivíduos de diferentes profissões em uma verdadeira equipe colaborativa (PAPA *et al.*, 1998).

O interesse e a necessidade em coordenar as atividades dos vários profissionais da saúde é crescente, quando se deseja otimizar a atenção e os cuidados com o paciente. Devido à morbidade e mortalidade relacionadas aos medicamentos e muitas inovações nas áreas médica e farmacêuticas, torna-se cada vez mais necessária a colaboração entre médicos e farmacêuticos (McDONOUGH e DOUCETTE, 2001).

A equipe multiprofissional nos cuidados da saúde é constituída por grupo independente, com médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais que compartilham um propósito comum e responsabilidades, em que cada membro conhece muito bem sua função para que as habilidades e conhecimentos de cada um se somem para promover um serviço eficaz (POULTON e WEST, 1993).

A palavra colaborar é derivada do latim *collaborare* que significa “laborar junto”. Todavia, colaboração é um processo complexo, que envolve pessoas e não instituições (HENNEMAN *et al.*, 1995; LINDEKE e BLOCK, 1998). Embora o conceito de colaboração entre os profissionais da saúde seja relativamente novo para a farmácia, a enfermagem já o utiliza há um bom tempo, com várias referências na literatura (McDONOUGH e DOUCETTE, 2001).

Há condições primordiais necessárias para haver a colaboração: os profissionais devem ter respeito, confiança, compromisso mútuo, estar próximos, conhecimento clínico adequado, precisam de tempo para interagir, devem ser receptivos ao trabalho integrado, ter boa comunicação, compartilhar as responsabilidades na atenção ao paciente, valorizar o trabalho do outro profissional da saúde (McDONOUGH e DOUCETTE, 2001).

FERRO *et al.* (1998) comentam que o melhor meio para superar obstáculos à participação do farmacêutico nas equipes profissionais é o estabelecimento de “acordos colaborativos de prática” (*collaborative practice agreements*) com os médicos - ou simplesmente “acordos colaborativos”. Nessa cooperação, os médicos auxiliam a capacitação do farmacêutico em aspectos médicos necessários para otimizar o monitoramento e gerenciamento da terapia medicamentosa. Por exemplo, através de um protocolo definido, o farmacêutico pode monitorar pacientes que estejam em tratamento com anticoagulantes através do acompanhamento das taxas do *International Normalized Ratio* (INR), podendo modificar a dosagem do anticoagulante de acordo com os protocolos. Podem também realizar inúmeros serviços, como imunizações e o acompanhamento de hipertensos, diabéticos, asmáticos.

É conveniente ter um acordo pré-estabelecido de trabalho para a proteção legal das partes envolvidas, estabelecendo as responsabilidades e os direitos de cada uma. Esse acordo pode ser um documento escrito que define o trabalho dos profissionais envolvidos num relacionamento colaborativo e complementar (FERRO *et al.*, 1998; HERMAN e ZIEL, 1999).

Os modelos colaborativos de cuidados na saúde têm sido recomendados por organizações profissionais (HENNEMAN *et al.*, 1995). Nos Estados Unidos, desde 1996, é recomendado o relacionamento colaborativo entre farmacêuticos e médicos através das Associações de Farmacêuticos, que entram em contato com as Associações Médicas. (SHEFCHECK e THOMAS, 1996).

O *American College of Physicians* incentiva os médicos a encontrarem novas maneiras de trabalhar com os farmacêuticos em benefício do paciente. Desde o relatório do *Institute of Medicine* sobre erros de medicação em 1999, foram avaliados vários métodos para aumentar a segurança de uso de medicamentos nos pacientes. Como consequência, verificou-se a importância do papel do farmacêutico na atenção ao paciente para evitar erros de medicação e a necessidade de se aumentar a colaboração entre médicos e farmacêuticos. A instituição também acredita que os farmacêuticos podem ensinar aos médicos sobre interações medicamentosas, minimização de custos e educar os pacientes para a utilização segura dos medicamentos (ENGLISH, 2001).

Outro exemplo interessante de acordo colaborativo foi um programa desenvolvido em Washington, entre farmacêuticos de farmácias comunitárias e médicos. O programa, denominado de *Emergency Contraceptive Pills* (ECP) foi elaborado, mediante protocolo pré-estabelecido entre ambas as partes, no qual, a partir de um critério de elegibilidade dos pacientes, os farmacêuticos eram autorizados a prescrever anticoncepcionais de emergência. Este programa era fundamentado no fato de que quanto mais cedo o anticoncepcional de emergência fosse administrado, tanto menor a possibilidade de uma gravidez indesejada, pois esses anticoncepcionais podem prevenir uma gravidez em 75% a 81% dos casos. O programa foi muito bem sucedido (SOMMERS *et al.*, 2001).

Mais de vinte estados norte-americanos já têm esses acordos regulamentados por lei para o gerenciamento do tratamento medicamentoso, mas ainda são relativamente poucos farmacêuticos que o fazem (FERRO *et al.*, 1998; McDONOUGH e DOUCETTE, 2001). Nos locais onde é exercida essa prática, farmacêuticos, médicos e consumidores ficam satisfeitos com a experiência do acordo colaborativo. A expectativa é que isso incentive os outros estados norte-americanos a regulamentar esses acordos (SOMMERS *et al.*, 2001).

Na Holanda, a colaboração entre médicos e farmacêuticos se intensificou com a formação de grupos de consulta farmacoterapêutica nas décadas de 1970 e 1980. Em 1991, o governo holandês incentivou a discussão envolvendo a farmacoterapia entre farmacêuticos e médicos, publicando os "Protocolos para os Grupos de Consultas Farmacoterapêuticas". Os encontros farmacoterapêuticos resultaram numa estreita cooperação entre farmacêuticos e médicos na comunidade holandesa. Reconhecendo a importância da cooperação interprofissional, em 1980 é que se definiu que o farmacêutico deveria fornecer informação sobre os medicamentos para os pacientes a não ser que o médico requisitasse ao farmacêutico para não fazê-lo. Entretanto, no mesmo ano, o presidente da *Dutch Society for the Advancement of Pharmacy* (KNMP) sustentou que todos os pacientes tinham o direito à informação sobre medicamentos, mesmo que o médico negasse ao farmacêutico o direito de fornecê-la (FOPPE *et al.*, 1999).

2.1.6 Integração da atenção farmacêutica com a farmacovigilância

O principal meio de avaliação e detecção precoce dos efeitos adversos dos medicamentos, bem como dos riscos relacionados a sua segurança e efetividade é a atenção farmacêutica. Esse trabalho também potencializa as ações clínicas do profissional farmacêutico, inclusive com a utilização de protocolos clínicos, tendo como enfoque principal os problemas relacionados com medicamentos (HEPLER e STRAND, 1990; FAUS e MARTÍNEZ, 1999; IVAMA *et al.*, 2002).

O trabalho do farmacêutico tende a seguir uma tendência internacional dirigida a “problemas relacionados com medicamentos”, conhecida nos países de língua espanhola como “PRM”, sigla que é idêntica em português. O monitoramento e manuseio das reações adversas é parte das atribuições gerais do farmacêutico (STROM, 1992; LEE, 1997; WEEKES e DAY, 1998).

Segundo HEPLER e STRAND (1990), a atenção farmacêutica (*pharmaceutical care*) envolve três funções principais em benefício do paciente:

- identificar problemas potenciais e atuais relacionados aos medicamentos;
- resolver os problemas relacionados com os medicamentos ;
- prevenir os potenciais problemas relacionados aos medicamentos.

Esse tipo de atividade, em que prevalece o contato direto com o paciente e que permite melhor detectar, compreender e prevenir efeitos adversos, refletiu-se em 2002 no novo conceito de Farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde: “*a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado com medicamento*” (WHO, 2003).

2.2 HEPATITE C

A hepatite viral C é considerada atualmente como um dos mais graves problemas de saúde pública por ser uma doença crônica com alta incidência, que acarreta danos histológicos hepáticos de graus variáveis, podendo evoluir para a cirrose e carcinoma hepatocelular. É reconhecida atualmente como a principal causa de transplante hepático (EASL, 1999; BERNSTEIN, 2003a).

Através de análise de amostras de sangue de doadores, verificou-se que a infecção é de distribuição universal, existindo milhões de pessoas infectadas em todo o mundo. A prevalência mundial para hepatite C foi estimada em 3% nos diversos países, com cerca de 150 milhões de portadores crônicos. A incidência de novas infecções sintomáticas têm sido estimadas em 1 a 3 casos/100.000 pessoas anualmente (WHO, 1997c; EASL, 1999).

Foram encontradas taxas de prevalência de anticorpos anti-VHC (vírus da hepatite C) de 0,9 a 1,4% nos Estados Unidos (cerca de 4 milhões); 0,5 a 1,2% em países da Europa Ocidental; 0,5 a 5,6% em países orientais e 0,6 a 6, 5% na África. No Brasil, a prevalência é de cerca de 2,6% (WHO, 1997c; EASL, 1999).

Nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade devido à Hepatite C está aumentando e há autores que admitem que possa ultrapassar o número de mortes causadas pela AIDS nos próximos anos. Esta taxa de mortalidade reflete a alta incidência da Hepatite C em pessoas que tiveram transfusão sanguínea antes de junho de 1992 (ALTER, 1997; CENTERS, 1998).

Observa-se, contudo, que dados recentes (EASL, 1999; EPIDEMIC, 2003) indicam que a incidência de novos casos está diminuindo, porque a transmissão por produtos hemoderivados têm sido reduzida a quase zero devido a medidas preventivas. O mesmo acontece em pessoas que têm exposições freqüentes a derivados de sangue (pacientes hemofílicos, transplantados, pacientes com falência renal crônica ou submetidos à quimioterapia; criança nascidas de mães infectadas pelo VHC). Até mesmo entre os usuários de drogas intravenosas, a taxa de transmissão vem diminuindo, devido à medidas de conscientização dos riscos envolvidos.

As implicações da infecção por VHC na saúde pública só recentemente foram consideradas, como consequência de estudos epidemiológicos que dimensionaram a magnitude da infecção e um aumento alarmante da morbidade e mortalidade relacionados à hepatite C (LIANG, 1998; POYNARD *et al.*, 1998). O VHC é responsável por 20% das hepatites agudas e 70% das hepatites crônicas, 40% das cirroses, 60% dos carcinomas hepatocelulares e 30% dos transplantes hepáticos (EASL, 1999; SEEFF, 1999; BERNSTEIN 2003a).

O vírus da Hepatite C é disseminado por contato com sangue. Transfusões de sangue e o uso de agulhas e seringas compartilhadas, não esterilizadas, ou pobremente esterilizadas têm sido a maior causa de disseminação da doença. Com a introdução em 1991 de rotina de triagem de exames de sangue para detecção de anticorpos do VHC e com melhorias no teste na metade de 1992, praticamente desapareceu a relação entre hepatite C e transfusão de sangue (CENTERS, 1998; EPIDEMIC, 2003).

Os usuários de drogas ilícitas intravenosas constituem hoje o grupo de maior risco do VHC (cerca de 35%). Existe também o risco da doença por contato domiciliar ou sexual com portadores do vírus (10%), em profissionais da área da saúde (2-10%), em pacientes submetidos à diálise (1%). Cerca de 45 a 55% dos pacientes infectados não apresentam antecedentes bem definidos (FOCACCIA e SOUZA, 1996; ALTER, 1997).

A doença é pouco diagnosticada, pois o quadro clínico agudo manifesta-se em apenas 5 a 10% dos casos e a infecção crônica (definida pela presença do VHC no sangue e no fígado) é geralmente assintomática, com sintomas difíceis de reconhecer por serem freqüentemente brandos e de progressão lenta. A doença pode continuar por anos, até mesmo décadas, antes de progredir significativamente; os quadros graves parecem levar, em média, cerca de vinte anos (FOCACCIA e SOUZA, 1996; EPIDEMIC, 2003).

Pelo menos 75% dos pacientes com hepatite C desenvolvem infecção crônica. Após períodos variáveis de dois a quarenta anos, ocorre cirrose em cerca de 20% dos pacientes que albergam o vírus. Em 10% dos pacientes, existe o risco de desenvolver câncer de fígado. Cerca de 15% dos indivíduos infectados têm remissão espontânea, 25% têm a doença assintomática com alanina aminotransferase (ALT) normal persistente, portanto, cerca de 40% dos pacientes têm remissão ou evolução benigna (FOCACCIA e SOUZA, 1996; EASL, 1999).

Os indivíduos infectados, apesar de assintomáticos, são altamente contagiosos. Devido à longa progressão da doença, mesmo os pacientes que eventualmente morrerão por causa da Hepatite C, serão portadores do vírus por décadas antes disso acontecer, pois na grande maioria dos casos o paciente permanece sem diagnóstico a não ser no caso de detecção de exames laboratoriais alterados na doação de sangue (CENTERS, 1998).

O diagnóstico de certeza da hepatite C crônica baseia-se no achado de sorologia positiva para o anticorpo anti-VHC associado à positividade do VHC-ARN. Uma nova técnica, denominada teste com ensaios do tipo *immunoblot* recombinante (RIBA) surgiu em 1990 para se obter uma melhor especificidade diagnóstica (PAWLOTSKY *et al.*, 1994). Mais tarde, passou-se a empregar o teste imunoenzimático de segunda geração (ELISA-2). Atualmente, já existe o ELISA de terceira geração e o RIBA-3. Para uma melhor investigação da presença de viremia em pacientes com anti-VHC persistentemente positivo, utiliza-se atualmente a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), para pesquisa do ARN do vírus da hepatite C. É uma técnica bastante sensível, considerada como o melhor teste na detecção de viremia pelo VHC (*padrão ouro*). Além disso, a quantificação no VHC-ARN pode ser realizada por diversos métodos, sendo o mais aceito aquele que utiliza a técnica do ADN ramificado - "*branched ADN*" ou bADN (PAWLOTSKY *et al.*, 1994; ALTER *et al.*, 1995; FERREIRA e NISHIOKA, 1998).

A biópsia hepática é, até agora, o melhor exame para avaliar a extensão e a atividade da doença no paciente crônico do VHC; na maioria das vezes, demonstra achados compatíveis com a hepatite crônica. Deve ser realizada em todos os pacientes confirmadamente positivos para o VHC, com alanina aminotransferases (ALT) alteradas ou ARN/PCR reagente antes do início do tratamento (ESTEBAN, 1996; FOCACCIA e SOUZA, 1996; FERREIRA e NISHIOKA, 1998).

Os exames de laboratório revelam as aminotransferases oscilantes ou pouco elevadas, intercaladas com períodos de normalidade. Os índices de ALT e bilirrubina são menos proeminentes em comparação às hepatites por vírus A e B. Após um pico inicial da ALT, na fase aguda, esta enzima tende a cair, podendo chegar à normalização em apenas 20% dos casos. A ALT, entretanto, após o pico inicial, pode persistir aumentada 2 a 3 vezes acima do limite normal, por um período superior a 6 meses, o que ocorre em cerca de 50 a 80% dos casos. A medida de albumina sérica e atividade de protrombina são melhores do que as alanina aminotransferases como parâmetro evolutivo da doença, indicando alterações da síntese hepática (FOCACCIA e SOUZA, 1996; EPIDEMIC, 2003).

A estrutura do vírus da Hepatite C é, como a maioria das viroses complexas, um núcleo de material genético (ARN), rodeado por uma concha protetora de proteína, e depois envolto num envelope lipídico de material celular. O genoma do vírus da hepatite C contém 9.400 pares de bases de nucleotídeos. Essa estrutura do vírus da hepatite C é similar à dos flavivírus e pestivírus, sendo atualmente considerado o terceiro gênero da família *Flaviviridae* (BUKH *et al.*, 1995; EPIDEMIC, 2003).

O vírus da hepatite C, sendo um vírus ARN, tem uma poderosa capacidade de multiplicação e transmissão. O ARN viral pode ser diretamente lido pelos ribossomos celulares, funcionando como o ARNm normal presente na célula. Isto significa que a hepatite C requer somente uma pequena porção de ARN para transmitir a informação genética. Além disso, a natureza instável da molécula de ARN propicia esse fator mutagênico, permitindo que o vírus da hepatite C desenvolva novas variações genéticas. Quando o organismo combate uma das formas, surgem outras mutações que não são reconhecidas pelo sistema imunológico (BUKH *et al.*, 1995; EPIDEMIC, 2003).

Há seis tipos básicos de genótipos do VHC, com 15 subtipos, que variam em prevalência em diferentes regiões do mundo. Cada um desses genótipos pode se diferenciar significativamente em seus efeitos biológicos - em termos de replicação, mutação, tipos, gravidade de doenças do fígado, detecção e opções de tratamento. Entretanto, essas diferenças não estão suficientemente compreendidas. Essas 21 variações em genótipos e a mutação constante do vírus em indivíduos infectados, representam o maior desafio para o desenvolvimento de tratamentos e vacinas contra o VHC e mesmo para detecção confiável do vírus. Não há garantias que tratamento, teste ou vacina serão eficazes. Além do mais, indivíduos curados de um tipo do vírus poderão ser reinfectados por outras mutações deste (BUKH *et al.*, 1995).

O período médio de incubação do vírus é de 7 a 8 semanas, mas assim que uma infecção começa, ela cria diferentes variações genéticas por si só. As formas mutantes são freqüentemente diferentes o suficiente para que o sistema imunológico não possa reconhecê-las. Então, mesmo que o sistema imunológico comece a reagir contra essa nova variação, o vírus sofre uma outra mutação rapidamente. Assim, a produção de anticorpos contra o VHC não produz imunidade contra a doença, como ocorre com outras viroses (FARCI *et al.*, 1992; FARCI *et al.*, 1994).

A hepatite C crônica é uma doença de difícil tratamento. Os primeiros resultados positivos obtidos datam de 1986, quando HOOFNAGLE *et al.* descreveram efeitos benéficos da alfainterferona, em estudo piloto com pacientes com "hepatite crônica não A, não B" - HNANB (à época ainda não era caracterizada a hepatite C). Portanto, mesmo antes do vírus ser identificado, o tratamento preconizado era a alfainterferona.

A partir de 1989, quando foram desenvolvidos testes sorológicos para a detecção de anticorpos específicos anti-VHC, é que os conhecimentos sobre a hepatite C tomaram maior impulso (CHOO *et al.*, 1989). Este estudo teve grande repercussão em grupos que iniciaram vários trabalhos randomizados e controlados. DAVIS *et al.* (1989) concluíram que o tratamento com alfainterferona por seis meses era eficaz, embora houvesse recaída após o término do tratamento. Em 1991, nos Estados Unidos, o tratamento de escolha era a alfainterferona, pois ensaios clínicos controlados e randomizados demonstraram que o tratamento com alfainterferona induzia à remissão sustentada da doença numa proporção muito maior no grupo tratado do que no grupo sem tratamento (HOOFNAGLE e LAU, 1996; POYNARD *et al.*, 1996).

As alfainterferonas têm sido utilizadas desde então no tratamento de pacientes com hepatite C crônica, pela eficácia em inibir a replicação do vírus, reduzindo o nível de lesão hepatocelular e o grau de atividade necro-inflamatória. A alfainterferona tem sido considerada o medicamento de eleição para o tratamento desta infecção viral, mesmo sabendo-se que não é universalmente efetivo, com apenas 20 a 30% de resposta sustentada após seis meses de suspensão da droga (PAWLOTSKY *et al.*, 1996). Apesar da eficácia relativamente baixa do tratamento, este é justificado pela alta prevalência da infecção e pelo potencial da doença em evoluir para formas avançadas de doença hepática (DAVIS, 1994, 1997).

Apesar de existirem vários tipos de alfainterferona, com pequenas diferenças de estrutura que repercutem quanto à cinética e aos efeitos adversos, a literatura não refere diferença entre eles quanto à eficácia de tratamento e efeitos adversos (WONG *et al.*, 1996; LEE, 1997). Na prática, estão disponíveis a alfainterferona-2a, alfainterferona-2b e a interferona de consenso. Todas as alfainterferonas têm sido consideradas intercambiáveis para fins de tratamento da hepatite C crônica (KEEFFE e HOLLINGER, 1997).

Com relação à betainteferona, VILLA *et al.* (1996), em um estudo randomizado, duplo cego, prospectivo, constataram que a betainteferona não possui nenhum efeito benéfico no tratamento da hepatite C crônica.

Para se comparar esquemas de tratamento com o uso da alfainterferona, foram realizados vários estudos: POYNARD *et al.* (1995), na França, compararam três grupos: tratamento com 3MU de alfainterferona-2b 3 vezes por semana por 18 meses, tratamento com 1MU de alfainterferona-2b por 12 meses e o terceiro sem tratamento. Esses autores concluíram que o tratamento com 3 MU de alfainterferona-2b 3 vezes por semana durante 18 meses foi o esquema que deu melhores resultados.

LINDSAY *et al.* (1996), nos Estados Unidos realizaram um estudo multicêntrico em nove centros médicos acadêmicos, onde 248 pacientes com hepatite C crônica foram randomizados para receber 3, 5 ou 10 MU da alfainterferona três vezes por semana por 12 semanas. Além de se avaliar as respostas, pretendia-se também determinar se doses mais altas de alfainterferona aumentariam a sua duração. De acordo com a resposta (nível de ALT), os pacientes continuavam com a mesma dose ou com doses aumentadas por mais 12 ou 36 semanas. A conclusão a que se chegou foi que a resposta inicial ao tratamento não foi aumentada devido à elevação da dose e, mesmo naqueles em que se observou que a resposta sustentada ao tratamento aumentaria, não compensaria administrar doses mais altas do que 3 MU três vezes por semana.

Esses dados foram também confirmados por TASSOPULOS *et al.* (1996), que chamaram a atenção para a dificuldade em se tolerar altas doses devido às reações adversas ao medicamento e por estudos de metanálise realizados por POYNARD *et al.* (1996) e CARITHERS e EMERSON (1997).

Desde 1996, a alfainterferona passou a ser utilizada na dose de 3 MU, por via subcutânea, três vezes por semana (9 MU/semana), por um período de 12 meses (HOOFNAGLE e Di BISCEGLIE, 1997).

Por ser um fármaco de alto custo e que acarreta diversos efeitos colaterais, os pacientes a serem tratados são cuidadosamente selecionados, sendo candidatos ao tratamento com alfainterferona na hepatite C pacientes que satisfaçam alguns critérios mínimos de elegibilidade ao tratamento. São considerados parâmetros pré-tratamento

preditivos de uma resposta benéfica sustentada ao tratamento com alfainterferona : duração curta da doença, idade menor que 45 anos, peso menor que 86 kg, índice de baixa atividade de doença (VHC-ARN), ausência de cirrose detectada na biópsia hepática, baixo nível de ferritina, transpeptidase gama-glutaminil e uma baixa concentração de bilirrubina (PAWLOTSKY *et al.*, 1996; FERREIRA e NISHIOKA, 1998).

Pacientes com ALT normal, embora sejam VHC-ARN positivos e apresentem histologia compatível com hepatite crônica, não devem ser tratados, pois não se conseguiu demonstrar, até o presente momento, benefícios deste tipo de abordagem (NIH, 1997; EASL, 1999).

A avaliação da resposta ao tratamento deve incluir a determinação da ALT e a pesquisa do VHC-ARN. Quase todos os respondedores apresentam, além da normalização da ALT, negatificação do VHC-ARN, sendo considerada resposta sustentada quando os mesmos parâmetros persistem negativos seis meses após o término do tratamento. O índice de resposta dos pacientes durante o tratamento é de cerca de 50%, enquanto metade dos pacientes inicialmente respondedores tendem a apresentar recidivas após a suspensão da droga, fazendo com que um em cada quatro pacientes tratados sustente uma resposta por períodos prolongados (NIH, 1997; EASL, 1999).

Nos últimos anos, outros esquemas de tratamento e novos medicamentos vêm sendo pesquisados. McHUCHTISON *et al.* (1998) estudaram os efeitos da associação da alfainterferona com a ribavirina (agente antiviral, análogo nucleosídeo sintético, estruturalmente semelhante à guanosina) como tratamento inicial de pacientes portadores de hepatite C crônica. DAVIS *et al.* (1998) pesquisaram essa associação como uma alternativa de tratamento para os pacientes que não tiveram resultado com a terapia com alfainterferona. Os dois estudos multicêntricos, randomizados e controlados mostraram que esta associação era mais eficaz que a alfainterferona, com taxas importantes de resposta virológica sustentada (31-38% com o tratamento inicial e 49% quando utilizados nos pacientes refratários ao tratamento com alfainterferona).

Durante a conferência internacional de consenso para tratamento da Hepatite C crônica (EASL, 1999), foram então discutidos resultados destes trabalhos e de outros (POYNARD *et al.*, 1998; LENGYEL *et al.*, 1999; GIAMPAOLO, 2000), também randomizados e controlados que modificaram o tratamento dos pacientes com hepatite C crônica, sendo então recomendado o tratamento da terapia associada da alfainterferona com a ribavirina e o tratamento somente com alfainterferona para os pacientes para os quais a ribavirina está contra-indicada. Alguns pesquisadores consideram imprudente o uso indiscriminado dessa associação (NEWMAN, 1999). No Brasil, em fevereiro de 2000, ficou regulamentado o tratamento associado (alfainterferona e ribavirina) para os pacientes com hepatite C crônica pelo Ministério da Saúde mediante critérios estabelecidos.

Há também no mercado a pegalfainterferona, que por ter liberação prolongada, permite comodidade posológica ao paciente (administração uma vez por semana). Estão sendo pesquisados também novos medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica inibidores de polimerases, inibidores de proteases, oligonucleotídeos ou ribozimas (REDDY *et al.*, 2000; BERNSTEIN, 2003b; BRÄU, 2003).

2.3 ALFAINTERFERONAS

2.3.1 Aspectos gerais

Alfainterferonas são polipeptídeos que possuem atividade antiviral, citotóxica e imunomoduladora, produzidos por virtualmente todas as células eucarióticas em resposta a variados estímulos. As interferonas são classificadas em alfa, beta e gama, de acordo com os subtipos antigênicos: a alfainterferona é derivada de leucócitos, a betainterferona é derivada de fibroblastos e a gamainterferona é derivada de células linfóides. Estudos de aminoácidos demonstraram que as alfainterferonas, betainterferonas e gamainterferonas consistem de polipeptídeos com 165 e 166 aminoácidos; entretanto alguns aminoácidos podem ter sido cortados da gamainterferona durante a secreção. A atividade antiviral das alfainterferonas tem sido base de ensaios clínicos, apesar de outras atividades biológicas (ZANINI *et al.*, 1997; MARTINDALE, 2002).

A alfainterferona é uma glicoproteína modificadora da resposta biológica com atividade antiproliferativa, relacionada com alteração nas sínteses de ácido nucléicos e proteínas com bloqueio da passagem da fase em repouso para a fase proliferativa da divisão celular. Tem atividade imunomoduladora, possivelmente relacionada à sua ligação/complexação com receptores gangliosídeos de membrana celular, por meio de receptores específicos, induzindo enzimas (2'-5'-oligoadenilato sintetase, proteína-quinase e endonuclease) e a síntese de novos ARN e proteínas, responsáveis pela inibição da síntese protéica viral e conseqüente replicação viral em células infectadas (ZANINI *et al.*, 1997; USP DI, 1999). Segundo DAVIS (1997), a alfainterferona atua principalmente através da prevenção de nova infecção das células susceptíveis, mais do que pela inibição intracelular da replicação.

Independentemente do mecanismo de ação, o fato é que a alfainterferona causa uma redução na replicação do VHC quando medida pelos níveis séricos de VHC-ARN, e, como consequência, a heterogeneidade viral também se reduz, o que pode diminuir a tendência do VHC a escapar da resposta imune do hospedeiro (DAVIS, 1997; MARTINDALE, 2002).

Existem vários tipos de alfainterferonas, que têm sido consideradas equivalentes quanto à ação terapêutica: alfainterferona-2a recombinante, alfainterferona-2b recombinante, alfan1interferona, alfan3interferona (ZANINI *et al.*, 1997; USP DI, 1999) e a interferona de consenso (KEEFFE e HOLLINGER, 1997). Dentre as diferenças entre as alfainterferonas, podem ser citadas:

- as alfainterferona-2as e alfainterferona-2bs são clones puros de subespécies únicas de alfainterferona, diferenciando-se pela seqüência de 2 aminoácidos e pelos métodos de purificação (MARTINDALE, 2002);
- a alfainterferona n-1 é uma mistura de subtipos de alfainterferonas naturais altamente purificados obtidos de células linfoblastóides humanas pela indução do vírus *Sendai* (FARRELL, 1997);

- a alfainterferona n-3 contém um espectro de alfainterferonas (até 14 subtipos) altamente purificadas, enquanto que as alfainterferona-2as e alfainterferona-2bs são interferonas únicas (SIMON *et al.*, 1997);
- a interferona de consenso é uma interferona recombinante sintética que teve sua estrutura planejada por um grupo de cientistas para obter melhor relação risco/benefício, sendo testado sua eficácia em dois estudos de fase III. Na prática, ainda não foi provado que fosse melhor do que os outros (KEEFFE *et al.*, 1997).

As alfainterferonas são indicadas para o tratamento de diversas afecções, tais como: condiloma acuminado (verruga vaginal), leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, carcinomas: bexiga, renal, cervical, leucemia mielocítica crônica, linfomas não-Hodgkin, melanoma maligno, mieloma múltiplo, micose fungóide, papilomatose laríngea, hepatite viral C crônica (ZANINI *et al.*, 1997; USP DI, 1999).

A Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo disponibiliza as alfainterferona-2as e alfainterferona-2bs, consideradas intercambiáveis quanto aos resultados terapêuticos. Para ambos os tipos de alfainterferona, as absorções intramuscular e subcutânea são maiores que 80% e ambos sofrem biotransformação renal. Todavia, existem também diferenças quanto à cinética:

- para a alfainterferona-2a, a concentração sanguínea máxima é atingida em 3,8 horas pela via intramuscular e em 7,3 horas pela via subcutânea;
- a meia-vida está entre 6 a 8 horas pela via intramuscular. e entre 3,7 a 8,5 horas pela via intravenosa;
- para a alfainterferona-2b, a concentração sanguínea máxima é atingida entre 3 a 12 horas pela via intramuscular e subcutânea e a meia-vida está entre 2 a 3 horas (ZANINI *et al.*, 1997; USP DI, 1999).

Está disponível atualmente a pegalfainterferona cuja meia-vida é maior que 90 horas, o que permite ser administrada via subcutânea somente uma vez por semana (BERNSTEIN, 2003a; BRÄU, 2003).

2.3.2 Reações adversas

O aparecimento de reações adversas provocadas pelas alfainterferonas é freqüente causa de abandono de tratamento de pacientes com hepatite C crônica. Di MARCO *et al.* (1997), na Itália, em coorte de 310 pacientes com doses de 10 MU e 5MU por 26 semanas, observaram que 59 pacientes (19% do total) não completaram a terapia devido aos efeitos colaterais.

Conforme referido anteriormente, a hepatite C crônica é em geral assintomática (BERNSTEIN, 2003b; EPIDEMIC, 2003). O paciente, assintomático até o início do tratamento, passa a ser obrigado a receber aplicações subcutâneas da medicação três vezes por semana, e o tratamento tem longa duração do tratamento, de um ano (HOOFNAGLE e Di BISCEGLIE, 1997). Além do incômodo das injeções, surgem reações adversas logo identificadas pelo paciente, criando-se uma situação paradoxal onde o tratamento da doença piora temporariamente a qualidade de vida do paciente (DAVIS *et al.*, 1994; BERNSTEIN, 2003b).

Para que se consiga boa adesão ao tratamento, é necessário que o paciente esteja bem consciente do riscos que a doença lhe trará no futuro e que esse desconforto durante um ano poderá prolongar sua vida. Para isso, é fundamental que se estabeleça boa relação médico-paciente e que exista apoio psicológico durante todo o tratamento (DAVIS *et al.*, 1994).

A vasta literatura científica sobre a alfainterferona, em que pese poucos trabalhos que têm nas reações adversas o enfoque principal do estudo, fornece um quadro previsível de alterações orgânicas e sintomas que o paciente poderá apresentar durante o tratamento. Diversos livros de textos, dentre eles ZANINI *et al.* (1997), USP DI (1999) e MARTINDALE (2002) descrevem os principais efeitos adversos provocados pela alfainterferona:

- nos primeiros dias após a aplicação, é freqüente o aparecimento de um quadro com febre e sintomas que simulam a gripe (síndrome de falsa gripe ou *flu-like syndrome*): febre, dores no corpo, dores de cabeça, calafrios, mialgias, artralgias. Esse quadro, que é atenuado pelo uso de paracetamol, em geral não requer modificação da dose e desaparece em poucos dias;
- durante o tratamento, surgem outros sintomas geralmente tolerados pelo paciente e que não obrigam a interrupção da terapia, mas podem ser causa de abandono do tratamento:
 - sintomas gerais: fadiga, febre, calafrios, mialgia, sudorese;
 - dores: dor de cabeça, artralgias, cólicas, dor abdominal, dor nas costas;
 - alterações cardiovasculares: taquicardia;
 - alterações no aparelho digestivo: boca seca, perda de apetite, náuseas, vômitos, diarréias;
 - alterações neuropsiquiátricas: visão turva, apatia, irritabilidade, alterações de humor, insônia, desânimo, mudanças cognitivas, perda de concentração;
 - eações que podem simular quadro do tipo alérgico: prurido, urticária, manchas vermelhas, corrimento nasal;
 - outras alterações: alopecia, reações locais;
 - alterações laboratoriais: aumento de triglicérides: proteinúria, aumento da alanina sérica e elevação das aminotransferases, hipertireoidismo, hipotireoidismo.

Reações adversas graves, que podem provocar interrupção do tratamento, são relativamente raras, mas podem ocorrer, especialmente quando são empregadas altas doses do medicamento (ZANINI *et al.*, 1997; USP-DI, 1999; MARTINDALE, 2002):

- alterações neuropsiquiátricas: psicose, depressão ou idéia suicida, delírio, confusão, ataxia extrapiramidal, parestesia, apoplexia;
- afecções da pele: psoríase, eritema multiforme;
- doenças imunes: doença tireóide autoimune, hepatite autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, cirrose biliar primária, septicemia, rejeição de transplante;

- alterações sistêmicas: descompensação hepática, sangramento, arritmias cardíacas, morte súbita, cardiomiopatia dilatada, hipotensão, falência renal aguda;
- outras reações graves: retinopatia, perda de audição, fibrose intersticial pulmonar;
- alterações laboratoriais: agranulocitose, diminuição de plaquetas, diminuição dos glóbulos vermelhos, trombocitopenia, anemia.

Os eventos adversos neuropsiquiátricos da alfainterferona podem ser problemáticos para a adesão do paciente ao tratamento, pois incluem: irritabilidade, confusão, desânimo, astenia, falta de iniciativa, assim como mudanças de comportamento, alterações de humor, agitação, paranóia, depressão. O mecanismo pelo qual as alfainterferonas causam esses efeitos psiquiátricos não é conhecido (DUSHEIKO, 1997).

A depressão pode ser considerada um dos efeitos adversos mais problemáticos, pois pode conduzir ao abandono do tratamento e à incapacitação social (BERNSTEIN, 2003b). A depressão grave que pode ocorrer durante o tratamento da hepatite C crônica com alfainterferona pode conduzir à tentativa de suicídio. JANSSEN *et al.* (1994) relataram 2 casos em que houve a tentativa de suicídio em pacientes sem histórico de distúrbio psiquiátrico. Por isso, recomendam o monitoramento durante a terapia e orientação ao paciente e seus familiares para o risco dos distúrbios emocionais que possam ocorrer durante o tratamento.

SHAKIL *et al.*, em 1996, relataram a ocorrência de convulsões em 4 pacientes com hepatite B e D durante o tratamento com alfainterferona em doses de 30-35 MU por semana após 2 a 14 meses de tratamento.

POUTIAINEN *et al.* (1994), em um estudo controlado e randomizado para observar o declínio cognitivo durante o tratamento com alfainterferona em pacientes com esclerose lateral amiotrófica com altas doses (100 MU por 2 dias e 200MU por 3 dias, infusão contínua), submetem-nos a exames neuropsicológicos (testes de inteligência, memória, habilidades audiovisuais, cálculo, escrita), concluindo que a alfainterferona provocou a deterioração na memória verbal, cálculo, escuta e escrita em relação a pacientes com placebo sendo porém estes efeitos reversíveis pós-tratamento. Não foi encontrada referência a esse tipo de reação adversa com as doses habitualmente utilizadas no tratamento da hepatite C crônica.

O relato de visão turva é uma queixa relativamente freqüente nos pacientes tratados com alfainterferona. KAWANO *et al.* (1996), em um estudo prospectivo realizado em pacientes com hepatite C crônica tratados com alfainterferona para se avaliar a incidência de efeitos adversos oftalmológicos, verificaram que pouco mais da metade dos pacientes apresentaram anormalidades na retina, com manchas em flocos de algodão, sendo no entanto reversíveis no pós-tratamento. A perda de acuidade visual também pode ocorrer durante o tratamento com a alfainterferona utilizando doses similares às utilizadas para tratar a hepatite C crônica (CHAMBERS *et al.*, 1997).

KANDA *et al.* (1994), num estudo prospectivo (coorte) para avaliar a função auditiva através de exames audiométricos de 49 pacientes em tratamento, constataram que 22 (45%) apresentaram alterações da audição, 14 (29%) apresentaram *tinnitus* e 18 (35%) tiveram alguma perda da audição. Essas alterações ocorreram após alguns meses de tratamento com altas doses de alfainterferona (42 MU) nas duas primeiras semanas e 18 MU/(semana nas 14 a 22 semanas seguintes). Houve reversão do quadro com descontinuação do tratamento.

Há três tipos de seqüelas atribuídas ao tratamento com alfainterferona (6MU e 9MU) com relação ao sistema cardiovascular: arritmia, doença isquêmica e cardiomiopatia. Em um estudo realizado no Japão, TERAGAWA *et al.* (1996) realizaram a monitorização para eventos adversos cardíacos em 295 pacientes com hepatite C crônica em tratamento com alfainterferona. 10 (3%) pacientes tiveram efeitos adversos cardiovasculares, sendo 6 pacientes (47 a 64 anos) durante o tratamento e 4 após um ano do término do tratamento. Os efeitos adversos observados foram: arritmia (n=4), doença isquêmica (n=4) e cardiomiopatia (n=2). Não havia histórico de doenças cardiovasculares nesses pacientes e os pacientes melhoraram com a descontinuação do tratamento e terapia adequada.

Os efeitos colaterais conhecidos incluem a produção de uma grande variedade de autoanticorpos e ocasionalmente o desenvolvimento de doenças autoimunes, devido às propriedades imunomoduladoras, particularmente a disfunção da tireóide (GARCÍA-BUEY *et al.*, 1995;

IMAGAWA *et al.*, 1995; PREZIATI *et al.*, 1996). O aparecimento do hipertireoidismo ou hipotireoidismo (cerca de 2, 5%) têm sido relatados com o uso da alfainterferona no tratamento da hepatite C crônica (LISKER-MELMAN *et al.*, 1992), hipotireoidismo em 3, 5 % (IMAGAWA *et al.*, 1995) e além do aparecimento, também aumenta o número de auto-anticorpos antitireóide em pacientes que já tinham esses autoanticorpos. (CARELLA *et al.*, 1995; PREZIATI *et al.*, 1995).

MARAZUELA *et al.* (1996) avaliaram na Espanha o aparecimento de doenças autoimunes da tireóide em pacientes com hepatite C crônica comparando antes e durante o tratamento, onde se concluiu que durante o tratamento houve o aparecimento de hipotireoidismo (2,8%), anticorpos antitireóide (4, 9%) em pacientes sem anormalidades antes do tratamento, sendo que foram reversíveis depois da interrupção do tratamento. O quadro de visão turva e de alterações da audição com altas doses de alfainterferona podem ser devido a vasculite que altera a circulação em arteríolas, possivelmente decorrente de doenças auto-imunes (KANDA *et al.*, 1994; DUSHEIKO, 1997).

Além de disfunções da tireóide, outras doenças auto-imunes têm sido relatadas em estudos de casos relacionados ao uso da alfainterferona como artrite, psoríase, oligoartrite, sacroilite (MAKINO *et al.*, 1994; WÖLFER *et al.*, 1996; LOMBARDINI *et al.*, 1997), vitiligo (SIMSEK *et al.*, 1996) e trombocitopenia (BERNSTEIN, 2003b), que desapareceu com a descontinuação do tratamento e utilização de prednisolona e imunoglobulina (DOURAKIS *et al.*, 1996).

SAINOKAMI *et al.*, em 1994, realizaram um estudo sobre efeitos colaterais em pacientes com Hepatite C crônica tratados com alfainterferona (21-70 MU/semana), no qual os próprios pacientes diariamente escreviam sintomas, como: febre, cansaço, dor de cabeça, perda de apetite, artralgia, mialgia, calafrio, coceira, insônia, náusea, irritabilidade, vômito, diarreia, visão turva durante o tratamento. Esse método foi considerado muito útil para se avaliar os efeitos colaterais, pois se obteve um número muito grande de descrições.

Diversos estudos demonstraram que doses superiores a 3 MU, por via subcutânea, três vezes por semana (9 MU/semana), por um período de 12 meses aumentam o risco de efeitos adversos mas não alteram os resultados do tratamento (HOOFNAGLE e Di BISCEGLIE, 1997).

O esquema de tratamento (3MU de alfainterferona, três vezes por semana) que vem sendo utilizado desde 1996, modificou as expectativas da ocorrência de reações adversas. Atualmente, é pouco provável a ocorrência de reações graves que obriguem a interrupção de tratamento, mas a equipe médica deve se concentrar em obter a adesão do paciente para evitar abandonos de tratamento.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Os objetivos da pesquisa são:

- monitorar pacientes com hepatite C crônica quanto à ocorrência, o aparecimento e a evolução de sinais e sintomas descritos como reações adversas à alfainterferona antes, durante e após o tratamento;
- avaliar modelo de atenção farmacêutica dirigida à detecção de reações adversas medicamentosas em pacientes ambulatoriais.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 TIPO DE PESQUISA

Estudo descritivo prospectivo.

4.2 LOCAL

O estudo foi realizado no Ambulatório de Hepatites da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.3 POPULAÇÃO

Foram incluídos no estudo pacientes com hepatite C crônica tratados com alfainterferona durante um ano nesse ambulatório no período de novembro de 1998 a fevereiro de 2000 e acompanhados até julho de 2000.

Todos os pacientes foram submetidos a um mesmo protocolo de tratamento com alfainterferona definido pela Comissão de Medicamentos Básicos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, com a colaboração e participação de especialistas e professores de Centros Médicos e Universitários do Estado (SÃO PAULO, 2000).

Este protocolo tem por objetivo estabelecer a conduta terapêutica para a Hepatite C crônica na qual tenha sido comprovada sua eficácia ou seu uso consagrado, ficando a cargo das Universidades a pesquisa e experimentação de novos fármacos ou novas indicações.

Pelo protocolo clínico, os **critérios de inclusão** dos pacientes com hepatite C crônica no tratamento com alfainterferona e na pesquisa foram:

- presença do anticorpo anti-VHC (ELISA e RIBA de 2ª geração) por mais de 6 meses (e/ou na ausência de Hepatite Aguda);
- PCR - técnica de reação em cadeia da polimerase para VHC positivo;
- alanina aminotransferase (ALT) elevada em mais de uma ocasião;
- biópsia hepática com evidência de hepatite crônica com atividade necro-inflamatória e/ou fibrose;

- ausência de co-morbidade(s) severa(s) ou descompensada(s)-hepáticas ou sistêmicas;
- ausência de hepatite B ou auto-imune crônicas;
- anti-HIV negativo;
- não utilização de álcool ou substâncias ilícitas concomitante ao tratamento;
- termo de consentimento assinado para participação na pesquisa.

Os critérios de exclusão foram:

- presença de cirrose hepática;
- contra-indicação ao uso da alfainterferona ;
- desenvolvimento de efeitos adversos que implicassem em risco à saúde do paciente ou determinassem modificação da dosagem da alfainterferona;
- ausência de colaboração do paciente (uso incorreto da medicação, falta em mais de 3 consultas agendadas);
- mulheres em idade fértil que não fizessem uso de método contraceptivo eficaz.

O Hospital das Clínicas é considerado pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo como Centro de Referência para a dispensação da alfainterferona , garantindo assim o acesso dos pacientes ao medicamento e à manutenção do tratamento.

Todos os pacientes foram acompanhados pelo médico especialista, sendo marcados retornos a intervalos entre 30 e 45 dias durante todo o tratamento, três e seis meses após o término do tratamento e, a seguir, a critério médico.

Para a avaliação e acompanhamento do tratamento, a equipe médica examinou o paciente regularmente, com anamnese e exame físico que incluiu o controle de pressão arterial, avaliação de intercorrências que pudessem contra-indicar o tratamento, exames laboratoriais (uréia e creatinina mensais, eletroforese e ALT a cada 2 meses, hemograma com contagem de plaquetas e transaminases na primeira, segunda e quarta semanas, hormônios tireoideanos, quando houver clínica sugestiva de tireóidopatia). ARN/PCR após quatro meses e após doze meses, biópsia hepática após doze meses.

4.4 CASUÍSTICA

Devido ao grande número de pacientes atendidos no ambulatório, que se adequavam aos critérios de inclusão do protocolo (cerca de 400 pacientes), optou-se por monitorar apenas os pacientes atendidos às terças-feiras.

Um total de cinquenta e três pacientes com hepatite C crônica e tratados com alfainterferona foram monitorados quanto ao aparecimento, evolução e manuseio de reações adversas no período de novembro de 1998 a julho de 2000 (recebendo tratamento de novembro de 1998 a fevereiro de 2000). Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- grupo A, com vinte e três pacientes observados antes, durante e após o término do tratamento;
- grupo B, com trinta pacientes que já estavam em tratamento quando do início do monitoramento.

4.5 TRATAMENTO - ESQUEMA TERAPÊUTICO

Uma vez decidida a inclusão do paciente no grupo a ser tratado com alfainterferona, a dose e a duração do tratamento independem da evolução da doença, salvo suspensão do tratamento por decisão médica.

Todos os pacientes foram tratados com alfainterferona administrado preferencialmente à noite por via subcutânea na dose de 3 MU (três milhões de unidades) três vezes por semana (segunda, quarta e sexta-feira ou terça, quinta e sábado, conforme a conveniência do paciente) durante 1 ano ininterruptamente.

Foram utilizadas a alfainterferona-2b de marcas Intron-A[®] da Indústria Química e Farmacêutica Schering Plough e Interferon do Laboratório Biosintética Ltda. A alfainterferona-2a utilizada foi a de marca Roferon-A[®] da Indústria Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos S.A.). Todos esses produtos são apresentados em frasco-ampola com 3 milhões de UI.

O medicamento foi fornecido gratuitamente pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo através do HC-FMUSP e, como as alfainterferonas são consideradas intercambiáveis, a origem do medicamento (conforme a indústria farmacêutica) dependeu exclusivamente dos critérios de disponibilidade de acordo com o resultado de licitação e estoque do produto.

Para instrução ao paciente de como administrar a alfainterferona e para melhor adesão ao tratamento, a primeira administração da alfainterferona foi sempre realizada no ambulatório de Hepatites, sob a orientação de uma enfermeira e um técnico especializado. São abordados os seguintes pontos principais de orientação ao paciente:

- guarda e conservação do medicamento (geladeira entre 2º e 8º C);
- preparo do medicamento: orientação da mistura do pó liofilizado com o diluente e acondicionamento em seringa com agulha especial;
- aplicação subcutânea;
- regiões de aplicação: rodízio de aplicação subcutânea no abdômen e coxas;
- alerta quanto ao aparecimento de efeitos colaterais da primeira aplicação: sintomas de gripe (dores no corpo, cansaço, dor de cabeça, febre etc.);
- orientação de procedimento face ao aparecimento de efeitos colaterais, com recomendação para administração de paracetamol na dose de 500 ou 750 mg no máximo três vezes ao dia em caso de dor de cabeça.

As aplicações restantes foram feitas sob responsabilidade do próprio paciente.

Não foi utilizado nenhum marcador do medicamento nem foram feitas dosagens séricas ou outras que dessem a certeza da administração regular do medicamento.

4.6 COLETA DE DADOS

A identificação, registro, monitoramento, validação e avaliação dos efeitos adversos a alfainterferona em pacientes com hepatite C crônica foi feita através de entrevistas pós-consulta, utilizando-se dois instrumentos de avaliação:

- relato espontâneo (anexo 1), no qual o paciente relatava os eventos adversos que tinham ocorrido entre uma consulta e outra (intervalo de 30-45 dias);
- questionário dirigido (anexo 2), contendo sinais e sintomas descritos na literatura, citando as reações adversas mais comuns provocadas pela alfainterferona (SAINOKAMI *et al.*, 1994; MARTINDALE,

1995; FATTOVICH *et al.*, 1996; VIAL, 1996; DUSHEIKO, 1997; ZANINI *et al.*, 1997). Foi também adicionada uma questão sobre “outras reações adversas” para que o paciente fosse estimulado a relatar outras reações que não constassem dos citados anteriormente. Neste questionário, os sintomas e sinais de eventos adversos foram divididos em sete grupos, cada um dos quais com especificação dos sinais e sintomas mais comuns, a saber: dores, estado geral, digestivo, febre, alergia, neuropsicológico e outras informações.

Devido ao grande número de sinais e sintomas pesquisados, à longa duração da observação (mais de um ano) e ao intervalo entre as entrevistas, procurou-se aplicar parâmetros subjetivos de medida da resposta, conforme critérios relativamente simples baseados no relato do paciente:

- “pouco”: quando determinado sinal ou sintoma tinha ocorrido eventualmente, não o deixando preocupado com o evento nem interferindo na sua rotina de vida;
- “moderado”: quando o evento interferia com sua rotina de vida, mas era relativamente tolerável, sendo aliviado com o apoio psicológico ou com medicação complementar;
- “muito”: quando determinado sintoma era tão incômodo que impedia atividades usuais ou causava grande constrangimento.

Na pesquisa do sono, a diminuição (insônia), o aumento e o sono agitado foram todos considerados como “alterações do sono”. De modo semelhante, a diminuição e o aumento do apetite foram agrupados como sendo “alterações do apetite”.

A coleta de dados foi feita por um farmacêutico com funções bem determinadas por uma equipe multiprofissional, dirigidas à detecção de reações adversas medicamentosas em pacientes ambulatoriais.

A pesquisa foi precedida de ensaio piloto, durante quatro semanas, no qual o farmacêutico compareceu regularmente ao Ambulatório de Hepatites da Divisão de Clínica de Moléstias Infeciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, acompanhando o atendimento dos pacientes. Após o atendimento pelo médico, na entrevista pós-consulta, foi testado e aperfeiçoado um questionário dirigido a reações adversas à alfainterferona.

Com base nessas observações iniciais, concluiu-se que todas as entrevistas deveriam ser feitas pelo mesmo profissional farmacêutico e apoiadas em entrevistas, com questionários dirigidos e relatos espontâneos.

Na primeira entrevista, o pesquisador se apresentava, explicava o objetivo de seu trabalho (identificação de efeitos adversos e acompanhamento), perguntava do interesse do paciente em participar de um grupo de observação e, em havendo concordância, solicitava seu consentimento por escrito em formulário previamente aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (anexos 3 e 4).

A seguir, foi entregue ao paciente uma folha para relato espontâneo de todos os sinais e sintomas apresentados durante o tratamento. Era explicado ao paciente que qualquer evento inesperado era importante para a observação, mesmo que aparentemente não estivesse relacionado com a medicação. Por exemplo, eventos relativamente comuns, tais como diarreia ou “dor de estômago”, ou “coceira”, deveriam ser relatadas, mesmo se o paciente não atribuisse esse evento ao uso da alfainterferona .

O paciente recebeu orientação de como procurar o pesquisador se fosse necessário um apoio quanto ao aparecimento de eventos adversos e foram também anotados os dados pessoais do paciente para que, quando necessário, o entrevistador pudesse entrar em contato com o paciente por telefone. O paciente foi avisado que após 72 horas seria contactado por telefone para informar através de perguntas dirigidas sobre os efeitos que notasse após as duas primeiras aplicações da alfainterferona .

Nos retornos seguintes, para fins de entrosamento com o paciente, a entrevista se iniciava sempre com conversa informal durante a qual o entrevistador procurava deixar o paciente livre para expressar-se sobre qualquer assunto.

A seguir, o paciente era solicitado a entregar o formulário de relato espontâneo (anexo 1) e era estimulado a falar sobre eventos ocorridos. Nessa fase da entrevista, ainda se procurava não mencionar especificamente nenhum sintoma de efeito adverso.

Era então aplicado o questionário dirigido, com respostas estimuladas. O questionário dirigido era mostrado ao paciente, mas permanecia sempre em mãos do entrevistador (anexo 2).

Para fins de melhor identificação subjetiva dos eventos adversos, no questionário, foram utilizados termos considerados como de fácil entendimento ao paciente, como por exemplo “batedeira” ao invés de taquicardia, “atividade sexual” ao invés de libido.

Todos os eventos adversos relatados eram anotados independentemente de busca de relação causal com o medicamento em uso, ou seja, segundo os critérios de definição de evento adverso (*“qualquer ocorrência médica indesejável que se apresenta durante um tratamento com um produto farmacêutico, mas que não necessariamente tem uma relação causal com o tratamento”* - EDWARDS e BIRIEL, 1994).

O monitoramento das reações adversas não incluiu atribuições próprias da profissão médica, como o exame físico do paciente e a solicitação de exames complementares, sendo baseado exclusivamente nos relatos de pacientes.

Todos os pacientes do grupo A (pacientes que iriam iniciar o tratamento) fizeram uma entrevista antes do início da medicação e no terceiro dia após a primeira aplicação da alfainterferona, pois a literatura refere reações adversas à alfainterferona simulando a gripe (“falsa gripe”) nas primeiras aplicações do medicamento (VIAL *et al.*, 1996; DUSHEIKO, 1997; ZANINI *et al.*, 1997; USP-DI, 1999).

A seguir, foram realizadas novas entrevistas nos retornos durante o tratamento. Decorridos três a seis meses após o tratamento, foi feita outra entrevista com o paciente.

Os pacientes do grupo B, que já estavam em tratamento com alfainterferona, fizeram uma entrevista inicial, relatando o que se lembravam dos meses anteriores, seguindo-se entrevistas idênticas às do grupo A.

Para se avaliar a incidência de intensidade das reações adversas, considerando que todos os pacientes podiam ser observados no mínimo uma vez a cada dois ou três meses, foram computados dados trimestrais onde, para fins de análise de dados, a maior intensidade de cada efeito adverso foi considerada como representativa do trimestre.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

A autorização prévia para a realização do trabalho consta do parecer sobre o protocolo de pesquisa de número 714/98 da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (anexo 3 e 4) e da Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (anexo 5).

O estudo foi realizado com pacientes adultos com hepatite C crônica, os quais foram esclarecidos quanto aos objetivos, procedimentos, riscos e benefícios da investigação. O termo de consentimento pós-informação (Resolução n.1 de 13/06/1998 do Conselho Nacional de Saúde), padronizado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foi assinado por todos os pacientes. O conteúdo desse documento está descrito e compilado em anexo (anexo 3).

Os pesquisadores se comprometem a seguir as linhas definidas no protocolo de pesquisa. Como o projeto não traz risco às Instituições envolvidas no projeto (Faculdade de Medicina da USP e Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP) nem prevê divulgação de dados que comprometam as Instituições, nenhuma responsabilidade recai sobre a Instituição.

Não houve necessidade de suspensão da pesquisa porque a equipe médica manteve o mesmo esquema de tratamento durante o tempo de observação dos pacientes e não modificou o tipo de atenção farmacêutica prestada pelo pesquisador.

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo forneceu infra-estrutura para o atendimento de pacientes, bem como equipamentos e condições para o processamento de dados. Os pesquisadores não foram remunerados e a pesquisa não trouxe gastos extraordinários relevantes para a instituição.

Da pesquisa resultará apenas texto para informação, que será utilizada meramente para fins científicos. O pesquisador principal e co-autores deterão os direitos autorais pelos resultados obtidos, respeitada toda ética de citação de resultados e idéias em outros trabalhos científicos e os resultados da pesquisa serão publicados em revista científica, sejam eles positivos ou negativos, concordantes ou não com os objetivos propostos.

4.8 ANÁLISE DE RESULTADOS

Para digitação e análise dos questionários preenchidos, foi desenvolvido um programa utilizando como ferramenta o programa Access 97[®] da Microsoft[®], tendo-se um banco de dado relacional, com tamanho total inicial de cerca de 724 kbites com as seguintes características: 3 tabelas principais, 4 tabelas de seleção de opções (“*drop down box*”), 51 campos na tabela de questionários, relacionamento entre as 11 tabelas, 3 formulários e 131 consultas e 3 relatórios (figuras 1 e 2).

Com o auxílio de macros, as consultas foram abertas progressivamente, gerando tabelas para cada sintoma ou sinal constante do dicionário e as tabelas foram exportadas para o programa Excel[®] da Microsoft[®], onde foram gerados os gráficos correspondentes.

Em cada entrevista, foram acumuladas todas as informações contidas no relato espontâneo e no questionário dirigido.

No caso dos pacientes do grupo A, as entrevistas realizadas antes do início do tratamento com alfainterferona forneceram dados sobre o relato de eventos adversos no dia em que ia se iniciar o tratamento, sendo os dados utilizados para fins de comparação com os eventos adversos observados após as duas primeiras aplicações do medicamento, ou seja, até 72 horas do tratamento. Como a literatura refere reações adversas à alfainterferona simulando a gripe (“falsa gripe”) nas primeiras aplicações do medicamento (VIAL *et al.*, 1996; DUSHEIKO, 1997; ZANINI *et al.*, 1997; USP-DI, 1999) e como esses sintomas desaparecem com a continuidade do tratamento, o relato de eventos adversos foi considerado em separado dos resultados obtidos nos meses subseqüentes.

No caso dos pacientes do grupo B, como o relato retrospectivo refletiu um acumulado de situações em períodos variáveis (dependendo do momento do tratamento em que o paciente foi entrevistado), em alguns casos com vários meses de tratamento antes de aplicação dos questionários, esses dados não foram utilizados nas análises quantitativas de eventos adversos.

Foram feitas análises de presença ou não de efeitos adversos durante todo o curso do tratamento e gráficos de presença de intensidade a cada trimestre. Dentro de cada trimestre, foi sempre considerado o relato de maior intensidade do sinal ou sintoma. Os dados obtidos em entrevistas e aplicação dos questionários foram digitados e analisados procedendo-se a elaboração de tabelas e gráficos.

Os dados foram estatisticamente analisados, para fins de identificação da incidência do aparecimento e evolução das reações adversas, sendo realizado o teste de hipótese comparativo entre proporções (entre o grupo A e o total de pacientes), para constatar se o grupo A apresentava proporções iguais ao total, com certeza de 95% e $p < 0,05$ e ser portanto representativo para as análises seguintes com fins de extensão dos resultados do grupo A para outras populações (COSTA NETO, 1977). Foi também estimado o número mínimo de elementos para uma determinada amostra com precisão de 0,5 (BOX *et al.*, 1978).

A causalidade de cada evento adverso com a medicação (alfainterferona), visando a caracterização do evento como sendo reação adversa foi avaliada através de tratamento estatístico comparando o ocorrido antes, durante e após o tratamento.

Foi também aplicado o teste de hipótese comparativo entre proporções (COSTA NETO, 1977), entre os pacientes de sexo masculino e de sexo feminino para verificar eventual diferença na incidência de relatos de reações adversas.

Os dados obtidos foram comparados com os dados referidos pela literatura científica referente a reações adversas da alfainterferona .

Foram identificados também aspectos positivos e/ou negativos de intercorrências de metodologia do monitoramento de eventos adversos na integração com a equipe médica e quanto aos aspectos de adesão do paciente.

A avaliação do modelo de atenção farmacêutica foi feita com base na adesão dos pacientes, sob os seguintes aspectos: (i) a adesão ao questionário, ficha de relato espontâneo e entrevista, avaliada pelo comparecimento e cooperação do paciente; (ii) a adesão ao tratamento como um todo, avaliada pelo número de pacientes que iniciou o tratamento, desistências e causas das desistências.

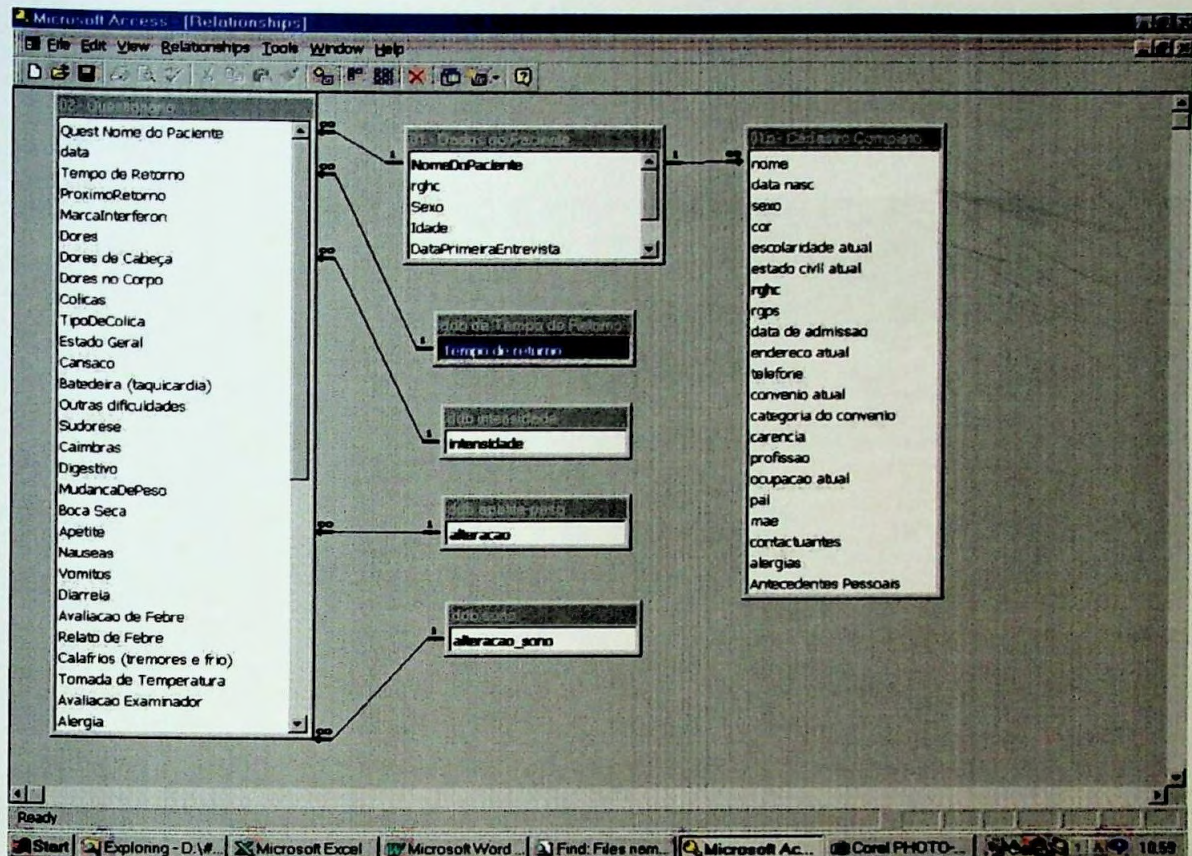


Figura 1. Estrutura do banco de dados relacional desenvolvido para avaliação de resultados de monitoramento de efeitos adversos da alfainterferona.

The screenshot shows a Microsoft Access database interface. The main window displays a form titled "104 Questionários retornos: PARCIAIS Form" for a patient named "Anônimo Mbowmm" in the "COMPLETO" group. The form is divided into several sections, each with a dropdown menu for symptom severity and a text box for quantitative data:

- Dor (Pain):** Includes dropdowns for "Dores de Cabeça" (2 - Moderado) and "Dores no Corpo" (2 - Moderado). A "Cólica" dropdown is set to "0 - Nulo". A text box for "Dores QUANTIFICA:" contains "0 - não referido".
- Estado Geral (General State):** Includes dropdowns for "Cansaço" (2 - Moderado), "Baixeira" (0 - Nulo), "Suor (aumento)" (1 - Pouco), and "Calambros" (0 - Nulo). A text box for "Estado Geral QUANTIFICA:" is empty.
- Digestivo (Digestive):** Includes dropdowns for "Boca Seca" (1 - Pouco), "Apetite" (0 - inalterado), "Nauseas" (1 - Pouco), "Vômitos" (0 - Nulo), and "Diarréia" (0 - Nulo). A text box for "Digestivo QUANTIFICA:" contains "0 - não referido".
- Febre (Fever):** Includes dropdowns for "Relato de Febre" (0 - Não) and "Calafrios" (0 - Nulo). A text box for "Febre QUANTIFICA:" is empty.

A left-hand pane shows the database structure with tables such as "01 - Dados do Paciente", "01b - Cadastro Completo do Paciente", "02 - Questionario", "02 - Questionario para Excel", "02 - Questionario para SIM-NAO", "02 - Questionario para Trimestre", "ddd - intensidade", "ddd - appetite-peso", "ddd - sono", "ISN 01 - Antes tratamento", "ISN 02 - Apos tratamento", "ISN 03a - Durante tratamento", "ISN 03b - Soma por paciente-mes", "ISN 04 - sim-nao ANTES", "ISN 05 - sim-nao DEPOIS", "ISN 06 - sim-nao DURANTE", and "ISN 07 - totais RAMS por periodo".

Figura 2. Tela utilizada para digitação das respostas obtidas na entrevista com auxílio do questionário dirigido à efeitos adversos da alfainterferona.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA

Todos os pacientes observados neste trabalho eram adultos, com idade variável entre 21 e 56 anos, sendo 34 (64%) do sexo masculino e 19 (36%) do sexo feminino (tabela 1) e foram monitorados quanto aos eventos adversos pelo mesmo farmacêutico.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo grupos A e B e sexo

Pacientes	n° de pacientes	sexo masculino	sexo feminino
Grupo A (22-55 anos)	23	16 (69%)	7 (31%)
Grupo B (21-56 anos)	30	18 (60%)	12 (40%)
Total	53	34 (64%)	19 (36%)

Foram realizadas ao todo 518 entrevistas. Como as entrevistas foram feitas a intervalos de 30 a 45 dias, por ter que coincidir o retorno à consulta médica, o registro dos relatos foi feito mensalmente (tabela 2).

No monitoramento de 23 pacientes com hepatite C crônica do grupo A, entrevistados antes, durante e após o tratamento foram realizadas 291 entrevistas. No monitoramento de 30 pacientes do grupo B, que já estavam em tratamento quando do início da pesquisa e foram entrevistados durante e após o tratamento, foram realizadas 227 entrevistas. Todos os pacientes incluídos no estudo foram observados pelo menos uma vez em cada trimestre do tratamento, com uma média de 9,8 entrevistas por paciente (grupos A e B); sendo que no grupo A, a média foi de 12,2 entrevistas por paciente, no grupo B a média foi de 7,6 entrevistas (tabela 3 e figura 4).

Todos os pacientes incluídos no estudo completaram o tratamento e compareceram às entrevistas com regularidade (100% de adesão). Durante as entrevistas com o farmacêutico, cooperaram na resposta ao questionário e trouxeram os relatos espontâneos. A confiança no entrevistador foi conquistada com o tempo, refletida no interesse pela entrevista, com calma e espontaneidade dos pacientes, até mesmo pelo relato de assuntos pessoais alheios aos objetivos da pesquisa.

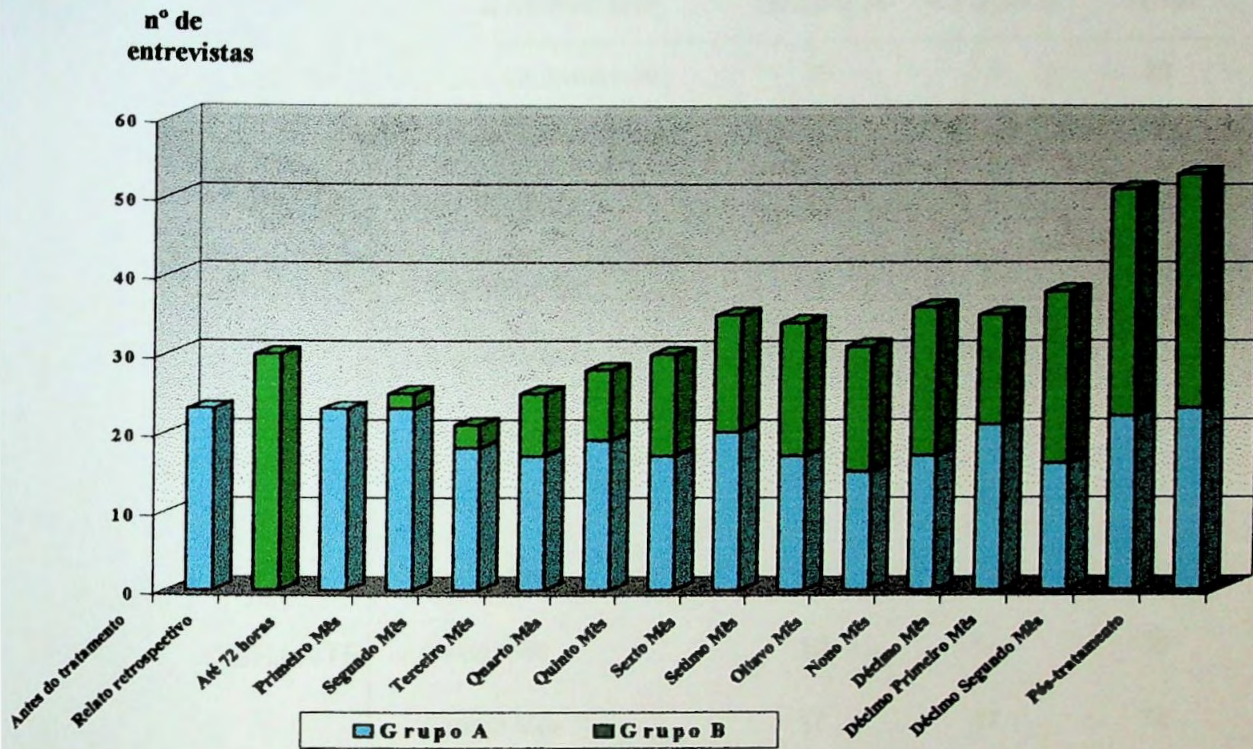


Figura 3. Distribuição mensal das entrevistas dos grupos A e B antes, durante e após o tratamento com alfainterferona.

Tabela 2. Distribuição mensal das entrevistas de pacientes com hepatite C crônica antes, durante e após o tratamento com alfainterferona segundo grupos A e B

Período	Entrevistas	Grupo A	Grupo B	Total
ANTES	Antes do tratamento	23	0	23
	Relato retrospectivo	0	30	30
DURANTE	Até 72 horas	23	0	23
	Primeiro Mês	23	2	25
	Segundo Mês	18	3	21
	Terceiro Mês	17	8	25
	Quarto Mês	19	9	28
	Quinto Mês	17	13	30
	Sexto Mês	20	15	35
	Setimo Mês	17	17	34
	Oitavo Mês	15	16	31
	Nono Mês	17	19	36
	Décimo Mês	21	14	35
	Décimo Primeiro Mês	16	22	38
APÓS	Décimo Segundo Mês	22	29	51
	Pós-tratamento	23	30	53
TOTAL		291	227	518

Tabela 3. Distribuição trimestral das entrevistas de pacientes com hepatite C crônica antes, durante e pós-tratamento com alfainterferona segundo grupos A e B

PERÍODO	Pacientes	Grupo A	Grupo B	Total
ANTES	Antes do tratamento	23	0	23
	Até 72 hs	23	0	23
DURANTE	Relato retrospectivo	0	30	30
	1º Trimestre	58	13	71
	2º Trimestre	56	37	93
	3º Trimestre	49	52	101
APÓS	4º Trimestre	59	65	124
	Pós-tratamento	23	30	53
Total		291	227	518

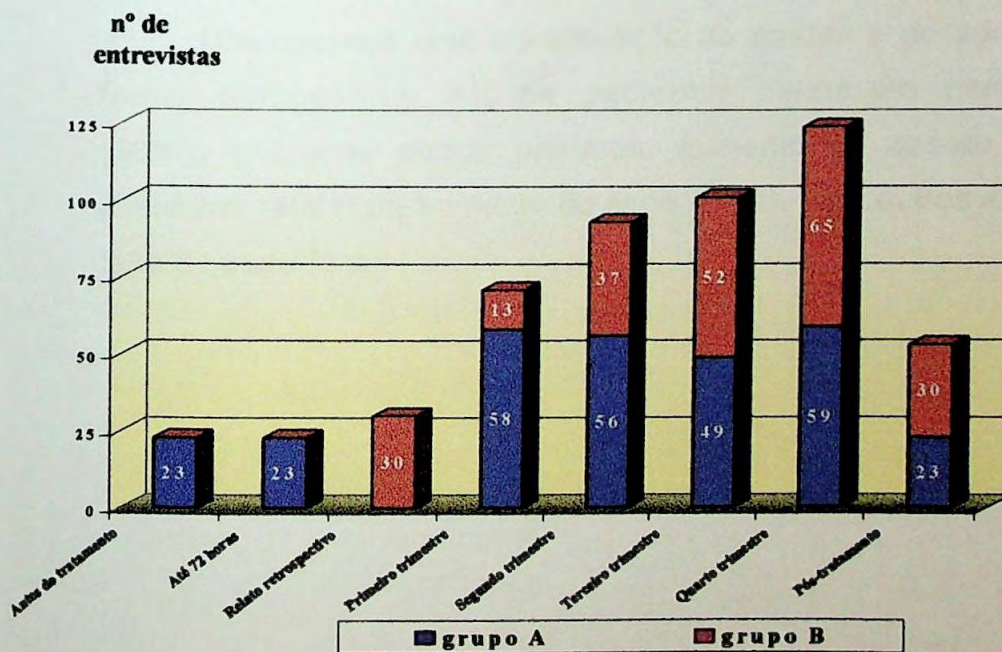


Figura 4. Distribuição das entrevistas segundo grupos A e B antes, durante (por trimestre) e pós-tratamento com alfainterferona.

5.2 EVENTOS ADVERSOS OCORRIDOS ATÉ 72 HORAS APÓS A PRIMEIRA ADMINISTRAÇÃO DA ALFAINTERFERONA

Observou-se que todos os pacientes relataram eventos adversos nos três primeiros dias após o início da medicação. Destes, apenas um, que relatou aparecimento de visão turva, aumento de sono e aparecimento de manchas na pele não relatou sintoma de “falsa gripe”.

Dos eventos adversos relatados, os sintomas mais freqüentes foram: dor de cabeça (83%), dores no corpo (83%), calafrios e febre (56%), sudorese (43%). Alguns eventos adversos mostraram aumento de incidência em relação à situação de antes do tratamento: tanto o cansaço como o desânimo aumentaram 48 pontos percentuais - cansaço de 26% a 74% e desânimo de 13% a 61% (tabela 4).

Observou-se também alteração do apetite e do sono, mas não de forma homogênea. Alguns pacientes relataram perda do apetite (30%), enquanto outros relataram aumento do apetite (13%); alguns pacientes relataram aumento do sono (30%), mas outros se queixaram de falta de sono (9%).

Tabela 4. Eventos adversos relatados pelos pacientes com hepatite C crônica (grupo A) na entrevista antes do tratamento e até 72 horas do início do tratamento com alfainterferona

Evento Adverso	Antes do tratamento		Até 72 horas da primeira administração	
	n° de pacientes	Incidência	n° de pacientes	Incidência
dor de cabeça	1	4 %	19	83 %
dores no corpo	1	4 %	19	83 %
cólicas	1	4 %	3	13 %
cansaço	6	26 %	17	74 %
taquicardia	1	4 %	7	30 %
câimbras	3	13%	3	13 %
sudorese	1	4 %	10	43 %
calafrios	0	0 %	13	56 %
febre	0	0 %	13	56 %
boca seca	0	0 %	10	43 %
náuseas	0	0 %	4	17 %
vômitos	0	0 %	0	0 %
diarréia	0	0 %	2	9 %
perda de apetite	0	0 %	7	30 %
aumento de apetite	0	0 %	3	13%
manchas na pele	0	0 %	3	13 %
coceira	0	0 %	3	13 %
inchaços	0	0 %	0	0 %
corrimento nasal	3	13 %	0	0 %
visão turva	1	4 %	7	30 %
desânimo	3	13 %	14	61 %
irritabilidade	3	13 %	7	30 %
aumento do sono	1	4 %	7	30 %
falta de sono	0	0%	2	9 %
pele seca	0	0 %	0	0 %
queda de cabelos	2	9 %	4	17 %
reações locais	0	0 %	2	9 %

5.3 EVOLUÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS - AVALIAÇÃO TRIMESTRAL

Conforme referido na metodologia, para fins de avaliação, foi considerada a presença e a maior intensidade observada naquele trimestre; foram excluídos os relatos referentes nas primeiras 72 horas e já referidos no ítem anterior (tabela 3).

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo.

Os resultados assim obtidos estão expressos em tabelas (tabelas 5 a 30) e em gráficos (figuras 5 a 30).

Pela análise dos eventos adversos feita caso a caso, observou-se que:

- todos os pacientes relataram algum evento adverso durante o ano de tratamento;
- alguns relatos estiveram mais presentes no início do tratamento e desapareceram em seguida, outros demoraram a aparecer e outros que se mantiveram constantes durante o tratamento.

Dessa forma, a tabela de incidência trimestral reflete apenas a incidência de eventos adversos naquele trimestre. Portanto a incidência de eventos adversos, em cada trimestre, pode ser resultado de diferentes pacientes, na medida em que pode ter ocorrido remissão do evento em alguns pacientes e pode ter surgido em outros.

Os dados de alteração da atividade sexual e os relatos de alteração de coloração da urina não foram colocados na tabela de evolução trimestral por serem considerados pouco conclusivos. Apenas um paciente relatou diminuição na atividade sexual no primeiro e quarto trimestres e dois pacientes apenas ao final do segundo semestre. Um paciente referiu aumento de libido.

Tabela 5. Relatos de dor de cabeça em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	1 (4%)	8 (35%)	10 (43%)	17 (74%)	14 (61%)	2 (9%)
Moderado	0 (0%)	10 (43%)	8 (35%)	2 (9%)	6 (26%)	1 (4%)
Muito	0 (0%)	3 (13%)	2 (9%)	2 (9%)	1 (4%)	0 (0%)

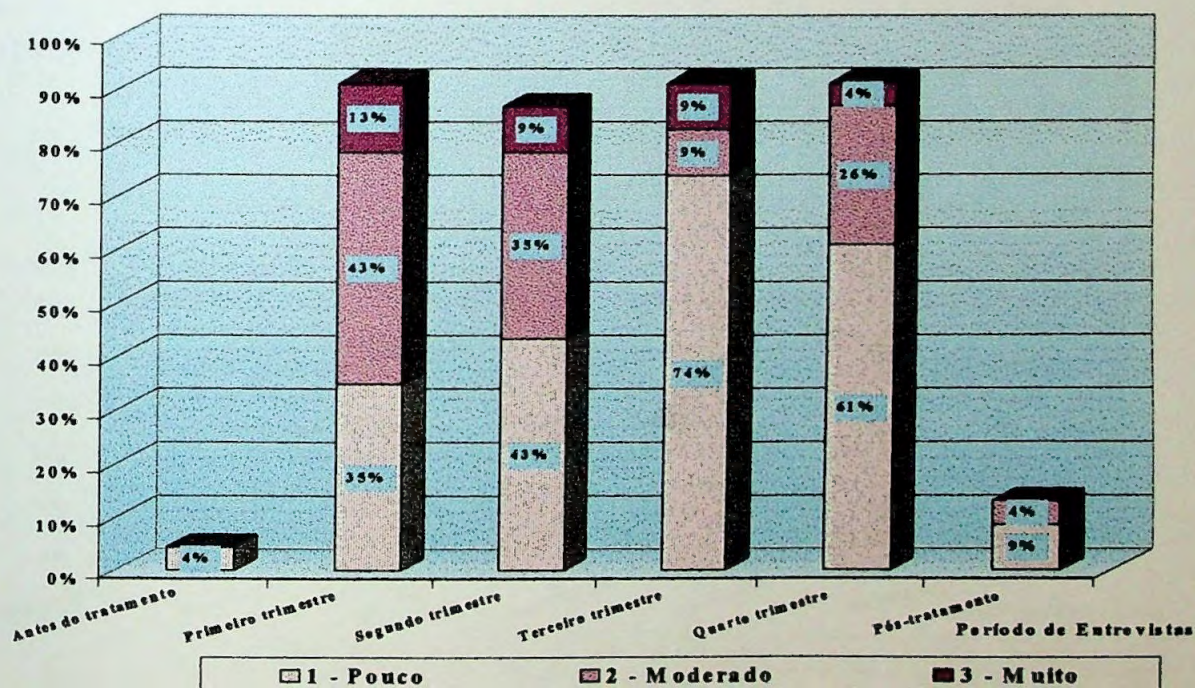


Figura 5. Incidência de relatos de dor de cabeça em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 6. Relatos de dores no corpo em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	1 (4%)	12 (52%)	11 (48%)	11 (48%)	13 (57%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	8 (35%)	6 (26%)	5 (22%)	8 (35%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	3 (13%)	3 (13%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)

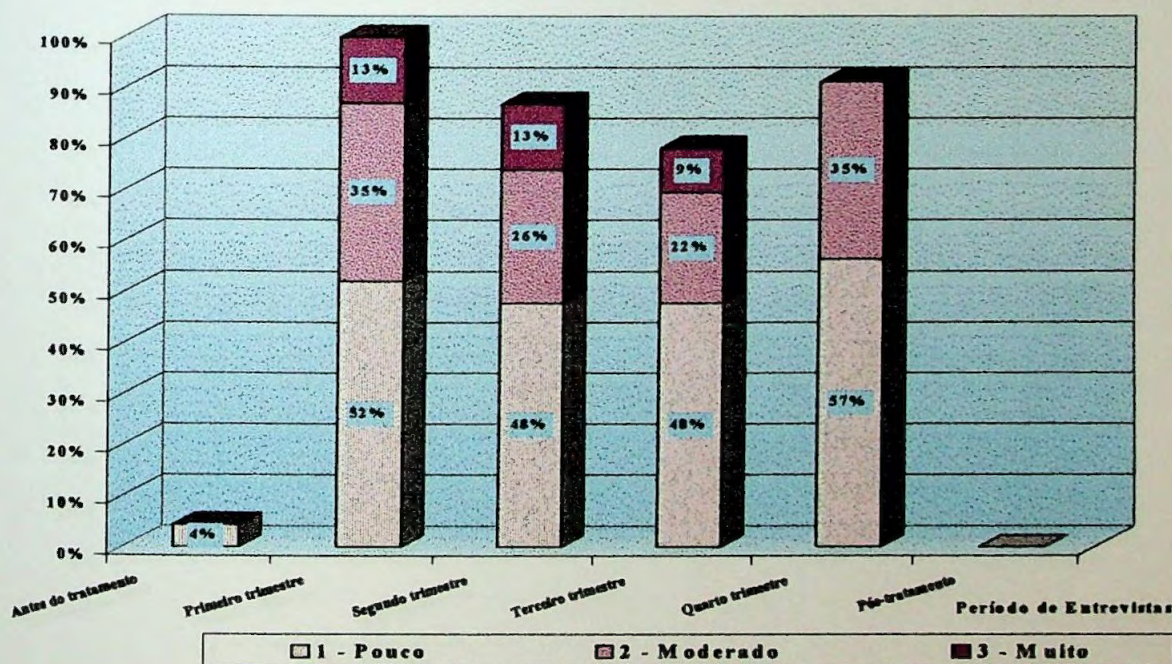


Figura 6. Incidência de relatos de dores no corpo em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 7. Relatos de cólicas em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	1 (4%)	6 (26%)	4 (17%)	3 (13%)	2 (9%)	1 (4%)
Moderado	0 (0%)	3 (13%)	3 (13%)	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

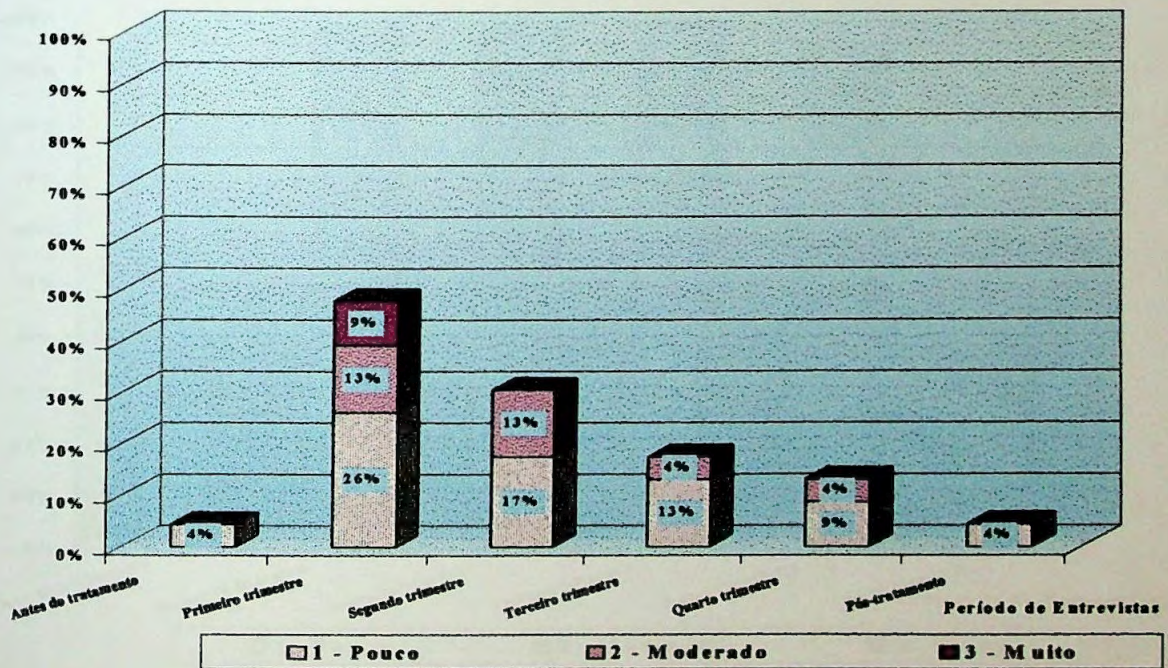


Figura 7. Incidência de relatos de cólicas em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 8. Relatos de cansaço em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	6 (26%)	9 (39%)	9 (39%)	13 (57%)	8 (35%)	6 (26%)
Moderado	0 (0%)	4 (17%)	7 (30%)	8 (35%)	13 (57%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	9 (39%)	6 (26%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)

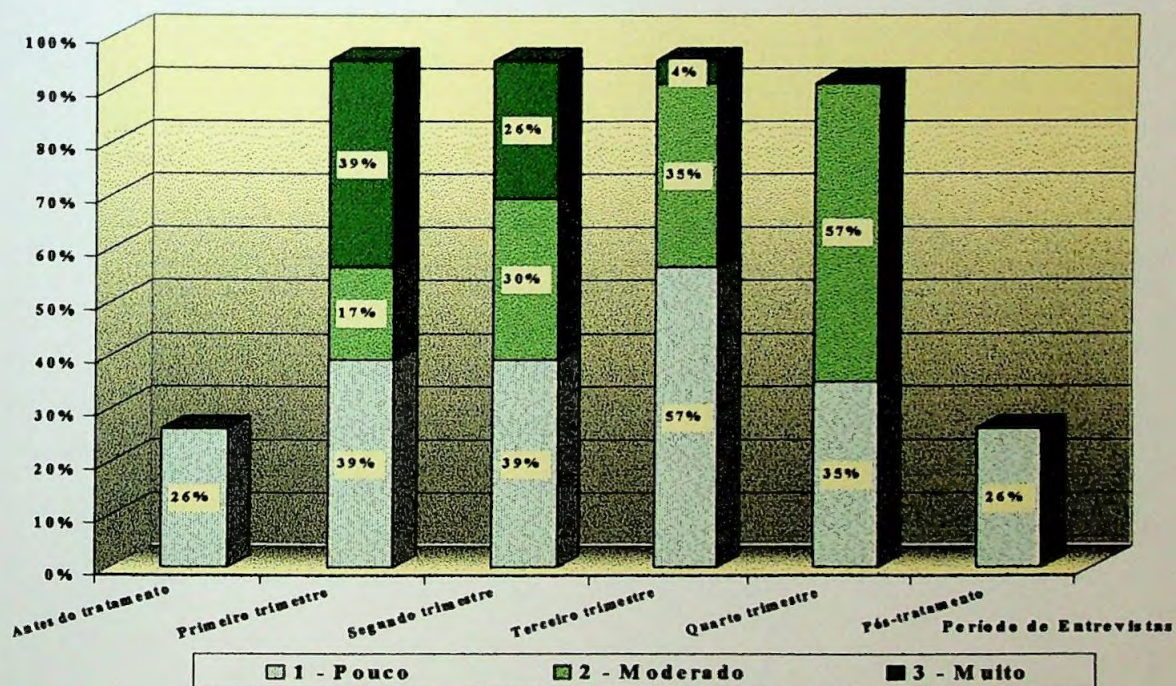


Figura 8. Incidência de relatos de cansaço em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 9. Relatos de taquicardia em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	1 (4%)	5 (22%)	1 (4%)	3 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	5 (22%)	3 (13%)	0 (0%)	3 (13%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

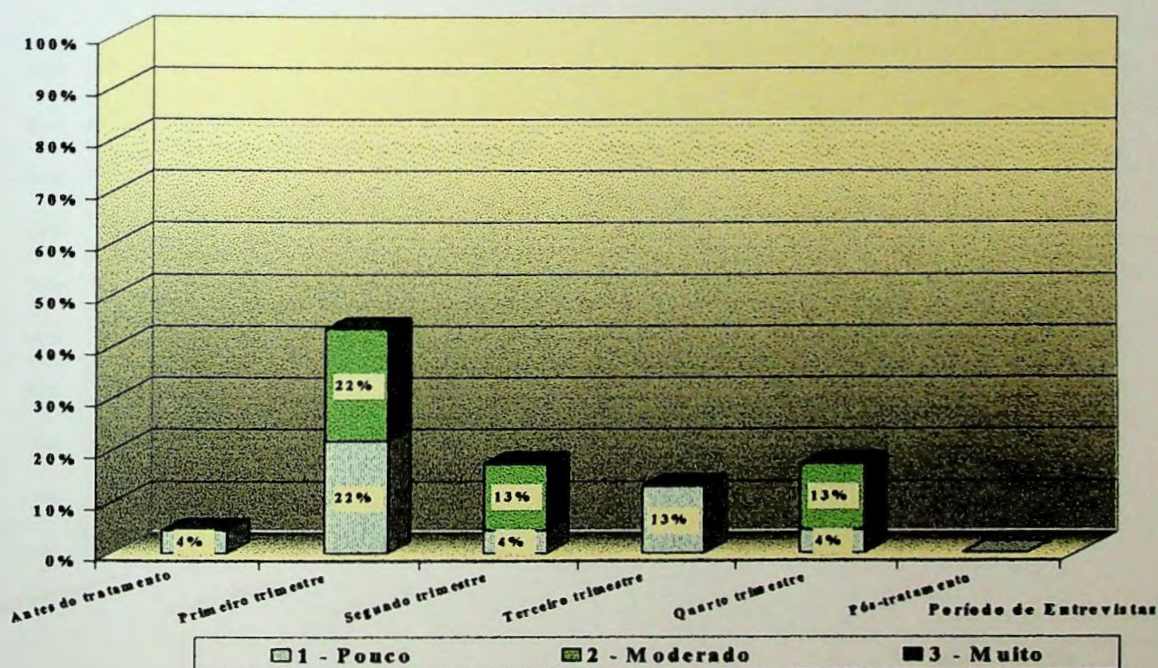


Figura 9. Incidência de relatos de taquicardia em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 10. Relatos de câimbras em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	3 (13%)	5 (22%)	9 (39%)	7 (30%)	10(43%)	4 (17%)
Moderado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

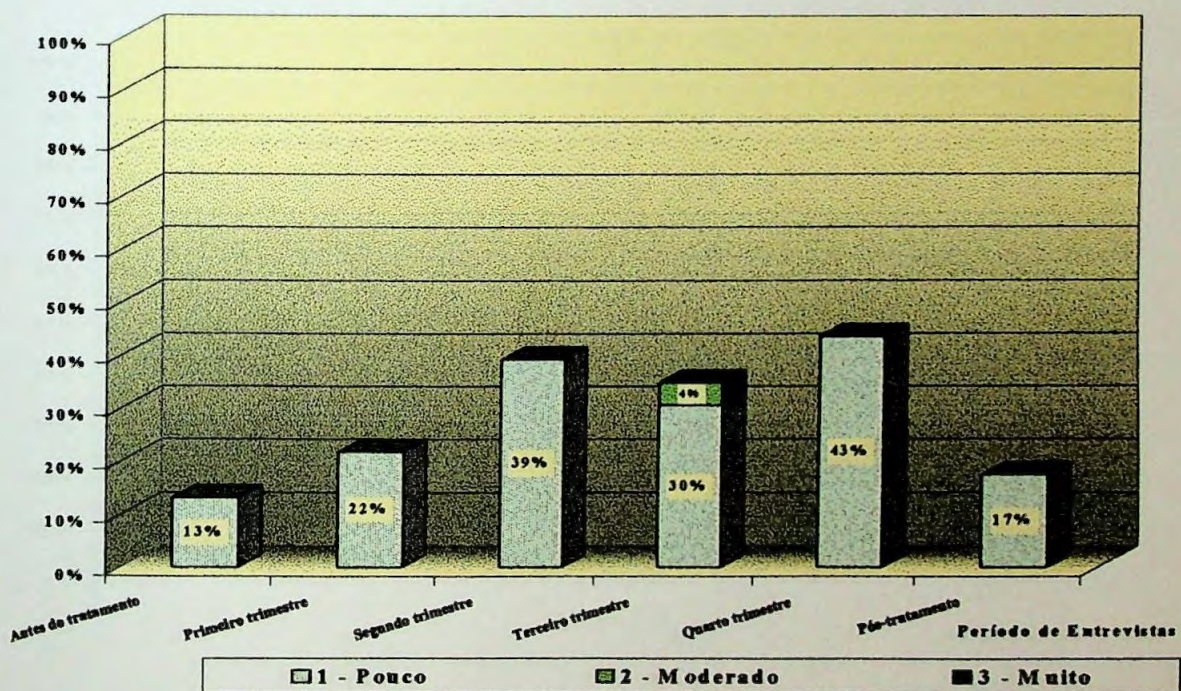


Figura 10. Incidência de relatos de câimbras em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 11- Relatos de sudorese em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	4 (17%)	3 (13%)	1 (4%)	5 (22%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	3 (13%)	2 (9%)	4 (17%)	2 (9%)	1 (4%)
Muito	1 (4%)	3 (13%)	2 (9%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)

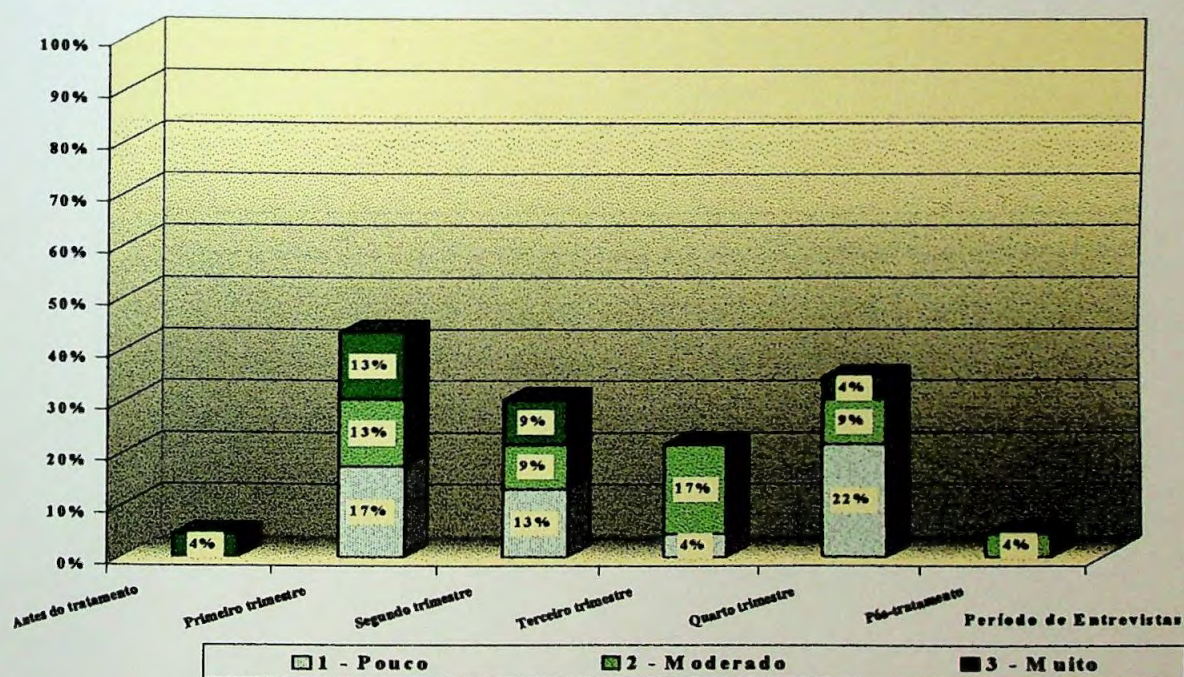


Figura 11. Incidência de relatos de sudorese em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 12. Relatos de calafrios em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	9 (39%)	3 (13%)	1 (4%)	3 (13%)	2 (9%)
Moderado	0 (0%)	1 (4%)	2 (9%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

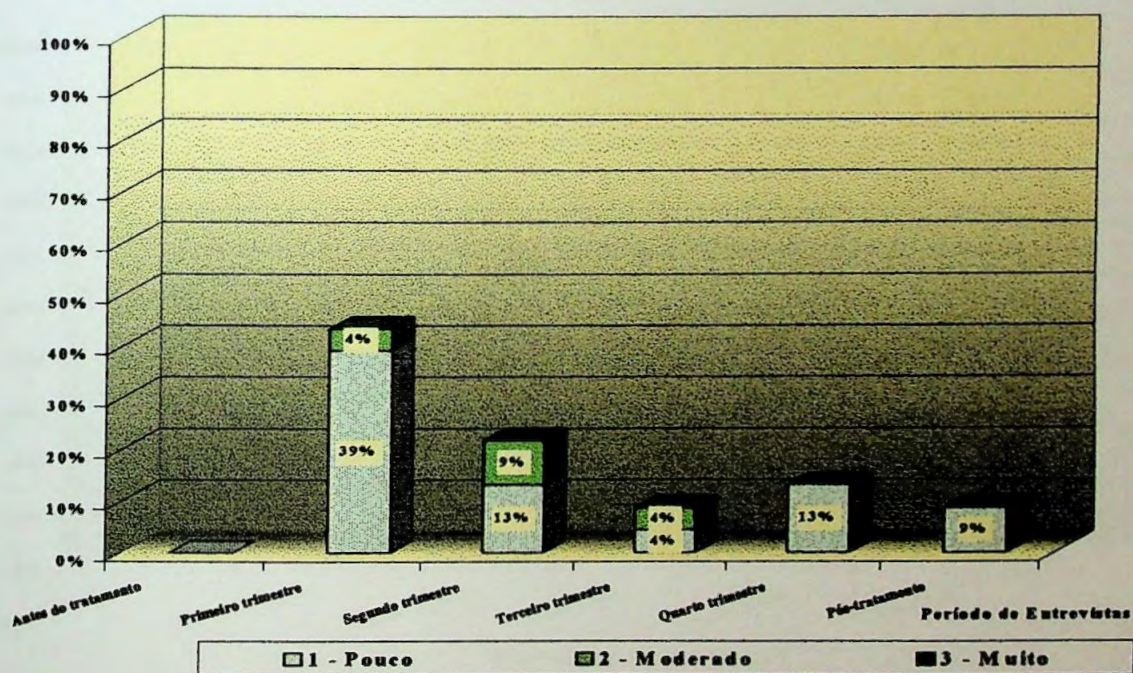


Figura 12. Incidência de relatos de calafrios em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 13. Relatos de febre em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Febre	0 (0%)	10(43%)	2 (9%)	1 ((4%)	0 (0%)	0 (0%)

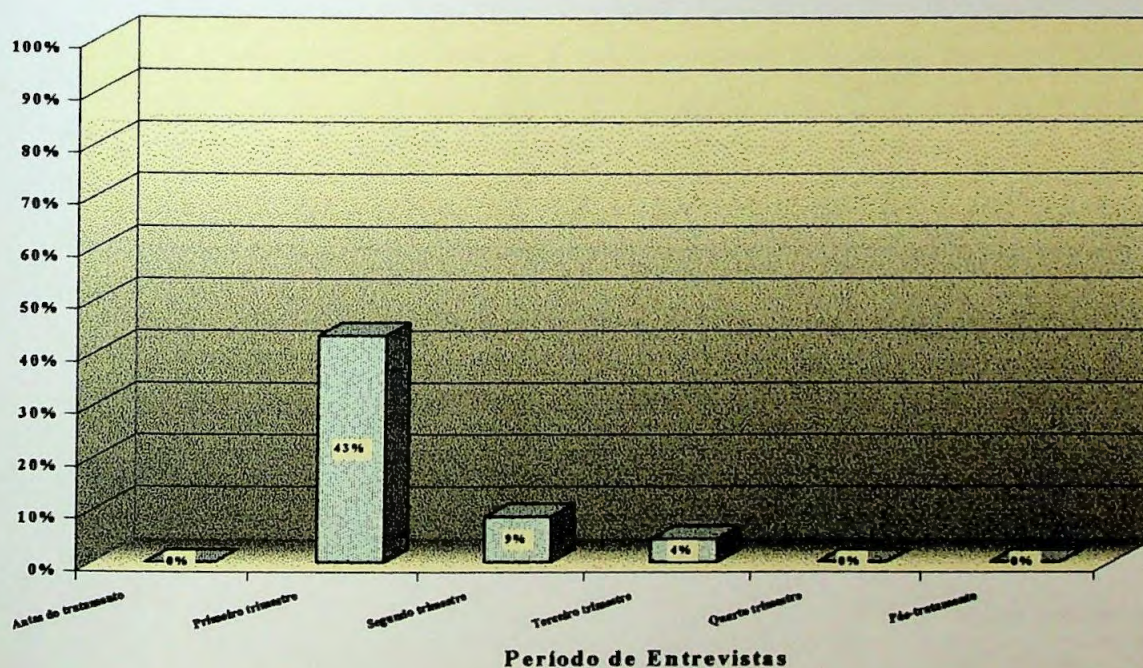


Figura 13. Incidência de relatos de febre em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 14. Relatos de boca seca em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	11 (48%)	13 (57%)	13 (57%)	15 (65%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	7 (30%)	4 (17%)	6 (26%)	6 (26%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	3 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

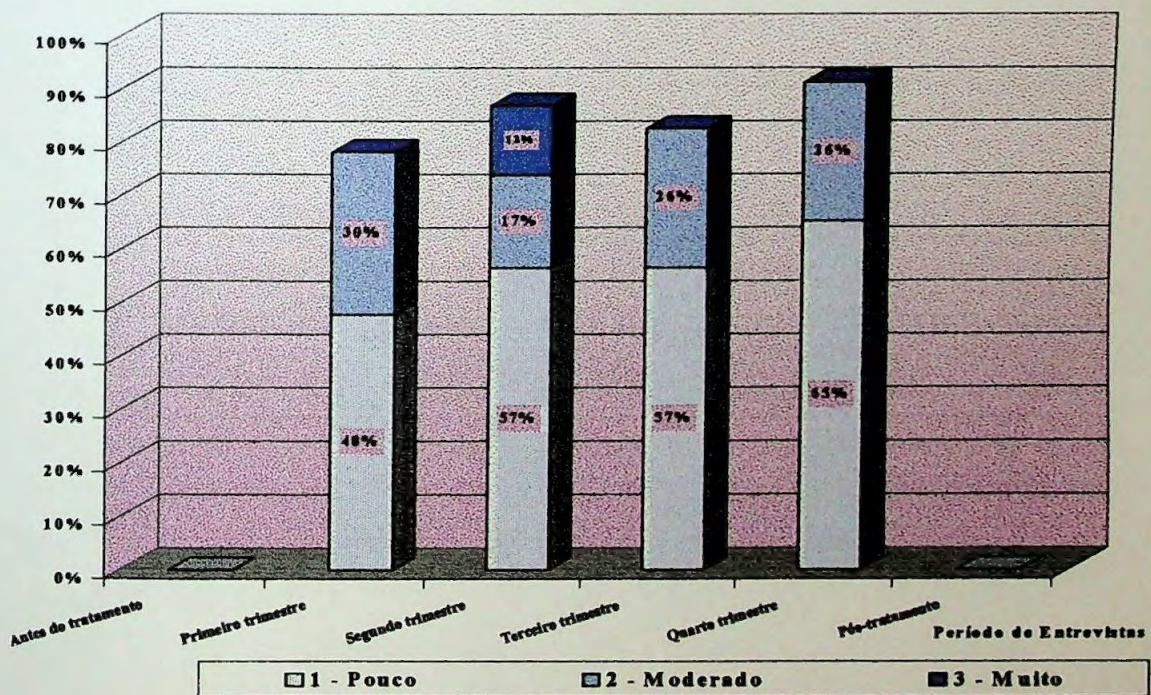


Figura 14. Incidência de relatos de boca seca em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 15. Relatos de náuseas em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	7 (30%)	4 (17%)	1 (4%)	3 (13%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	3 (13%)	2 (9%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

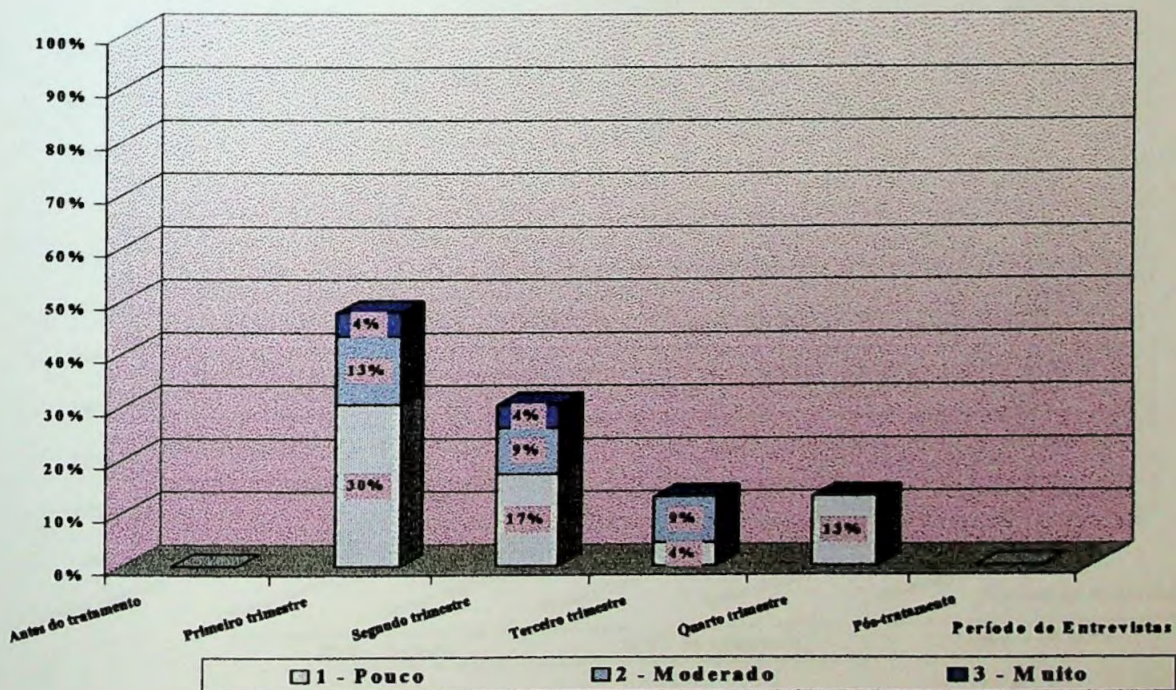


Figura 15. Incidência de relatos de náuseas em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 16. Relatos de vômitos em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

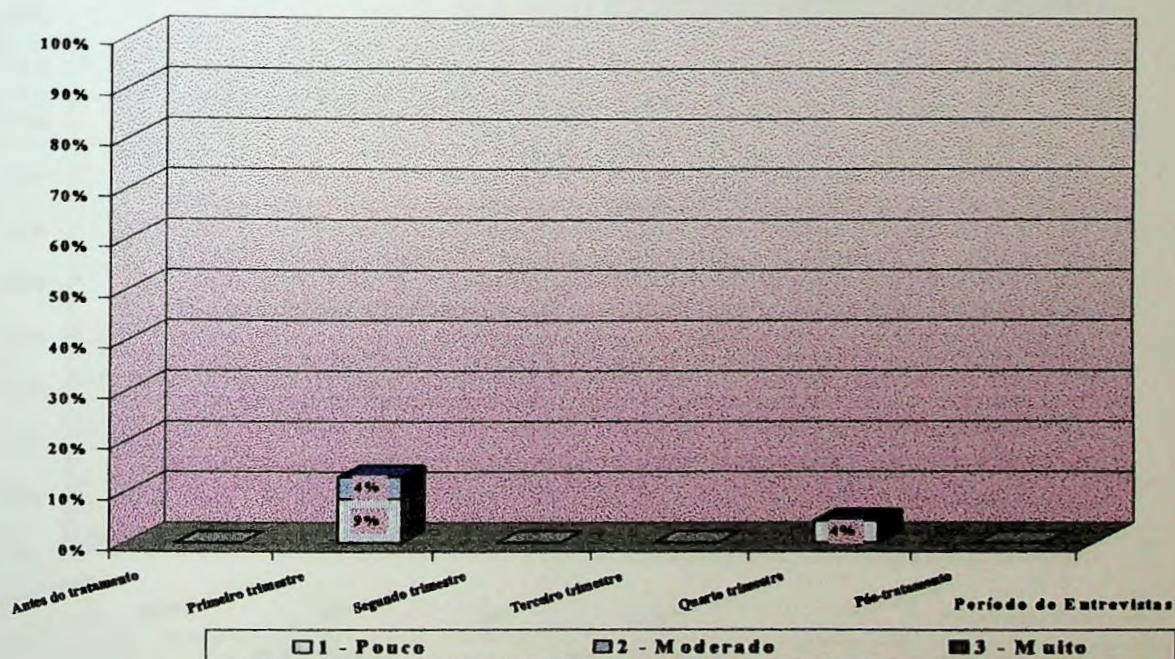


Figura 16. Incidência de relatos de vômitos em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 17. Relatos de diarreia em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	5 (22%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%)
Moderado	0 (0%)	3 (13%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

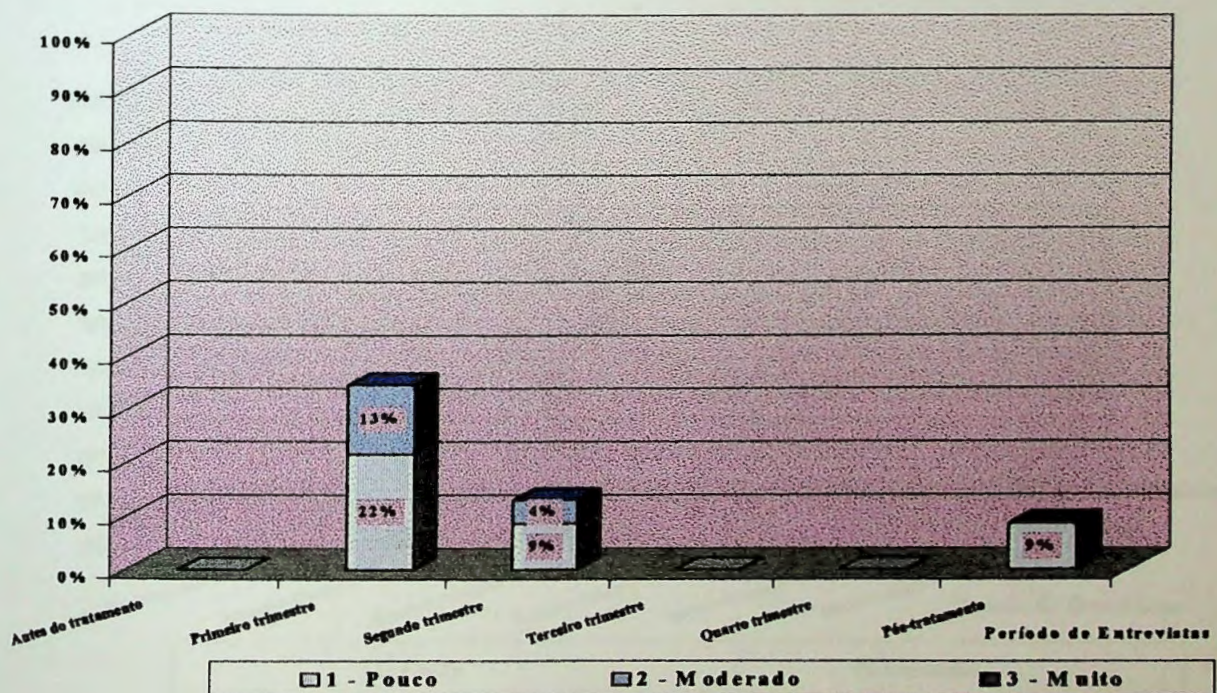


Figura 17. Incidência de relatos de diarreia em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 18. Relatos de alteração de apetite em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Alteração do apetite	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Perda	1 (4%)	10 (43%)	9 (39%)	4 (17%)	4 (17%)	0 (0%)
Aumento	0 (0%)	5 (22%)	2 (9%)	5 (22%)	2 (9%)	0 (0%)

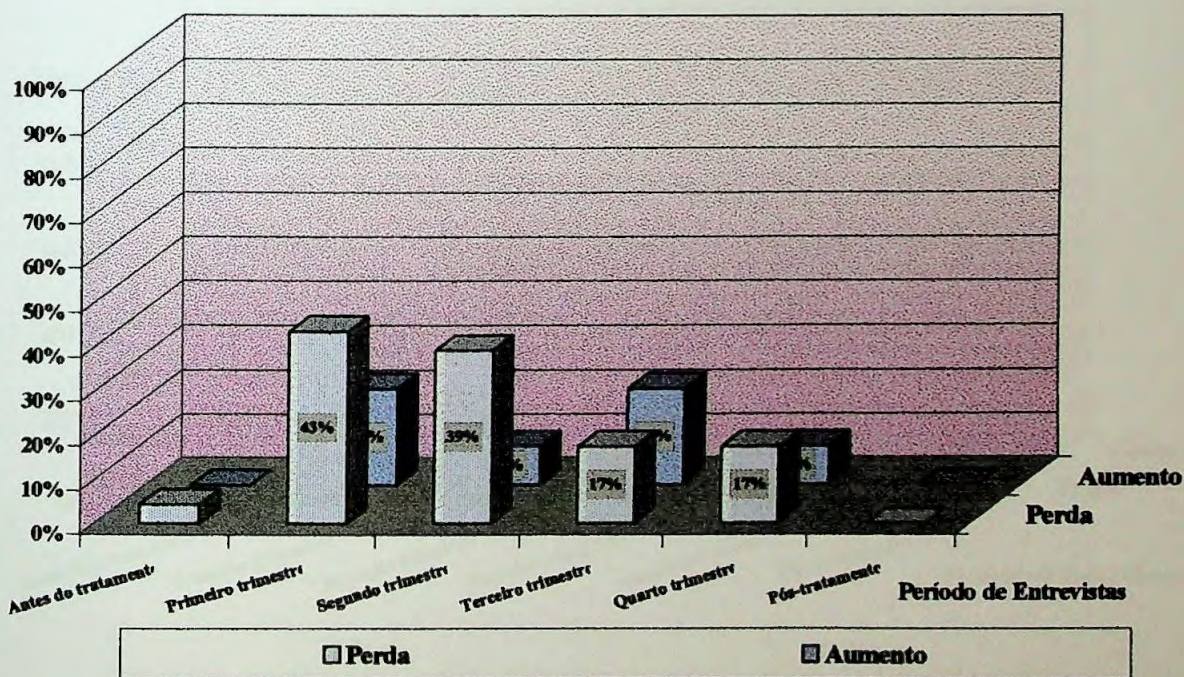


Figura 18. Incidência de relatos de alteração de apetite em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 19. Relatos de alterações de peso em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Alteração de peso	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Perda	0 (0%)	9 (39%)	3 (13%)	1 (4%)	2 (9%)	1 (4%)
Aumento	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)

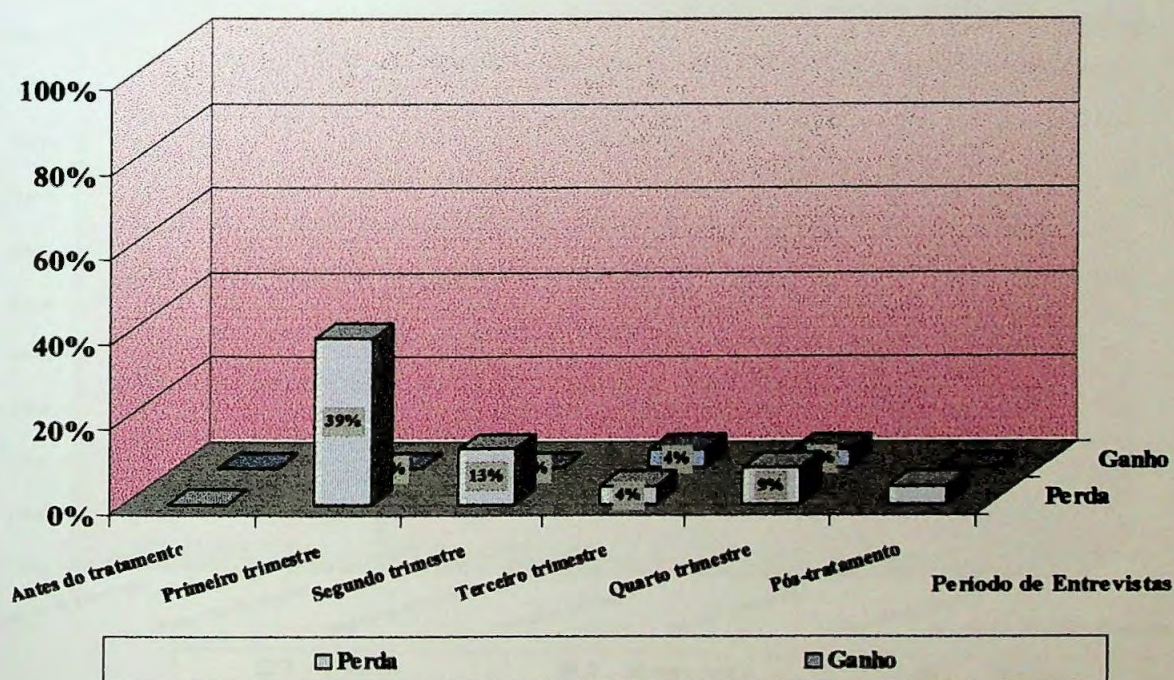


Figura 19. Incidência de relatos de alterações de peso em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 20. Relatos de manchas vermelhas em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	4 (17%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (9%)
Moderado	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

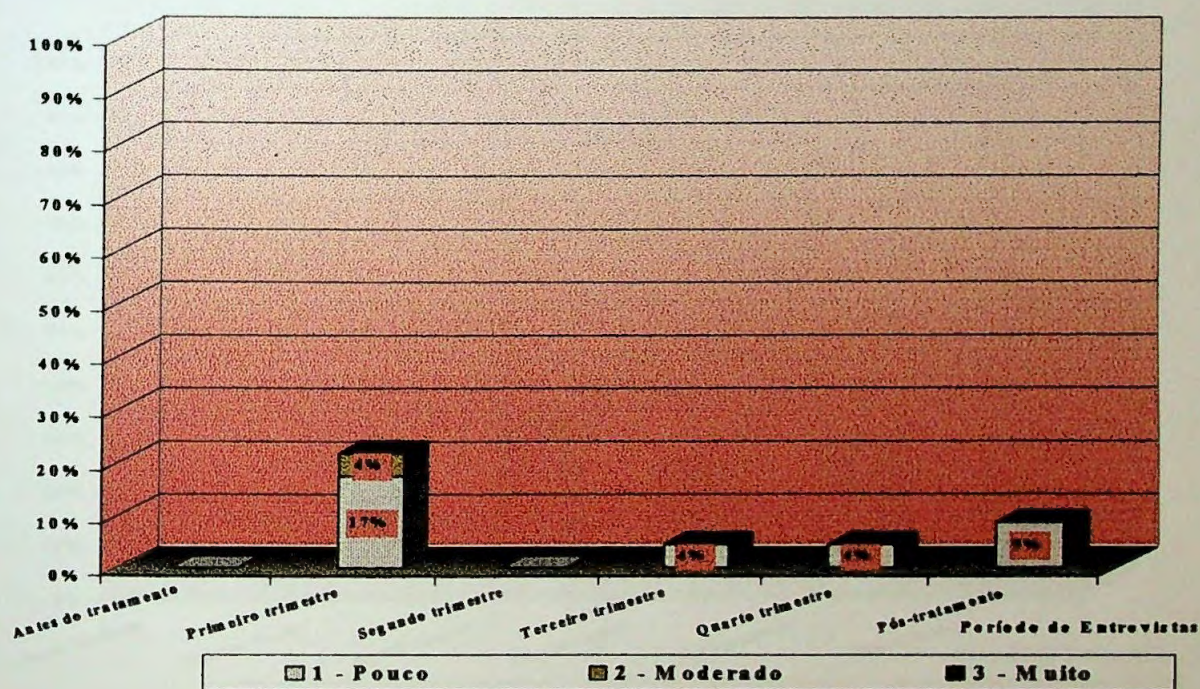


Figura 20. Incidência de relatos de manchas na pele em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 21. Relatos de coceira em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	3 (13%)	3 (13%)	3 (13%)	2 (9%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	3 (13%)	4 (17%)	2 (9%)	3 (13%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)

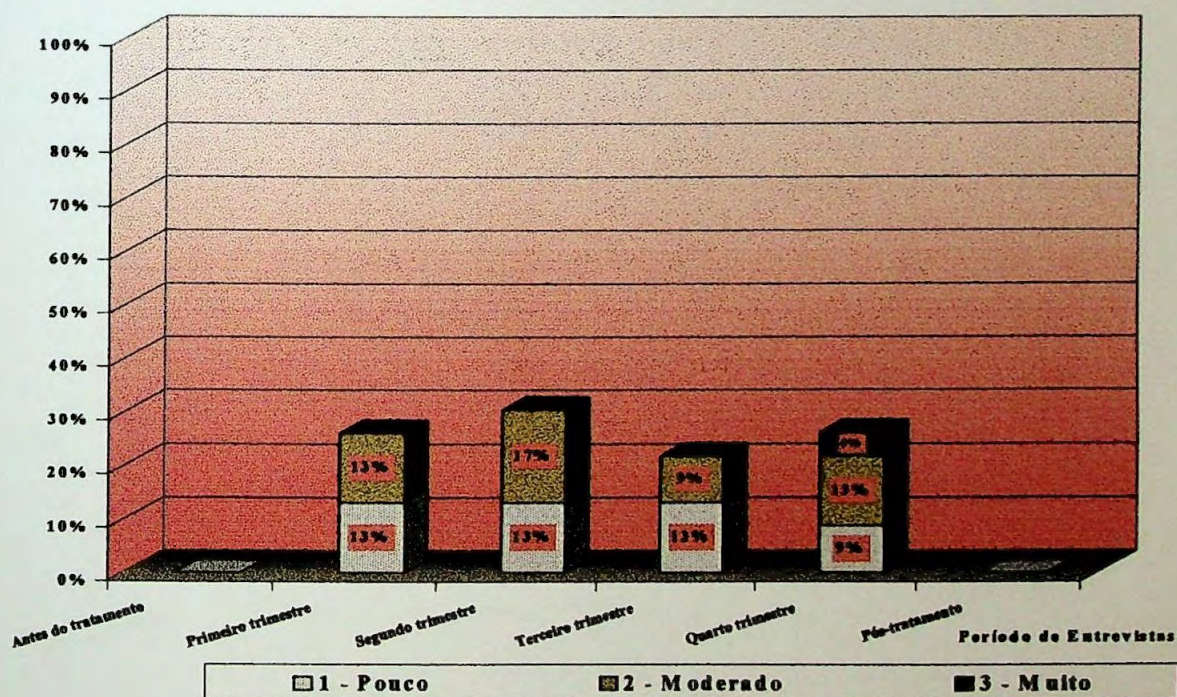


Figura 21. Incidência de relatos de coceira em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 22. Relatos de inchaços em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	2 (9%)	2 (9%)	3 (13%)	1 (4%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (9%)	1 (4%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

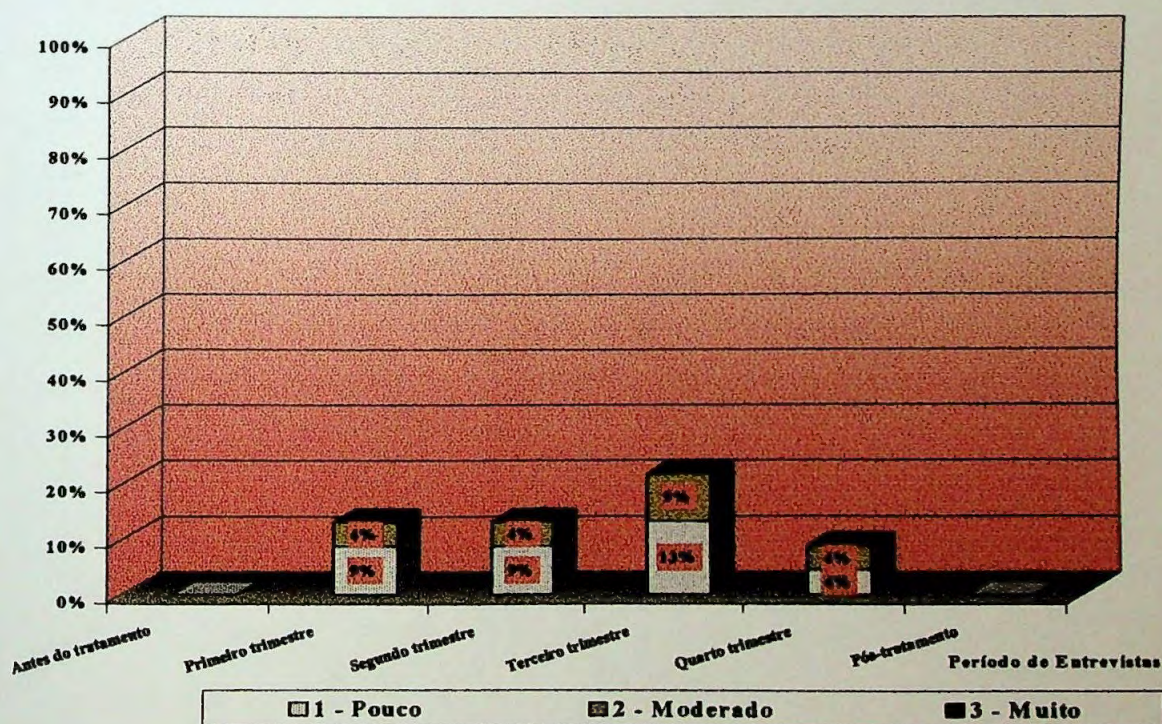


Figura 22. Incidência de relatos de inchaços em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 23. Relatos de corrimento nasal em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	1 (4%)	3 (13%)	4 (17%)	6 (26%)	5 (22%)	3 (13%)
Moderado	2 (9%)	5 (22%)	6 (26%)	2 (9%)	5 (22%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

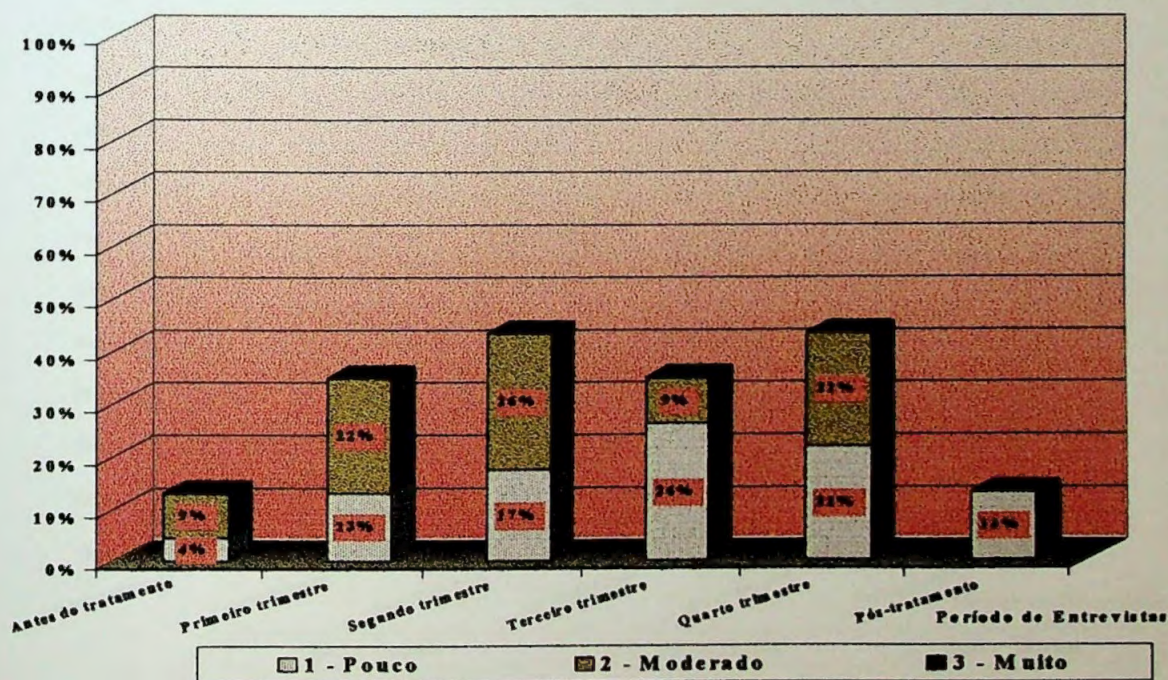


Figura 23. Incidência de relatos de corrimento nasal em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 24. Relatos de visão turva em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	1 (4%)	4 (17%)	5 (22%)	5 (22%)	5 (22%)	3 (13%)
Moderado	0 (0%)	7 (30%)	6 (26%)	3 (13%)	7 (30%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	2 (9%)	3 (13%)	5 (22%)	2 (9%)	0 (0%)

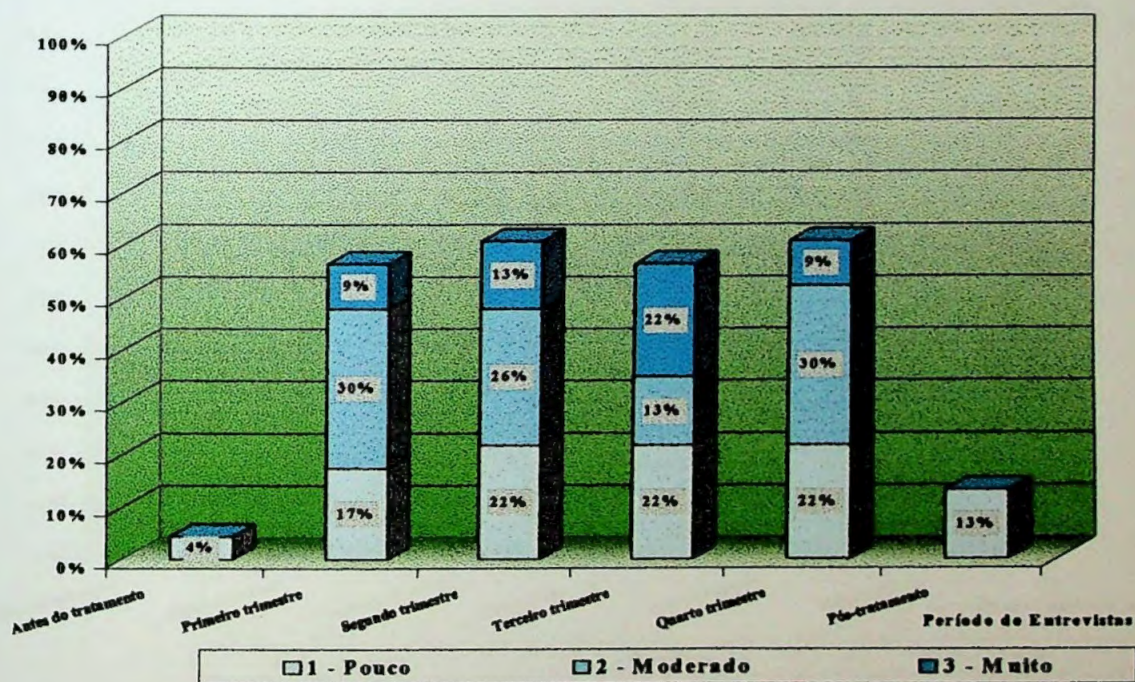


Figura 24. Incidência de relatos de visão turva em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 25. Relatos de desânimo em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	2 (9%)	8 (35%)	8 (35%)	7 (30%)	12 (52%)	10 (43%)
Moderado	0 (0%)	6 (26%)	10 (43%)	13 (57%)	9 (39%)	0 (0%)
Muito	1 (4%)	6 (26%)	2 (9%)	2 (9%)	2 (9%)	0 (0%)

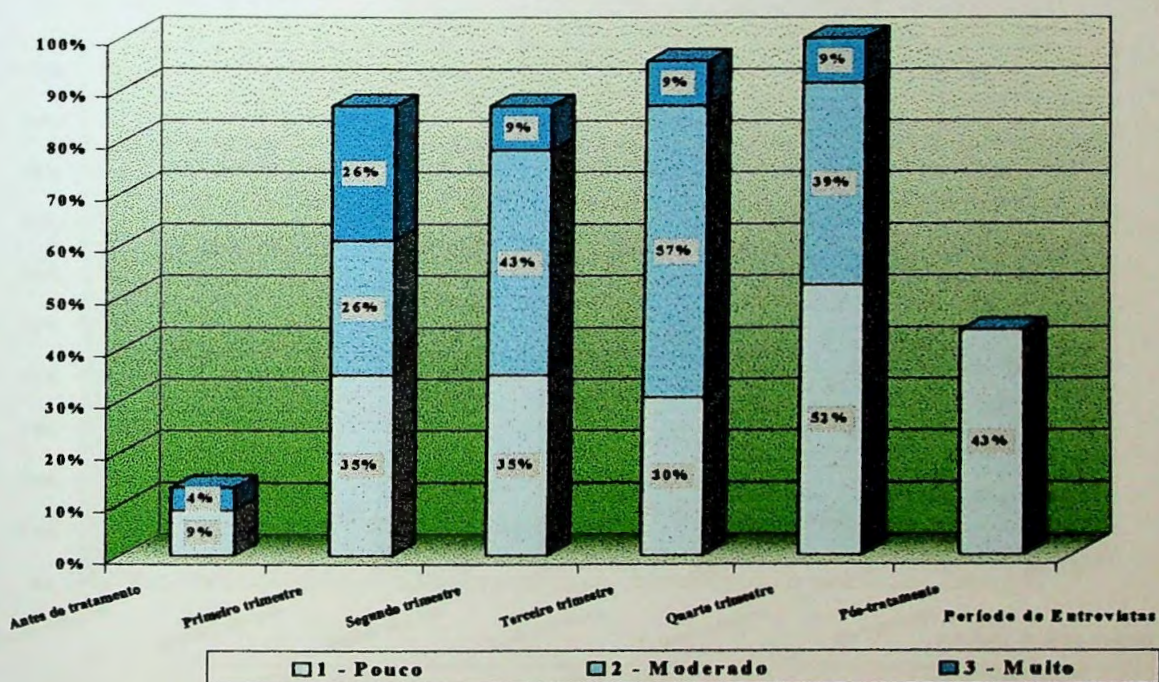


Figura 25. Incidência de relatos de desânimo em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 26. Relatos de irritabilidade em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	2 (9%)	6 (26%)	4 (17%)	6 (26%)	5 (22%)	7 (30%)
Moderado	0 (0%)	4 (17%)	10(43%)	9 (39%)	7 (30%)	1 (4%)
Muito	1 (4%)	7 (30%)	6 (26%)	6 (26%)	10(43%)	1 (4%)

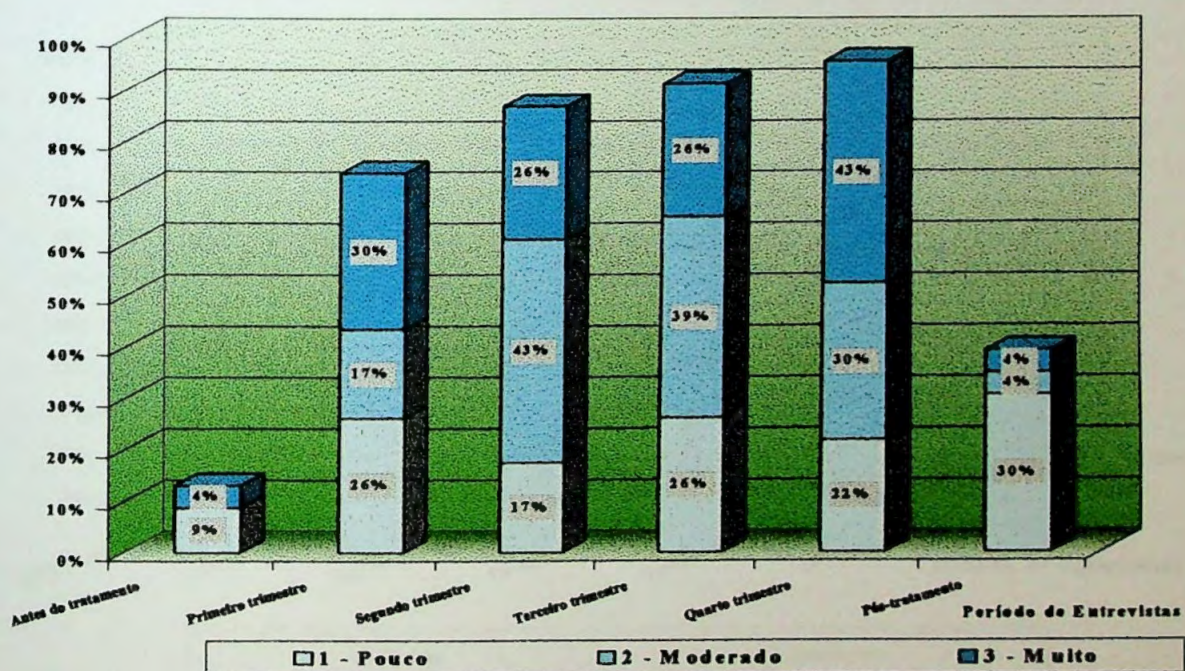


Figura 26. Incidência de relatos de irritabilidade em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 27. Relatos de alterações do sono em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Alterações do sono	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Perda	1 (4%)	3 (13%)	2 (9%)	4 (17%)	2 (9%)	1 (4%)
Aumento	0 (0%)	12 (52%)	12 (52%)	11 (48%)	3 (13%)	0 (0%)

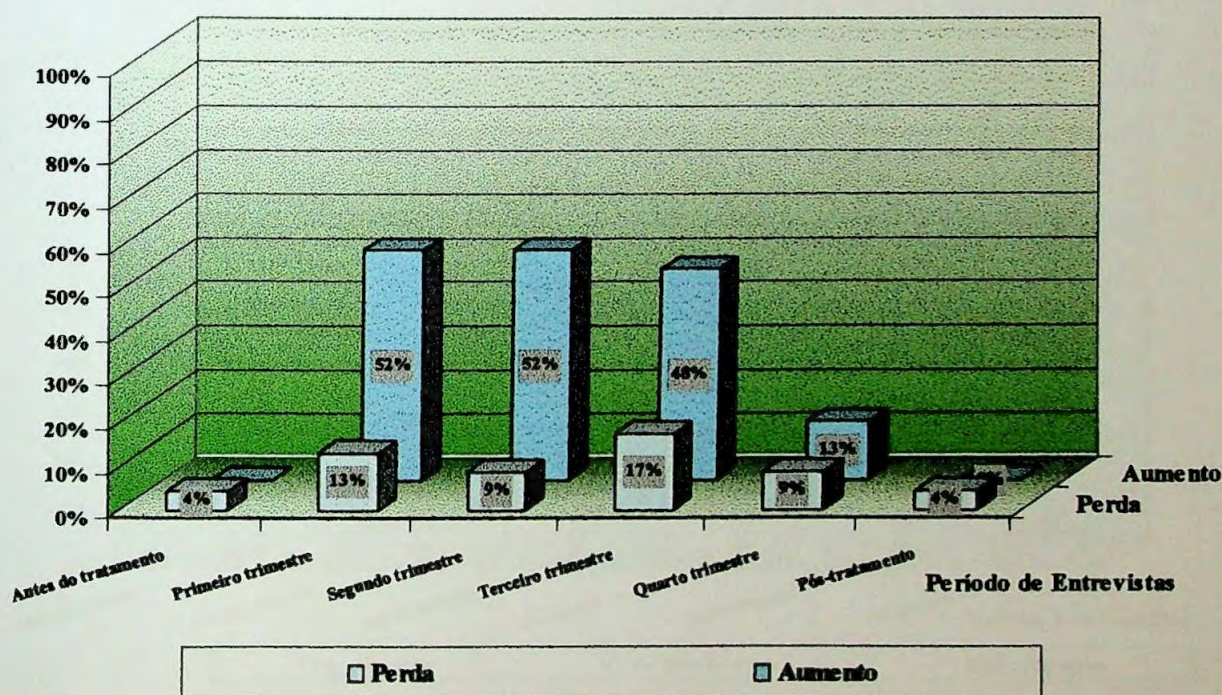


Figura 27. Incidência de relatos de alterações do sono em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 28. Relatos de pele seca em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	3 (13%)	6 (26%)	11 (48%)	13 (57%)	1 (4%)
Moderado	0 (0%)	1 (4%)	3 (13%)	5 (22%)	5 (22%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	2 (9%)	3 (13%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)

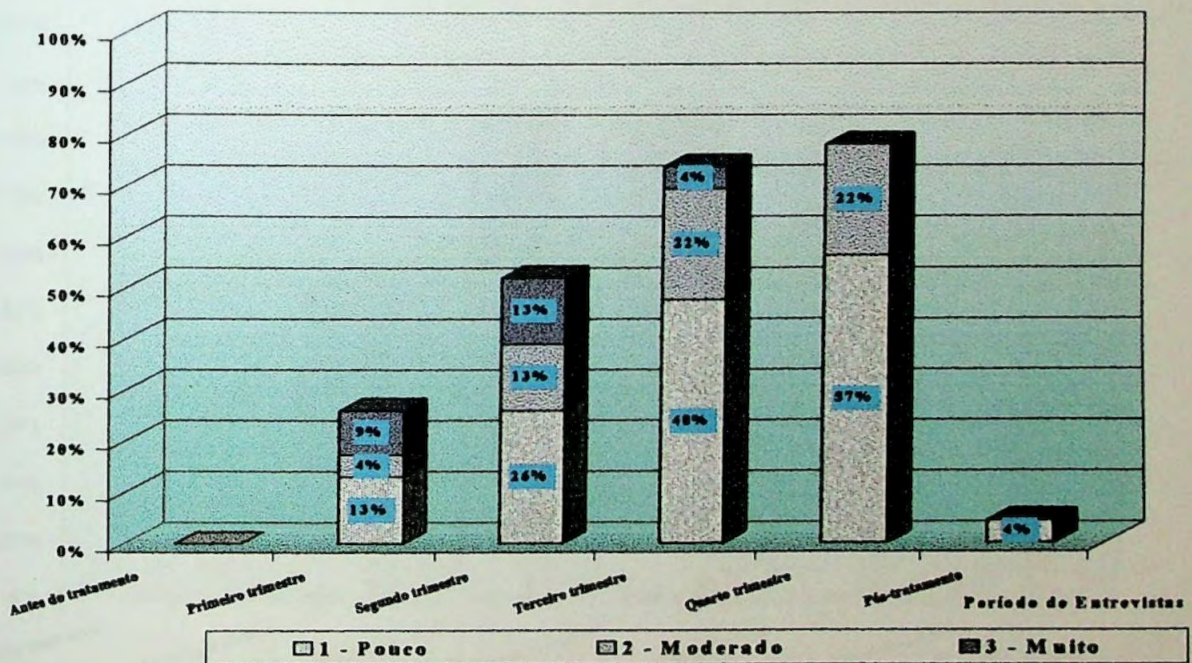


Figura 28. Incidência de relatos de pele seca em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 29. Relatos de queda de cabelos em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	2 (9%)	5 (22%)	6 (26%)	6 (26%)	4 (17%)	2 (9%)
Moderado	0 (0%)	3 (13%)	7 (30%)	9 (39%)	11 (48%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	4 (17%)	6 (26%)	4 (17%)	3 (13%)	0 (0%)

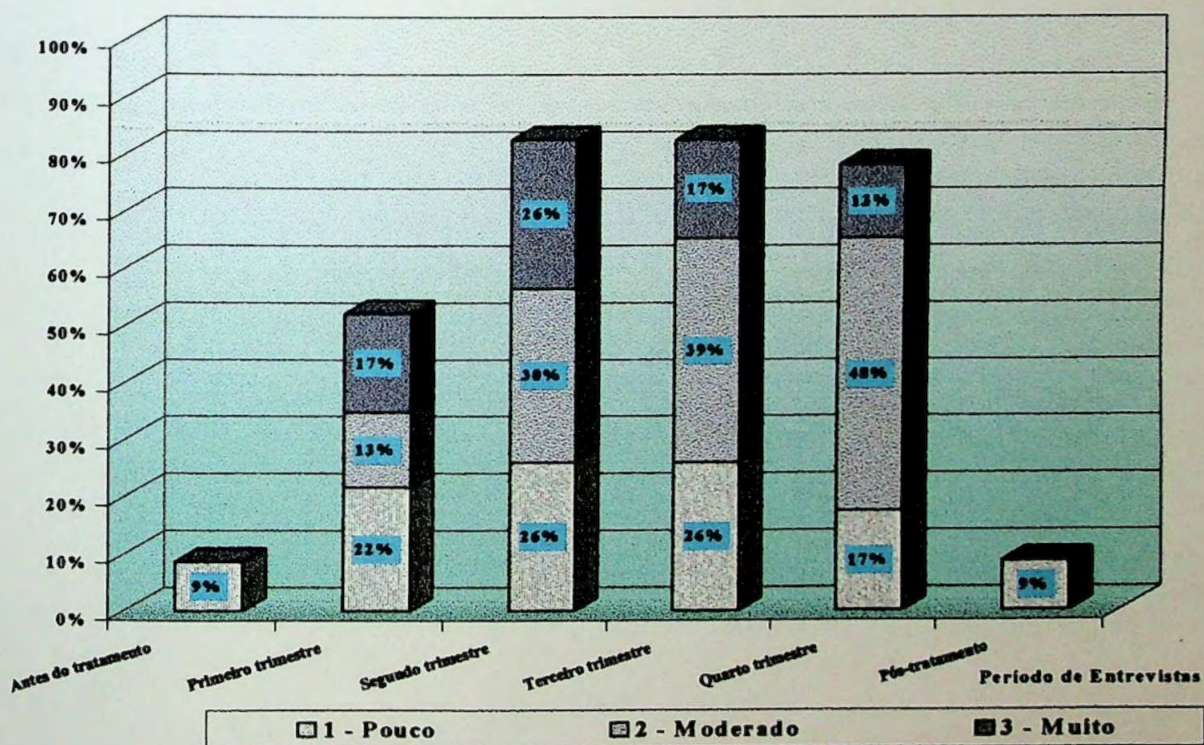


Figura 29. Incidência de relatos de queda de cabelos em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Tabela 30. Relatos de reações locais em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento

Intensidade	Antes do tratamento	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Quarto trimestre	Após o tratamento
Pouco	0 (0%)	6 (26%)	7 (30%)	4 (17%)	2 (9%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

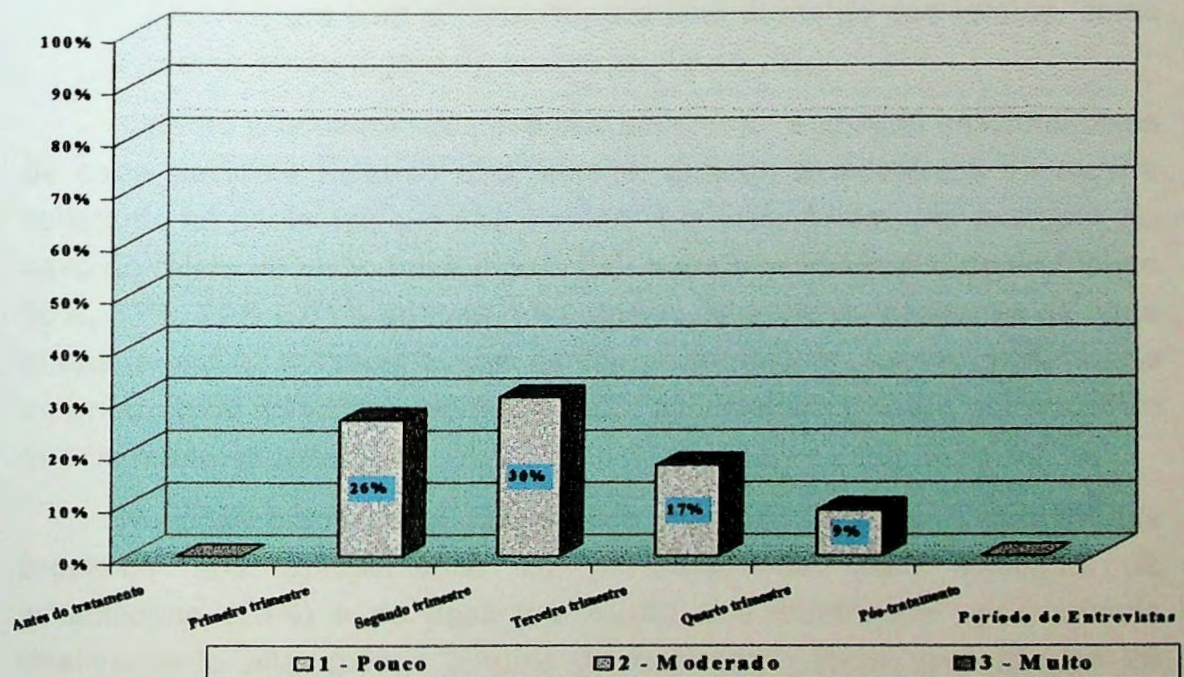


Figura 30. Incidência de relatos de reações locais em 23 pacientes medicados com alfainterferona durante um ano, avaliados antes do tratamento, durante o tratamento (a cada três meses) e até seis meses após o tratamento.

Os resultados expostos nas tabelas 5 a 30 e figuras 5 a 30 mostram eventos adversos com distribuição diversa durante o tratamento nos diferentes trimestres:

- a maioria dos eventos adversos mostra incidência decrescente durante o tratamento: cólicas (figura 7), taquicardia (figura 9), calafrios (figura 12), febre (figura 13), náuseas (figura 15), vômitos (figura 16), diarreia (figura 17), perda de apetite (figura 18), perda de peso (figura 19), manchas na pele (figura 20), sonolência (figura 27), reações locais (figura 30);
- outros eventos permanecem com incidência constante ou com pequenas variações: dor de cabeça (figura 5), cansaço (figura 8), boca seca (figura 14), coceira (figura 21), inchaços (figura 22), corrimento nasal (figura 23), visão turva (figura 24);
- ocorreu também incidência crescente dos seguintes eventos: câimbras (figura 10), desânimo (figura 25), irritabilidade (figura 26), pele seca (figura 28), queda de cabelos (figura 29).
- alguns eventos apresentaram incidência variável nos diversos trimestres, ora com diminuição, ora com aumento dos relatos, como dores no corpo (figura 6), sudorese (figura 11).

Quanto à evolução dos eventos adversos, a análise individualizada de cada paciente mostrou que, mesmo quando a incidência se mostra constante há pacientes que não mantêm a queixa. Assim, por exemplo, no caso do relato de visão turva (figura 24), onde a incidência trimestral foi de 56%, 61%, 57% e 61% durante o tratamento, o grupo de pacientes de cada trimestre não foi coincidente com os demais trimestres. Assim, considerado o período total do tratamento (tabela 32), a incidência tende a ser maior do que os números trimestrais.

No pós-tratamento, a maioria dos sintomas regrediu a percentuais próximos aos apresentados no pré-tratamento, com exceção da irritabilidade (38%) e do desânimo (43%) que mostraram persistência relativamente alta após o término do tratamento (com aumento de 26 pontos percentuais e 30 pontos percentuais respectivamente).

A causalidade entre a alfainterferona e cada evento adverso também foi averiguada epidemiologicamente (antes/temporalidade/depois) através da estimativa do número mínimo de elementos numa dada amostra para obtenção de um dado valor de proporção. O número mínimo para uma certeza de 95%, precisão de 0,5 e nível de significância 0,05 é de 4 pacientes (BOX *et al.*, 1978).

5.4. EVENTOS ADVERSOS DURANTE TODO O TRATAMENTO

Todos os pacientes incluídos na pesquisa foram também avaliados quanto à simples presença ou ausência de evento adverso, independentemente da avaliação da época em que se manifestou, da sua intensidade e da sua duração.

Os resultados referentes aos pacientes do grupo A, que foram avaliados antes, durante e após o término do tratamento, estão expressos nas figuras 31, 33, 35, 37, 39 e 41 e na tabela 32. Aplicado o teste de hipótese comparativo entre proporções, verificou-se que a incidência de todos os eventos assinalados na tabela 32 durante o tratamento são significativamente diferentes aos registrados nos pacientes antes e após o tratamento.

Desânimo, irritabilidade e visão turva são significativamente diferentes após o tratamento comparativamente à situação antes do tratamento.

Os dados referentes ao grupo B, que não foi avaliado antes do tratamento, foram utilizados para fins estatísticos no total de pacientes, através da aplicação do teste de hipótese comparativa entre proporções. Os resultados do grupo A, com 23 pacientes, foram comparados ao total de pacientes observados, 53 pacientes (figuras 32, 34, 36, 38, 40 e 42): a maioria dos eventos adversos no grupo A apresentou proporções iguais ao total de pacientes (com significância de 95%), podendo portanto ser estendidos para outras populações (figuras 31 a 42 e tabela 32).

A relação de causalidade entre o uso de alfainterferona e a maioria dos eventos adversos, com probabilidade de certeza de 95%, comprova que esses eventos (tabelas 31 e 32) podem ser estendidos a outras populações.

Nos eventos perda de libido, reações locais, vômitos, febre, irritabilidade e queda de cabelos, a incidência observada no grupo A não foi significativa, não podendo ser estendida para outras populações, pois o parâmetro z foi maior que 1,96 ou sem condições de ser aplicada (tabela 32).

No que diz respeito à incidência de reações adversas conforme o sexo, embora algumas tenham ocorrido em percentual diverso (por exemplo pele seca, com incidência de 100% nas mulheres e 75% nos homens) não houve diferença estatisticamente significativa para nenhuma das reações adversas, pois o parâmetro z foi menor que 1,96.

Tabela 31. Eventos adversos relatados antes, durante e após o tratamento durante um ano com alfainterferona em 23 pacientes (expressas em porcentagem de incidência)

Eventos Adversos	Tratamento		
	Antes	Durante	Após
Dor de cabeça	4%	96%	13%
Dores no corpo	4%	100%	0%
Cólicas	4%	70%	4%
Cansaço	26%	100%	26%
Taquicardia	4 %	57 %	0 %
Câimbras	13%	78%	17%
Sudorese	4%	74%	4%
Calafrios	0%	78%	9%
Febre	0%	43%	0%
Boca seca	0%	96%	0%
Náuseas	0%	65%	0%
Vômitos	0%	17%	0%
Diarréia	0%	39%	9%
Alteração de apetite	4%	74%	0%
Alteração de peso	0%	43%	4%
Manchas na pele	0%	35%	9%
Coceira	0%	52%	0%
Inchaços	0%	35%	0%
Corrimento nasal	13%	61%	13%
Visão turva	4%	74%	13%
Desânimo	13%	100%	43%
Irritabilidade	13%	100%	39%
Alteração de sono	4%	91%	4%
Pele seca	0%	83%	4%
Queda de cabelos	9%	87%	9%
Reações locais	0%	74%	0%
Alteração de libido	0%	17%	0%

Tabela 32. Relatos de eventos adversos observados durante todo o tratamento com alfainterferona e após o tratamento no grupo A (23 pacientes) e no total (53 pacientes) apresentando as porcentagens de incidência e o valor de z para cada caso

Eventos Adversos	Durante o Tratamento			Após o Tratamento		
	grupo A	total	parâ- metro z	grupo A	total	parâ- metro z
Dor de cabeça	96%	98%	-0,46	13%	13%	-0,03
Dores no corpo	100%	98%	0,88	0%	6%	-1,56
Cólicas	70%	55%	1,90	4%	4%	0,19
Cansaço	100%	100%	0,00	26%	26%	-0,05
Taquicardia	57%	57%	-0,01	0%	4%	-1,26
Câimbras	78%	72%	0,58	17%	23%	-0,80
Sudorese	74%	70%	0,37	4%	11%	-1,40
Calafrios	78%	81%	-0,23	9%	4%	1,65
Febre	43%	62%	-2,07	0%	0%	(*)
Boca Seca	96%	85%	0,80	0%	2%	-0,88
Náuseas	65%	60%	0,51	0%	2%	-0,88
Vômitos	17%	0%	0,15	0%	17%	(*)
Diarréia	39%	42%	-0,37	9%	4%	1,65
Alteração de apetite	74%	81%	-0,57	0%	11%	-2,28
Alteração de peso	43%	53%	-1,17	4%	8%	-0,87
Manchas na pele	35%	32%	0,53	9%	4%	1,65
Cocceira	52%	62%	-1,06	0%	4%	-1,33
Inchaços	35%	34%	0,11	0%	2%	-0,88
Corrimento nasal	61%	55%	0,79	13%	8%	1,33
Visão turva	74%	74%	0,05	13%	13%	-0,03
Desânimo	100%	96%	1,26	43%	38%	0,76
Irritabilidade	100%	91%	2,06	39%	32%	0,96
Alteração do sono	91%	83%	0,63	4%	11%	-1,40
Pele seca	83%	74%	0,78	4%	8%	-0,77
Queda de Cabelos	87%	68%	2,60	9%	8%	0,28
Reações Locais	74%	57%	1,95	0%	0%	(*)
Alteração de libido	17 %	8 %	2,38	0%	0%	(*)

(*) – Fórmula inaplicável – valor zero na comparação

(**) – Para uma certeza de 95% e nível de significância inferior a 0,05 , o valor crítico do parâmetro z deve ser menor que 1,96.

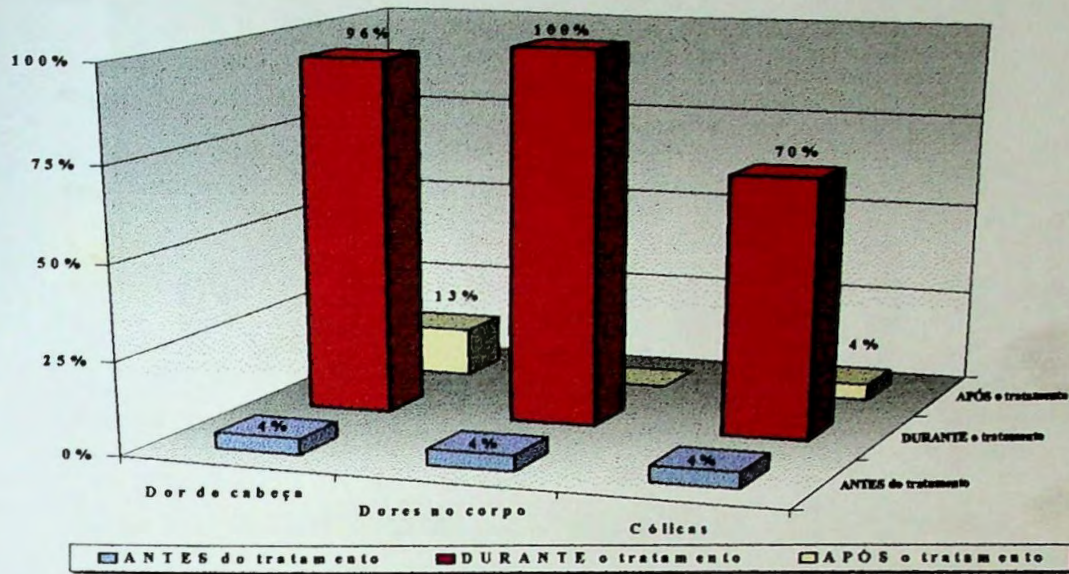


Figura 31. Incidência de relatos de dores (dor de cabeça, dores no corpo e cólicas) em 23 pacientes (grupo A) com hepatite C crônica antes, durante e após o uso de alfa-interferona durante um ano.

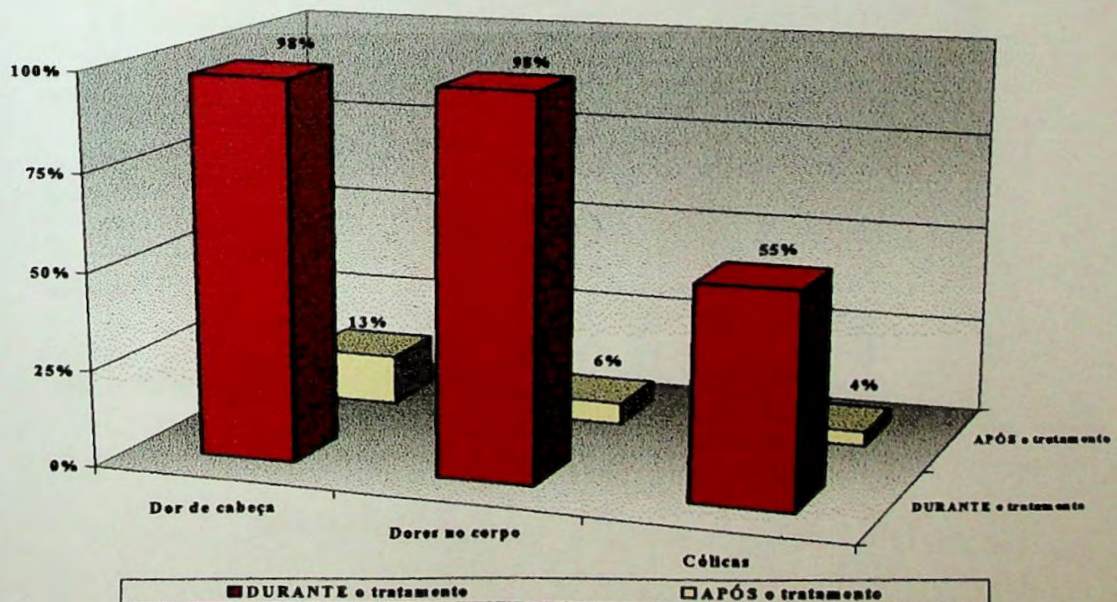


Figura 32. Ocorrência de relatos de dores (dor de cabeça, dores no corpo e cólicas) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso de alfa-interferona durante um ano.

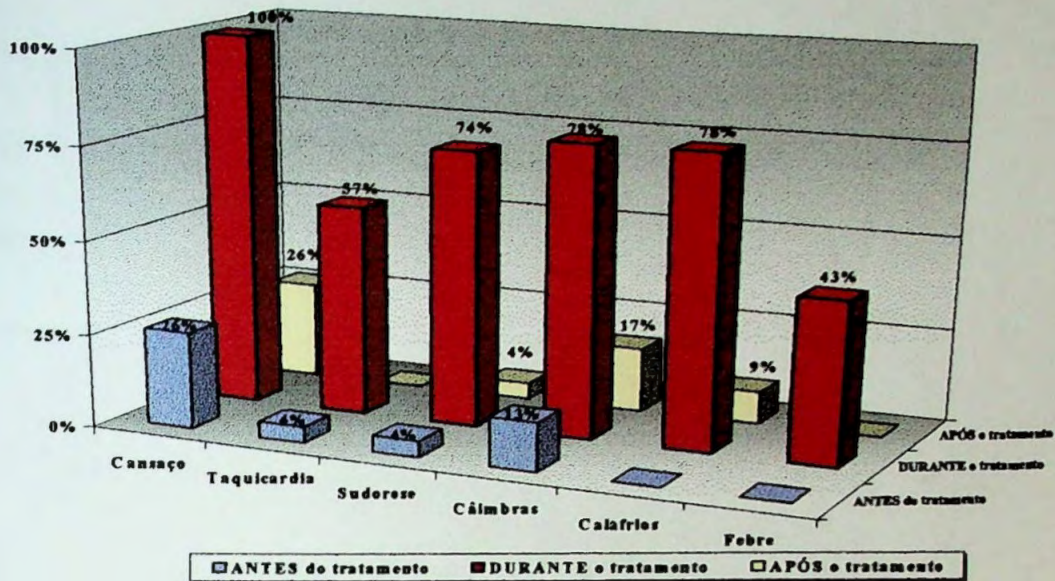


Figura 33. Incidência de relatos de sintomas sugestivos de alteração do estado geral (cansaço, taquicardia, sudorese, cãimbras, calafrios e febre) em 23 pacientes (grupo A) com hepatite C crônica antes, durante e após o uso de alfainterferona durante um ano.

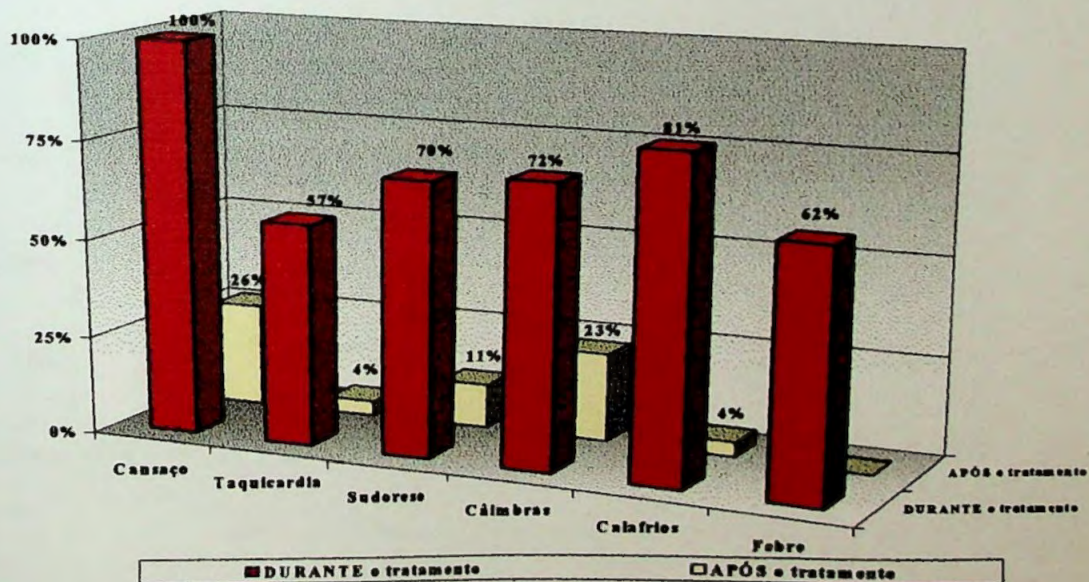


Figura 34. Ocorrência de relatos de sintomas sugestivos de alteração do estado geral (cansaço, taquicardia, sudorese, cãimbras, calafrios e febre) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso de alfainterferona durante um ano.

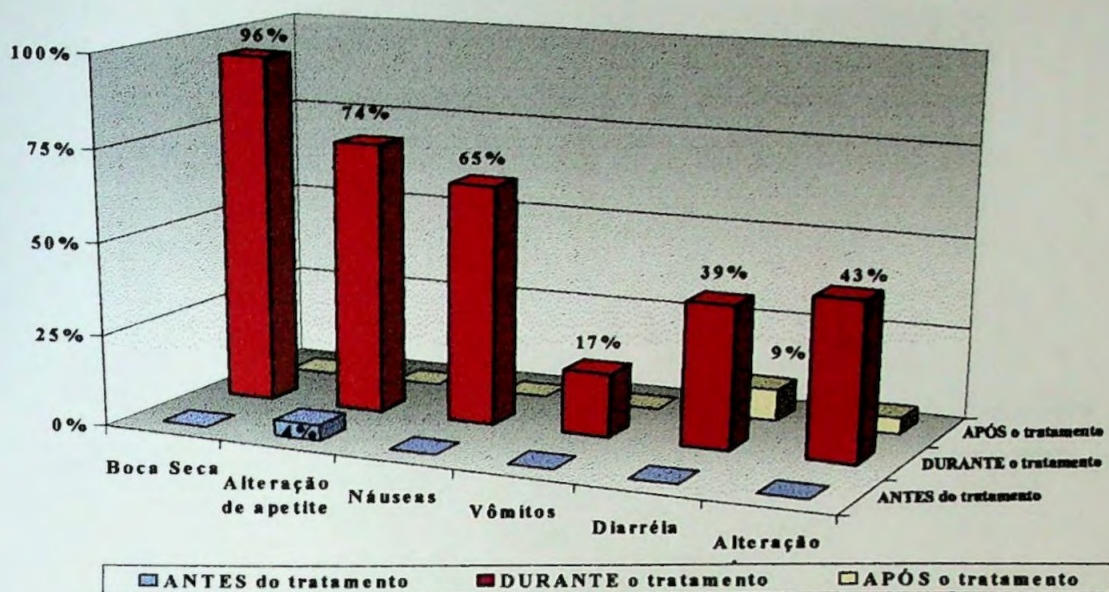


Figura 35. Incidência de relatos de alterações ligadas ao aparelho digestivo (boca seca, alteração de apetite, náuseas, vômitos, diarréia e alteração de peso) em 23 pacientes (grupo A) com hepatite C crônica antes, durante e após o uso de alfainterferona durante um ano.

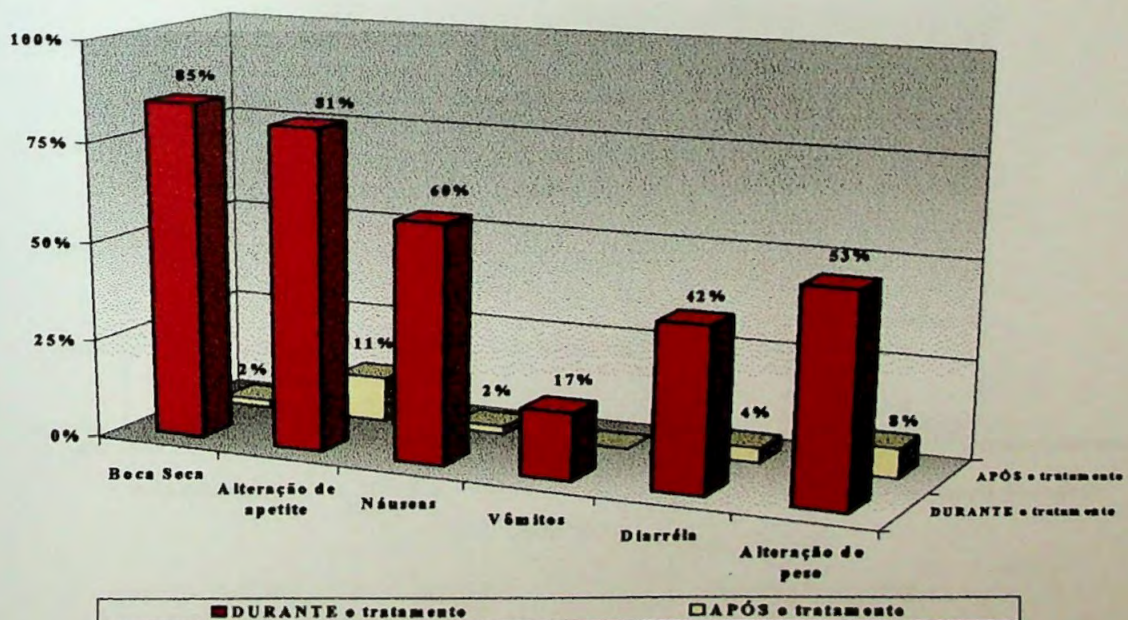


Figura 36. Ocorrência de relatos de alterações ligadas ao aparelho digestivo (boca seca, alteração de apetite, náuseas, vômitos, diarréia e alteração de peso) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso de alfainterferona durante um ano.

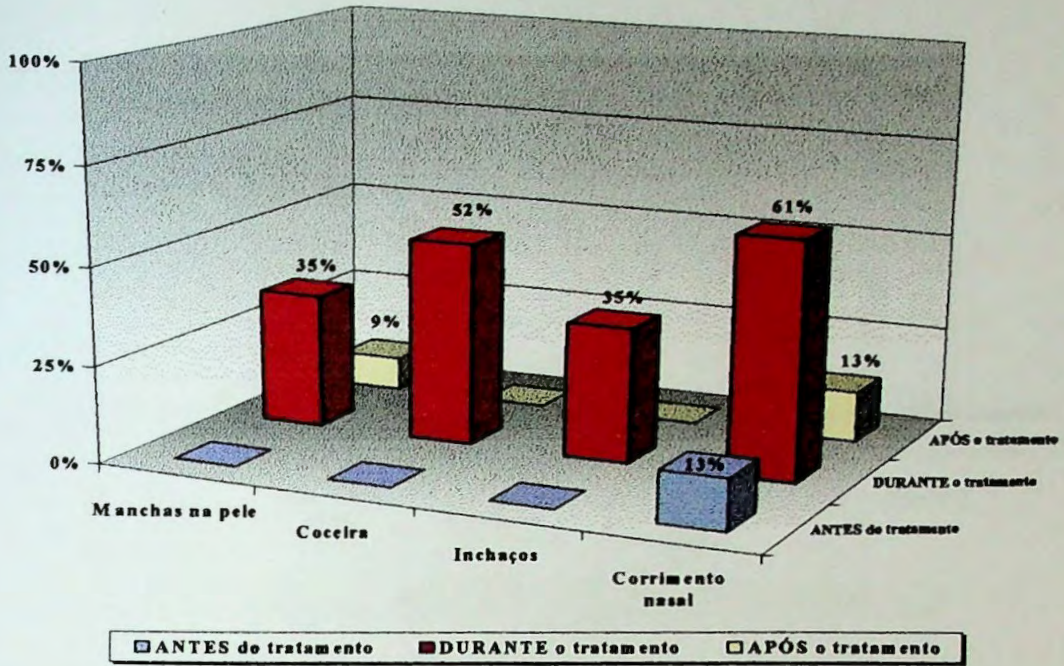


Figura 37. Incidência de relatos sugestivos de alergia (manchas na pele, coceira, inchaços, corrimento nasal) em 23 pacientes (grupo A) com hepatite C crônica antes, durante e após o uso de alfainterferona durante um ano.

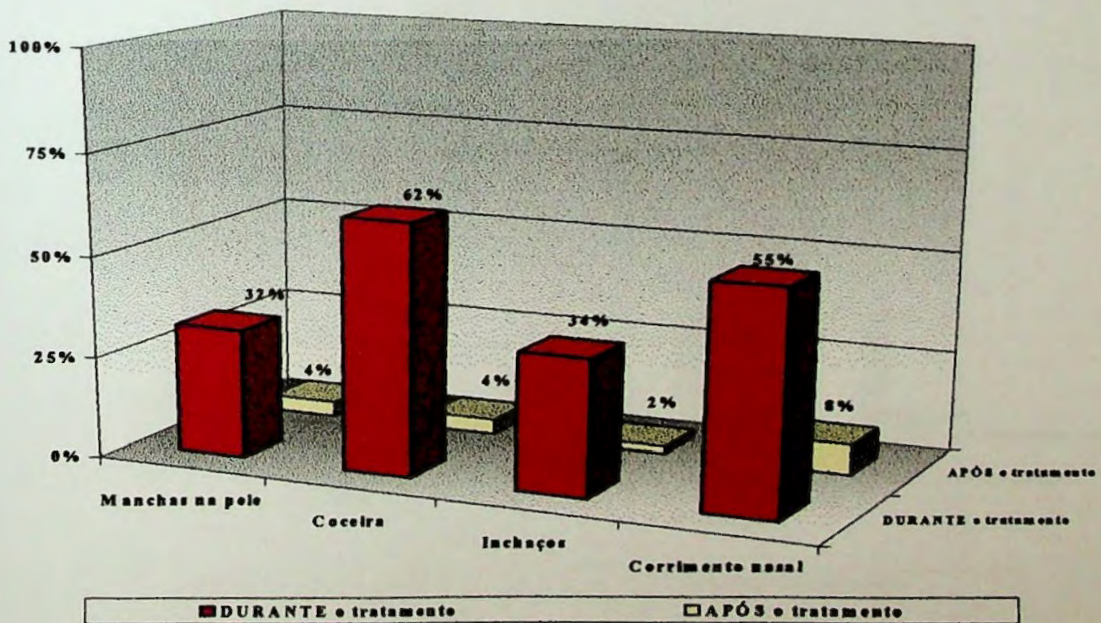


Figura 38. Ocorrência de relatos sugestivos de alergia (manchas na pele, coceira, inchaços, corrimento nasal) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso de alfainterferona durante um ano.

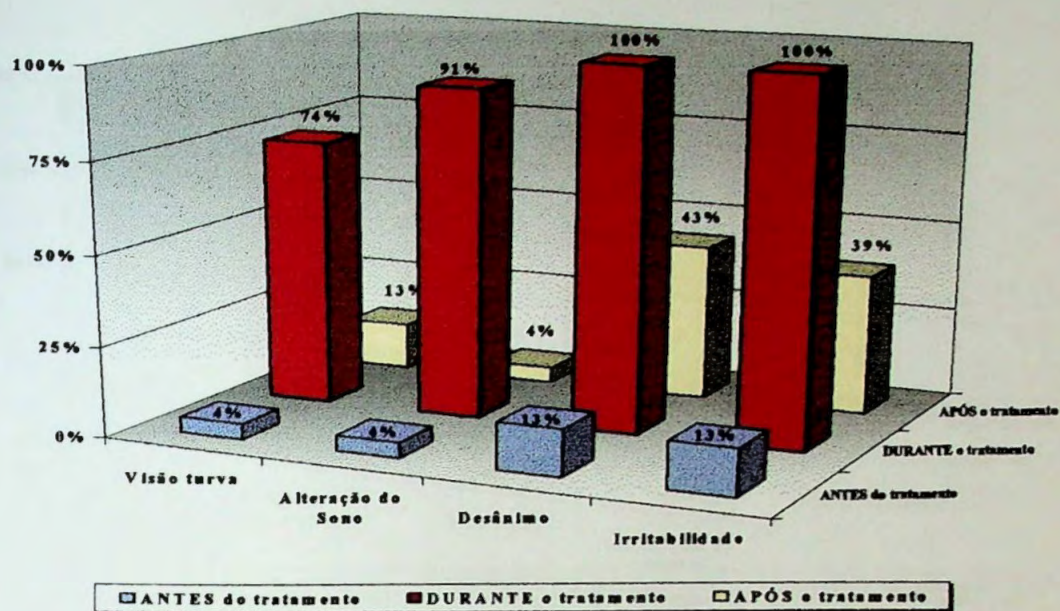


Figura 39. Incidência de relatos sugestivos de alterações neuropsicológicas (visão turva, alteração do sono, desânimo, irritabilidade) em 23 pacientes (grupo A) com hepatite C crônica antes, durante e após o uso de alfainterferona durante um ano.

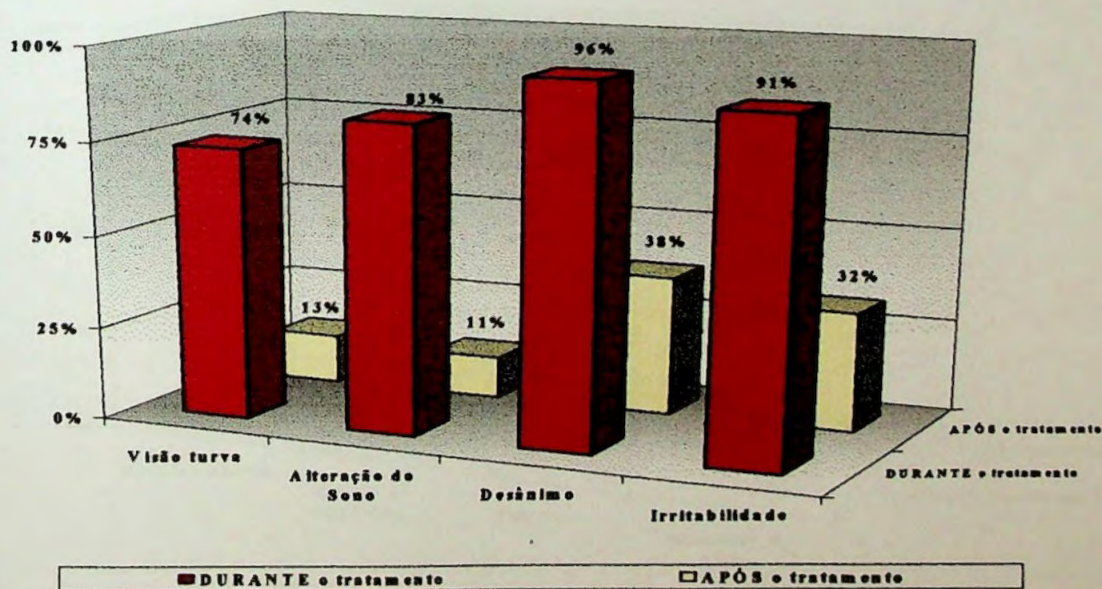


Figura 40. Ocorrência de relatos sugestivos de alterações neuropsicológicas (visão turva, alteração do sono, desânimo, irritabilidade) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso de alfainterferona durante um ano.

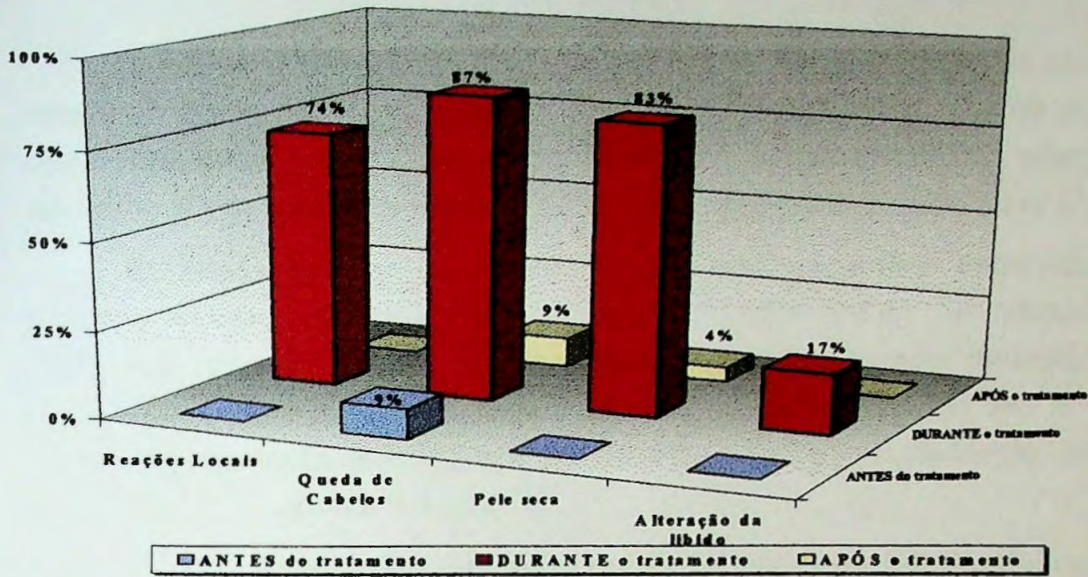


Figura 41. Incidência de relatos de outros tipos de reações adversas (reações locais, queda de cabelos, pele seca, alteração da libido) em 23 pacientes (grupo A) com hepatite C crônica antes, durante e após o uso de alfainterferona durante um ano.

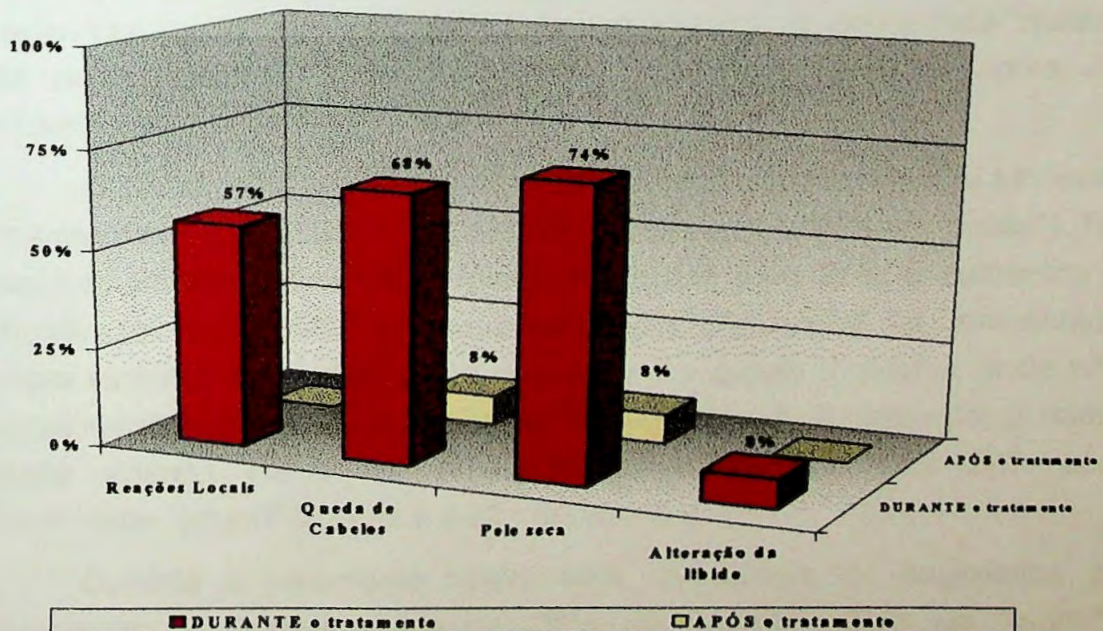


Figura 42. Ocorrência de relatos de outros tipos de reações adversas (reações locais, queda de cabelos, pele seca, alteração da libido) em 53 pacientes (total) com hepatite C crônica durante e após o uso de alfainterferona durante um ano.

Durante o tratamento (tabela 31), 100% dos pacientes do grupo A relataram dores no corpo, cansaço, desânimo e irritabilidade. Outros eventos muito freqüentes foram: dores de cabeça (96%), boca seca (96%), alterações dos sono (91%), queda de cabelos (87%), pele seca (83%) e visão turva (74%).

O relato de dor de cabeça (96% dos pacientes entrevistados) mostrou maior incidência de intensidade “muito” (13%) e “moderado” (43%) no primeiro trimestre, enquanto que no segundo semestre de tratamento houve uma maior incidência da intensidade “pouco” (61 a 74%). Antes do tratamento, a incidência era de 4% e no pós-tratamento de 13% (figuras 5 e 31; tabelas 5 e 31).

Todos os pacientes relataram dores no corpo no primeiro semestre, observando-se diminuição nos trimestres seguintes; a intensidade “muito” foi observada principalmente no primeiro e segundo trimestres (13%) e no segundo semestre a incidência de dores de intensidade “moderado” foi de 22% a 35%, praticamente a mesma que no primeiro semestre (figuras 6 e 31 ; tabelas 6 e 31).

A incidência de relatos de cólicas foi decrescente durante o tratamento (48% no primeiro trimestre para 13% no quarto trimestre), sendo que só no primeiro trimestre, houve o relato de intensidade “muito”. No pós-tratamento, a incidência (4%) voltou ao nível de antes do tratamento (figuras 7 e 31 ; tabelas 7 e 31).

O cansaço foi observado de modo intenso logo no primeiro trimestre do tratamento (39% de “muito”, 17% de “moderado” e 39% de “pouco”). No segundo trimestre diminuiu o relato de “muito” para 26% e aumentou o “moderado” para 30%, demonstrando uma diminuição de intensidade desse sintoma. Essa diminuição continuou no quarto trimestre, onde não houve nenhum relato de intensidade “muito”. No pós-tratamento, o relato desse sintoma voltou aos níveis de pré-tratamento, com 26% com intensidade “pouco” (figuras 8 e 32 ; tabelas 8 e 31).

Durante o tratamento houve 44% de relatos de sugestivos de taquicardia no primeiro trimestre (22% de “pouco” e 22% de “muito”), diminuindo para 17% no quarto trimestre, variando a intensidade de “pouco” a “moderado”, sem no entanto apresentar intensidade “muito”. No total, 57% dos pacientes relataram eventos sugestivos taquicardia (figuras 9 e 32 ; tabelas 9 e 31).

O relato de câimbras, embora em geral com intensidade “pouco” distribuiu-se durante todo o ano de tratamento, com discreto aumento a partir do segundo trimestre (30 a 43%). Antes do tratamento, já havia a incidência de 13%, sendo que no pós-tratamento, a incidência passou a ser de 17% (figuras 10 e 32 ; tabelas 10 e 31).

A sudorese (74%) foi relatada por muitos pacientes, mas considerando-se cada um deles, a duração foi relativamente limitada a um ou dois trimestres. Houve distribuição dos relatos de sudorese durante todo o tratamento: 43% no primeiro trimestre e nos demais trimestres, sucessivamente 31%, 21% e 35% (figuras 11 e 32 ; tabelas 11 e 31)

O relato de calafrios - interpretado como manifestação sugestiva de estado febril - e o relato de febre, para o qual se perguntava a temperatura do paciente apresentaram incidências iguais (43%) no primeiro trimestre de tratamento (figuras 12 e 13 ; tabelas 12 e 13).

A incidência de calafrios, relatada por 78% dos pacientes, foi predominante no primeiro trimestre (43%), decaindo durante o decorrer do tratamento (figuras 12 e 32 ; tabelas 12 e 31). A febre, relatada por 43% dos pacientes, também foi predominante no primeiro trimestre (43%), presente apenas em um ou dois pacientes no segundo e terceiro trimestres e ausente no quarto trimestre e após o tratamento (figuras 13 e 32 ; tabelas 13 e 31).

O sintoma boca seca foi freqüente em quase todos os pacientes (96%), e quase constante durante o tratamento (totais trimestrais de 78%, 87%, 83% e 91%), com episódios de melhora ou piora durante o tratamento. A incidência de intensidade “pouco” teve pequena alteração de incidência (48%, 57%, 57% e 65% nos respectivos trimestres), bem como a soma de intensidades “moderado” e “muito” (30%, 30%, 26% e 26% nos respectivos trimestres). Após o final do tratamento, nenhum paciente se queixou de “boca seca” (figuras 14 e 35 ; tabelas 14 e 31).

Alterações gastrintestinais, como náuseas (65% dos pacientes), vômito (17% dos pacientes) e diarréia (39% dos pacientes) foram mais evidentes no primeiro trimestre de tratamento.

Náuseas foram relatadas por 47% dos pacientes do primeiro trimestre (4% de “muito”, 13% de “moderado” e 30% de “pouco”) e 30% no segundo trimestre (4% de “muito”, 9% de “moderado” e 17% de “pouco”). No terceiro e quarto trimestre foi relatada apenas por 13% dos pacientes, desaparecendo completamente após o término da medicação com alfainterferona (figuras 15 e 35 ; tabelas 15 e 31).

O relato de vômitos foi feito por 17% dos pacientes do primeiro trimestre, não houve nenhum relato no segundo e terceiro trimestres, apenas 4% no quarto trimestre e nenhum relato após o término da medicação com alfainterferona (figuras 16 e 35 ; tabelas 16 e 31).

A diarréia foi relatada por 39% dos pacientes, dos quais 35% no primeiro trimestre e 13% no segundo trimestre. Não houve nenhum relato no terceiro e quarto trimestres e apenas 4% após o término da medicação com alfainterferona (figuras 17 e 35 ; tabelas 17 e 31).

A maioria dos pacientes (78%) relatou alteração do apetite, dos quais (56%) com perda de apetite. Entretanto, 5 pacientes (22%) relataram aumento do apetite e em diversos deles, durante o tratamento, houve períodos de perda e períodos de aumento de apetite (com ganho de peso) (figuras 18 e 35 ; tabelas 18 e 31).

Menos da metade dos pacientes (43%) relatou alteração de peso, quase todos referindo perda de peso já no primeiro trimestre de tratamento (39%). Houve também relato de aumento de peso (4%) apenas no segundo semestre de tratamento (figuras 19 e 35 ; tabelas 19 e 31).

Houve 35% de relatos de manchas na pele durante o tratamento, sendo que no primeiro trimestre, houve 21% de incidência, diminuindo para 4% no quarto trimestre. No entanto, no pós-tratamento, houve 2 pacientes (9%) que relataram continuar com essas manchas (figuras 20 e 37 ; tabelas 20 e 31).

O relato de coceira durante o tratamento ocorreu em 52% dos pacientes, sendo no entanto esses relatos distribuídos nos trimestres (26% no primeiro trimestre, 30% no segundo trimestre, 22% no terceiro e 26% no quarto trimestre), sendo que no quarto trimestre, houve um paciente (4%) que relatou intensidade “muito”. No pós-tratamento, houve a remissão, não havendo nenhum relato deste sintoma (figuras 21 e 37 ; tabelas 21 e 31).

Houve 35% de relatos de inchaços durante o tratamento, também distribuídos ao longo do tratamento (13% no primeiro trimestre, 13% no segundo trimestre, 22% no terceiro e 8% no quarto trimestre), onde havia a persistência para alguns pacientes por alguns trimestres, o aparecimento para outros pacientes e o desaparecimento desse sintoma para outros (figuras 22 e 37 ; tabelas 22 e 31).

Mais da metade dos pacientes (61%) tiveram corrimento nasal durante o tratamento, considerando-se que 13% já tinham antes do tratamento, mantendo-se com incidência praticamente constante durante o tratamento (entre 35% e 43%), voltando ao índice anterior (13% antes) no pós-tratamento (figuras 23 e 37 ; tabelas 23 e 31).

No que diz respeito aos relatos de visão turva comparando-se o valor de 74%, correspondente à incidência durante todo o tratamento com os valores trimestrais, que variaram de 56% a 61%, observa-se que esse sintoma não é persistente. Em cada trimestre, cerca de um terço dos pacientes se queixou de visão turva de intensidade “muito” ou “moderado” (soma de “moderado” com “muito” entre 35% e 39%). Essa alternância de intensidade coincide com relatos individuais dos pacientes que tiveram visão turva, onde houve períodos de melhora e até remissão da sintomatologia durante o tratamento (figuras 24 e 39 ; tabelas 24 e 31).

Pelo monitoramento, observou-se que o desânimo aparece logo no início do tratamento, com 52% de intensidade da soma de “moderado” (26%) e “muito” (26%) e 35% de “pouco”, totalizando 87% dos pacientes, comparativamente a um nível de 13% no pré-tratamento. Os dados relativos ao restante do tratamento são difíceis de se avaliar quanto à intensidade, principalmente porque o paciente tende a receber apoio psicoterapêutico. Do total de 53 pacientes observados nos grupos A e B, quatro pacientes (8%) foram encaminhados para especialistas para o diagnóstico e tratamento de depressão (figuras 25 e 39 ; tabelas 25 e 31). Meses após o final do tratamento, o desânimo diminuiu em intensidade, mas ainda estava presente com intensidade “pouco” em 43% dos pacientes.

No presente estudo, observou-se altíssima incidência do sintoma irritabilidade (100%), que foi se acentuando durante o tratamento e persistiu meses após o final do tratamento em 39% dos pacientes (figuras 26 e 39 ; tabelas 26 e 31).

Embora a maioria dos pacientes (91%) tenha relatado "alteração de sono", essa alteração foi variável, com períodos de insônia e sonolência e diversos relatos de sono agitado (figuras 27 e 39 ; tabelas 27 e 31). Sete pacientes do grupo A (30%) e onze do grupo B (36%) apresentaram períodos alternados de insônia e de sonolência.

Os relatos de pele seca e queda de cabelos foram eventos adversos que tiveram piora progressiva durante o tratamento com o alfainterferona (figuras 28 e 29). Ambas tiveram um aumento acentuado do primeiro para o segundo trimestre (30 pontos percentuais e 26 pontos percentuais respectivamente). O relato de pele seca teve um ritmo crescente nos trimestres subsequentes: 52%, 74%, 79% (figuras 28 e 41 e tabelas 28 e 31). A queda de cabelos estabilizou-se a partir do segundo trimestre, mantendo níveis altos: cerca de 80% (figuras 29 e 41 e tabelas 29 e 31). Tanto o relato de pele seca como o de queda de cabelos regrediram após o término do tratamento (figuras 28, 29 e 41 ; tabelas 28, 29 e 31).

Os relatos de reações locais se mantiveram praticamente estáveis durante o primeiro semestre (26 % e 30% nos respectivos trimestres), decrescendo nos outros trimestres (17% e 9%), e desaparecendo no pós-tratamento (figuras 30 e 41 ; tabelas 30 e 31).

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1 ATENÇÃO FARMACÊUTICA

6.1.1 Acordo colaborativo

O presente estudo decorreu de acordo colaborativo pré-estabelecido de integração do farmacêutico em equipe multiprofissional do ambulatório de hepatites, para monitorar de reações adversas a alfainterferona e otimizar a cooperação do paciente e sua adesão ao tratamento. Após algumas semanas de ensaio piloto, procurou-se integrar as habilidades e características profissionais e pessoais do farmacêutico com a necessidade e conveniência da equipe multiprofissional.

O acordo permite que o farmacêutico tenha acesso aos pacientes e seu prontuário, bem como desenvolver programas que assegurem a qualidade de seu trabalho. O *American College of Clinical Pharmacy (ACCP)* dá suporte aos farmacêuticos clínicos qualificados para manusear tratamentos medicamentosos de uma maneira colaborativa, para que o paciente tenha benefícios e aumente a eficiência do sistema de saúde. Esse “gerenciamento” do tratamento medicamentoso, caracterizado pelo trabalho interdisciplinar em atenção ao paciente, tem sido visto como uma solução para maximizar a qualidade de vida relacionada à saúde do paciente, porque reduz a frequência de problemas relacionados a medicamentos (CARMICHAEL *et al.*, 1997).

O trabalho foi feito em estreita colaboração com os médicos, pois essa união de esforços é extremamente importante para poder detectar a aparição de efeitos adversos. Segundo FAUS e MARTINEZ (1999), o farmacêutico deve estar atento para que não apareçam ou apareçam o mínimo de problemas durante o tratamento, procurando resolvê-los sózinho ou com a ajuda do médico. No estudo, foi tomado cuidado para educar os pacientes a respeito dos efeitos adversos, conforme recomendado por FISCHER *et al.* (2000).

A propósito, na relação paciente-farmacêutico, foco da farmácia contemporânea, o objeto social é o paciente e não apenas o medicamento. Além do farmacêutico atuar no desenvolvimento, produção, controle e

dispensação dos medicamentos, ele tem a importante função de atuar na saúde e bem-estar do paciente, acompanhando o tratamento medicamentoso para conseguir benefícios terapêuticos e evitar ou resolver os efeitos adversos (RUPP e KRELING, 1997).

Os acordos colaborativos buscam estabelecer relação ótima entre médico, paciente e farmacêutico, onde o farmacêutico presta serviços que o médico não tem como realizá-los. Conforme o ambiente, os costumes e a rotina de trabalho, os acordos colaborativos utilizam a especialização e conhecimento de cada profissional para o benefício do paciente. É importante a harmonia da equipe, sendo de menor relevância se os acordos são escritos, verbais ou apenas orientados por uma chefia competente.

Nessa modalidade de atenção, o farmacêutico não utiliza todo o seu potencial ao cuidar de cada paciente, mas divide funções com outros profissionais da saúde. Além do cuidado com o paciente, o farmacêutico colabora no preparo de outros membros da equipe na lida com medicamentos e, devidamente treinado, assume funções que talvez pudessem ser caracterizadas como sendo típicas da profissão médica.

Dentro dessa ótica de atuação do farmacêutico no acompanhamento de pacientes com hepatite C crônica, no presente estudo, a sua função foi dirigida a eventos adversos (sintomas ou sinais) que o próprio paciente pôde observar, conforme descrito na metodologia. A observação de eventos detectados por exame físico do paciente, exames complementares laboratoriais ou radiodiagnóstico ficou a cargo da equipe médica. Outros tipos de suporte ao paciente, tais como instruções sobre retornos à consulta, coleta de exames laboratoriais, obtenção de medicamento, guarda, posologia e orientação sobre administração do medicamento ficaram a cargo da enfermagem e outros membros da equipe.

BLUML *et al.* (2000) desenvolveram um trabalho, cujo objetivo era demonstrar que o acordo colaborativo do farmacêutico com o médico no acompanhamento farmacoterapêutico aumenta a adesão do paciente ao tratamento de dislipidemia. Obtiveram resultados muito satisfatórios, com adesão de 90,1% dos pacientes, em que 62,55% mantiveram seus índices considerados ideais.

O trabalho de monitoramento de eventos adversos a alfainterferona, em integração com a equipe multiprofissional, foi refletido na boa aceitação dos pacientes e dos médicos.

6.1.2 Monitoramento farmacoterapêutico

No presente estudo, a atenção farmacêutica foi restrita ao monitoramento das reações adversas a alfainterferona de pacientes com hepatite C do ambulatório de Moléstias Infecciosas (CARVALHO *et al.*, 2000; CARVALHO *et al.*, 2001).

Esse tipo de atividade dirigida ao monitoramento de reações adversas coincidiu com o descrito nas conclusões do Consenso de Atenção Farmacêutica realizado no Brasil em 2001-2002 (IVAMA *et al.*, 2002). Nesse consenso, patrocinado pela Organização Panamericana da Saúde e com a participação de numerosas entidades profissionais, são referidos diferentes modelos de Atenção Farmacêutica, como se segue:

“... existem diferentes modelos de atenção farmacêutica. Alguns exemplos:

a) atenção a grupos específicos: monitorização da medicação e resolução de problemas relacionados com a medicação em grupos específicos de pacientes (diabéticos, hipertensos, crianças, idosos, etc.).

...

c) atenção farmacêutica como serviço: oferta de um serviço para acompanhamento da utilização de medicamentos na farmácia com definição de plano terapêutico e a obtenção de resultados...”

O estudo também pode ser comparado ao modelo proposto por Hepler - *Therapeutics Outcomes Monitoring - TOM* (GOURLEY *et al.*, 1998) onde a atenção farmacêutica é dirigida ao grupo de risco de pacientes crônicos com hepatite C.

No presente estudo, o farmacêutico deu atenção ao paciente com funções bem determinadas por uma equipe multiprofissional, tendo como objetivo monitorar o aparecimento, ocorrência e evolução de reações adversas a alfainterferona antes, durante e após o tratamento de pacientes com hepatite C crônica. Foi utilizado um modelo de atenção farmacêutica dirigida à detecção de reações adversas medicamentosas em pacientes ambulatoriais vinculado às suas funções na equipe.

A entrevista foi feita com auxílio de um questionário direcionado principalmente aos efeitos adversos provocados pelo uso da alfainterferona no tratamento de um grupo de pacientes acometidos de hepatite C crônica, selecionados conforme um protocolo pré-determinado pela equipe médica.

O desenvolvimento da rotina de entrevista realizada durante o estudo piloto facilitou a aplicação do questionário, otimizando o monitoramento farmacoterapêutico.

AMSLER *et al.* (2001) descrevem os obstáculos que farmacêuticos e pacientes sentem para concretizar a atenção farmacêutica. Segundo os farmacêuticos, os principais obstáculos podem ser: falta de treinamento adequado, falta de tempo, necessidade de um local privativo, dificuldades em contactar os médicos, falta de confiança por parte de alguns médicos no trabalho do farmacêutico e necessidade de um terminal de computador para obter o histórico dos pacientes. Segundo os pacientes, os obstáculos podem ser: falta de visão sobre a responsabilidade do farmacêutico em explicar sobre a medicação (que deve ser dos médicos por possuir todo o seu histórico), necessidade do trabalho integrado do médico com o farmacêutico, vontade de ser atendido pelo mesmo farmacêutico e falta de privacidade.

Na Holanda, desde 1987, já se assinalavam os problemas como a privacidade do paciente, o grau de instrução e a atitude dos funcionários da farmácia (FOPPE *et al.* 1999). Segundo HASSELL *et al.* (1998), em estudo realizado em farmácias da Grã-Bretanha, verificou-se que a comunidade não enxerga os farmacêuticos como "conselheiros de saúde" (*General Health Advisors*). CURRIE *et al.* (1997) relatam que as barreiras para a atenção farmacêutica são: conflitos entre farmacêuticos e médicos, reembolso, problemas com relação ao acesso à informação, falta de treinamento do farmacêutico para atenção ao paciente e baixo desejo por parte dos pacientes em receber atenção.

No presente estudo, os obstáculos apontados pelos autores acima referidos não ocorreram porque: (i) os pacientes eram sempre encaminhados ao farmacêutico pelo médico, com breve explicação do tipo de acompanhamento a ser feito e estímulo à cooperação com o entrevistador; (ii) as entrevistas garantiram privacidade suficiente ao paciente para falar com o farmacêutico; (iii) foi permitido amplo acesso ao prontuário dos pacientes e (iv) houve permanente contato do farmacêutico com a equipe, de modo a manter a equipe médica a par das informações prestadas pelo paciente.

Foi permitida relativa flexibilidade de retorno à consulta, considerando que todos os pacientes podiam ser observados no mínimo uma vez a cada dois ou três meses.

Sob o ponto de vista do questionário e da entrevista, pode-se considerar que houve boa adesão dos pacientes, na medida em que todos responderam ao questionário, quando solicitados, adicionando outras informações espontâneas.

O questionário dirigido, associado à entrevista, concorreu para relatos ponderados, demonstrando preocupações com a doença e com os possíveis efeitos colaterais decorrentes do tratamento. Foram obtidos muitos relatos espontâneos, alguns minuciosos, pois o paciente sentia-se à vontade para descrever eventos adversos ocorridos no seu dia-a-dia. Isto fez com que se sentissem mais confiantes no processo difícil e angustiante de um tratamento crônico. Como conseqüência, não houve nenhum caso de abandono de tratamento (100% de adesão).

Esta total adesão dos pacientes, sem nenhum caso de desistência, foi reflexo de diversos fatores tais como: a atenção de toda a equipe, o acompanhamento dos pacientes e a relativa facilidade de retorno. Provavelmente, a entrevista com o farmacêutico contribuiu muito com essa adesão ao tratamento, mas é impossível mensurar sua importância, ou se, na sua falta, poderia ter ocorrido alguma desistência.

É importante que o trabalho com o farmacêutico seja feito com confiança do paciente para que ele se sinta à vontade para descrever os efeitos adversos sem receio de perder o tratamento. Com efeito, os relatos foram muitos, de tal modo que podemos dizer que existiu essa relação de confiança.

Observou-se que o paciente passou por várias fases durante o tratamento, ora com mais efeitos indesejáveis, ora desmotivados a continuar o tratamento ou com algum problema que foi amenizado com medicação auxiliar. Daí a importância do acompanhamento farmacoterapêutico pelo mesmo profissional farmacêutico durante todo o processo.

Os serviços oferecidos pelo farmacêutico ao paciente e à equipe multidisciplinar foram previamente definidos de acordo com o plano terapêutico do paciente, direcionados principalmente aos efeitos adversos. O acompanhamento com exames auxiliares e a avaliação do resultado do tratamento foi feita pelo médico responsável, conforme conceitos discutidos por CLEMMER *et al.* (1998).

6.1.3 Atenção farmacêutica e adesão

Segundo BERNSTEIN (2003a, 2003b), os efeitos adversos da alfainterferona no tratamento da Hepatite C crônica diminuem a adesão do paciente ao tratamento. Para diminuir esse problema, pesquisadores estão procurando novos métodos para fazer com que o tratamento seja mais tolerável.

Pacientes que recebem atenção farmacêutica têm mais adesão ao tratamento que os pacientes que não a recebem e tem maior motivação e satisfação no tratamento (SOLOMON *et al.*, 1998). Em estudo multicêntrico com hipertensos, esses autores demonstraram que os pacientes aumentaram a adesão ao tratamento com a atenção farmacêutica e o acordo colaborativo permitiu ao farmacêutico rever e ajustar o tratamento quando necessário.

Com relação ao presente trabalho, a atenção farmacêutica dirigida ao monitoramento de efeitos adversos facilitou a adesão ao tratamento.

Qualquer evento adverso preocupa o paciente. Depois de iniciado o tratamento, que durou um ano, esse profissional dedicou muito tempo ao paciente e conquistou sua confiança. O fato de estar atento, com postura confiante e positiva, ouvir suas queixas e relatos, demonstrando atenção e paciência foram importantes para a adesão.

A alopecia, por exemplo, é desanimadora, principalmente para as mulheres. Pela pesquisa na literatura, tinha-se conhecimento de que essa reação era esperada, porém reversível. Assim, o paciente era avisado desde o início que o medicamento poderia causar perda de cabelos, mas que seu aspecto deveria retornar ao normal após o tratamento. Dessa forma, os pacientes tiveram coragem e paciência para enfrentar o problema sem prejuízo da correta administração da alfainterferona.

A visão turva é preocupante, porque o paciente não tem condições de dirigir, não deve andar desacompanhado e não pode realizar determinados trabalhos. Esses alertas e precauções foram cuidadosamente transmitidos aos pacientes, para prevenir riscos à saúde e à sua própria vida.

Quatro pacientes apresentaram quadros de “desânimo” considerados graves, sugestivos de depressão psicótica. Esses pacientes foram encaminhados ao médico e submetidos a tratamento com antidepressivos, o que proporcionou a continuidade do tratamento.

O conhecimento da doença, do medicamento e de seus efeitos permitiram até certo ponto prognosticar a evolução dos efeitos adversos. Essa previsibilidade foi importante para aumentar a adesão ao tratamento e prevenir ocorrências graves, como no caso da depressão.

O modelo de atenção farmacêutica em entrevista pós-consulta, com liberdade de expressão do paciente (relato espontâneo) e limitação de objetivos (monitoramento de efeitos adversos) mostrou excelentes resultados quanto à adesão do paciente.

6.2 CAUSALIDADE ENTRE EVENTOS ADVERSOS E ALFAINTERFERONA

A incidência de eventos adversos durante o tratamento com alfainterferona foi bem maior do que a incidência de reações adversas referida na literatura, resultados que foram surpreendentes. Enquanto os principais trabalhos raramente citam incidência maior do que 60% durante todo o tratamento, no presente estudo foi freqüente observar valores superiores a esse número.

A maior incidência encontrada no presente estudo em relação ao referido pela literatura publicada pode ter sido consequência de uma maior liberdade dos pacientes em relatar seus eventos adversos ao observador.

A pesquisa foi dirigida a resultados obtidos durante o monitoramento através de entrevistas pessoais feitas por um farmacêutico. Alterações identificadas por exames complementares, tais como agranulocitose, diminuição de plaquetas, diminuição dos glóbulos vermelhos, aumento de triglicérides, proteinúria, hipertiroidismo, hipotiroidismo, fibrose intersticial pulmonar (SAINOKAMI *et al.*, 1994; FATTOVICH *et al.*, 1996; VIAL *et al.*, 1996; DUSHEIKO, 1997) fazem parte da rotina médica.

Se comprovada estatisticamente a relação causa-efeito do evento adverso com o uso do medicamento, o evento pode ser caracterizado como sendo *reação adversa*, isto é, “a resposta a um medicamento que seja prejudicial, não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, ou tratamento de doença, ou para modificação de uma função fisiológica” (EDWARDS e BIRIEL, 1994).

A rigor, a prova incontestável da relação causa-efeito entre medicamento e evento adverso, caracterizando a reação adversa, só pode ser considerada com a repetição do medicamento após intervalo sem nenhum fármaco. Na prática, esse procedimento é difícil de ser realizado. Entretanto, neste trabalho, a análise estatística permitiu concluir que a reação adversa é “altamente provável” ($p < 0,05$).

A análise estatística dos dados obtidos com o monitoramento dos pacientes com hepatite C crônica em tratamento com alfainterferona revelou diferença entre os eventos adversos relatados durante a administração desse medicamento e os relatos do paciente antes da administração da alfainterferona. O desaparecimento de eventos adversos após o término do tratamento é outra caracterização dos eventos adversos como sendo reação adversa (tabela 31).

Para avaliar a extensão dos resultados do grupo A para outras populações, foi aplicado o teste de hipótese comparativo entre proporções nos resultados do grupo A e total de pacientes (grupo A + grupo B), que demonstrou que a incidência da maioria das reações adversas nas duas amostras são estatisticamente iguais com probabilidade de certeza superior a 95% (tabela 32).

Poucos relatos não mostraram proporcionalidade estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre o grupo A e o total de pacientes: alteração de libido, vômitos, febre, reações locais e queda de cabelos.

6.3 REAÇÕES ADVERSAS À ALFAINTERFERONA

No monitoramento farmacoterapêutico, deve-se sempre procurar identificar precocemente sinais e sintomas sugestivos da ocorrência de reações graves, prevenindo sua evolução. Em estudo retrospectivo realizado na Itália, FATTOVICH *et al.* (1996), avaliaram os eventos adversos em 11241 pacientes com hepatites virais crônicas em tratamento com alfainterferona para estabelecer a incidência de efeitos colaterais graves ou fatais. A incidência foi considerada baixa para morte por reações adversas (0,04%) e para RAM graves (0,07%).

No presente estudo, não se observaram RAM consideradas graves e raras nos 53 pacientes observados em ambos os grupos A e B. Essas RAM, referidas em vários trabalhos e estudos de caso, tendem a aparecer em pacientes que utilizam doses maiores do que 27 MU (por semana) da alfainterferona: morte súbita, tentativas de suicídio, delírio, confusão, ataxia extrapiramidal, parestesia, apoplexia, doença tireóide autoimune, psoríase, eritema multiforme, descompensação hepática, sangramento, arritmias cardíacas, cardiomiopatia dilatada, hipotensão, falência renal aguda, retinopatia, perda de audição (ESTEBAN, 1996; FATTOVICH *et al.*; 1996; DUSHEIKO, 1997; HUNT *et al.*, 1997).

CERVONI *et al.* (1997) relatam dois casos de pacientes com hepatite C crônica em tratamento com alfainterferona (dose de 3 MU, 3 vezes por semana) que desenvolveram hepatite aguda. Esses dois casos apareceram entre 900 pacientes. Não eram consumidores de álcool e nem faziam outro tipo de tratamento. Quando suspenderam a medicação,

houve um rápido declínio da atividade das aminotransferases. Isto foi sugerido devido a um mecanismo de imunomediação, pela própria característica da alfainterferona (antiviral e imunomoduladora). Nenhum dos 53 pacientes observados no presente estudo relatou sinais ou sintomas sugestivos de hepatite aguda.

Conforme recomendado por JANSSEN *et al.* (1994), dentre os efeitos adversos conhecidos deve-se estar sempre atento a sintomas de depressão, pois a depressão grave passível de ocorrer durante o tratamento com alfainterferona pode conduzir à tentativa de suicídio. Por isso, recomendam o monitoramento durante a terapia e orientação do paciente e seus familiares para o risco de distúrbios emocionais durante o tratamento.

No monitoramento realizado, o farmacêutico pesquisou a ocorrência de "desânimo", que foi feita visando incluir esse sintoma como indicativo de depressão. Como o diagnóstico de depressão é difícil, envolvendo identificação de vários sintomas, seria necessário que todos os pacientes fossem examinados por especialistas, condição impossível de se conseguir na rotina do ambulatório. DUSHEIKO (1997) aponta a depressão como efeito colateral de aparecimento ocasional, da ordem de 2 a 15%. No presente estudo, o evento desânimo foi relatado em 100% dos pacientes e estava presente antes e depois do tratamento em 26% dos pacientes (tabela 31).

KAWANO *et al.* (1996), em um estudo prospectivo realizado em 63 pacientes com hepatite C crônica tratados com alfainterferona para se avaliar a incidência de efeitos adversos oftalmológicos, verificaram que 36 (57%) dos pacientes apresentaram anormalidades na retina ou retinopatia, incluindo hemorragia na retina e manchas em flocos de algodão. A frequência dessas anormalidades foi maior entre os pacientes diabéticos e os hipertensos, sendo no entanto reversíveis no pós-tratamento.

Diversos efeitos adversos relatados durante o tratamento neste estudo ocorreram com incidência relativamente alta em relação ao descrito por outros autores.

Em estudo desenvolvido por DAVIS *et al.* (1998), comparando sinais e sintomas relatados durante o tratamento com alfainterferona-2b

(3 MU, três vezes por semana) com alfainterferona-2b combinada com ribavirina por seis meses, verificou-se que, no primeiro grupo (só com alfainterferona-2b), 54% dos pacientes relataram dor de cabeça, 39% fadiga, 39% mialgia, 23% artralgia, 33% febre, 21% calafrios, 15% perda de apetite, 20% náusea, 18% diarreia, 11% depressão, 23% insônia, 18% alopecia, 6% prurido.

No presente estudo, houve 96% de relatos de dor de cabeça, 100% de cansaço, 100% de dores no corpo, 43% de febre, 78% de calafrios, 74% alteração de apetite, 70% cólica, 65% náusea, 39% diarreia, 100% desânimo, 91% alteração de sono, 83% alopecia e 52% de coceira (tabela 31).

Considerando-se que até meados de 1996, a alfainterferona era utilizada em doses maiores do que as recomendadas atualmente, o esperado na pesquisa era obter incidências menores que as referidas na literatura. Utilizava-se, até 1997, 15 a 100 MU de alfainterferona por semana (LINDSAY *et al.*, 1996; POYNARD *et al.*, 1996; Di MARCO *et al.*, 1997). Entretanto, com a posologia de 9 MU por semana utilizada nesse estudo a incidência observada foi mais alta (tabela 31).

Mesmo em trabalhos onde os efeitos colaterais eram o enfoque principal, a incidência de efeitos colaterais foi relativamente baixa. No trabalho de OKANOUE *et al.* (1996), a alfainterferona foi utilizada em 987 pacientes (doses de 18 a 30 MU por semana). Destes, 32% dos pacientes precisaram ter a dose reduzida para 3MU ou interromper o tratamento devido aos efeitos colaterais. Dos 677 pacientes que fizeram o tratamento completo por 6 meses, 205 tiveram queda de cabelos (30,3%), 86 erupções com coceira (12,7%), 24 distúrbios psicológicos (3,5%), 5 diabetes mellitus (0,7%), 12 hipertiroidismo (1,8%), 6 hipotiroidismo (0,9%), 3 pneumonia intersticial (0,4%), 5 distúrbios cardiovasculares (0,7%). A maioria das reações adversas foi reversível após o tratamento. No trabalho de DUSHEIKO (1997), 10 a 20% dos pacientes relataram queda de cabelos, 2 a 5% coceira, 2 a 5% corrimento nasal, 2 a 5% depressão e 10 a 20% irritabilidade.

No presente trabalho (tabela 31), com alfainterferona de 3MU, três vezes por semana, 87% dos pacientes tiveram queda de cabelos, 52% coceira, 61% corrimento nasal, 100% desânimo e 100% irritabilidade.

Não foram encontradas na literatura referências sobre diferença de incidência de efeitos adversos relacionadas ao sexo do paciente. No presente estudo, procurou-se averiguar esse fato, porém as diferenças observadas não foram estatisticamente significantes.

É importante dizer que os trabalhos mencionados foram desenvolvidos sempre por médicos, onde as respostas virológicas, respostas sustentadas e anormalidades dos resultados laboratoriais (leucopenia, trombocitopenia, disfunções da tireóide) tendem a ser o enfoque principal (IMAGAWA *et al.*, 1995; PREZIATI *et al.*, 1995; DOURAKIS *et al.*, 1996; MARAZUELA *et al.*, 1996). É possível que a consulta médica tenha dedicado pouca atenção ao relato subjetivo de reações adversas, sendo mais direcionada a anormalidades laboratoriais.

O monitoramento dos pacientes durante todo o transcorrer do tratamento permitiu observar fatos ainda não descritos na literatura com relação à evolução dos efeitos adversos.

A incidência foi crescente para alguns efeitos: câimbras, desânimo, irritabilidade, pele seca e queda de cabelos (figuras 10, 25, 26, 28 e 29). A maioria dos eventos adversos diminuiu com a manutenção do tratamento: cólicas, taquicardia, calafrios, febre, náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, perda de peso, manchas na pele, sonolência, reações locais (figuras 7, 9, 12, 13, 15, 17, 18, 19, 20 e 30). Observou-se que alguns sintomas neuropsicológicos persistiram após a interrupção do tratamento: irritabilidade e desânimo.

Esses dados permitem até certo ponto prognosticar a evolução dos efeitos adversos. Essa previsibilidade é importante para aumentar a adesão ao tratamento e prevenir ocorrências graves, como no caso da depressão.

A caracterização dos eventos adversos relatados, contudo, não é fácil, pois às vezes a mesma denominação pode dar margem a diferentes interpretações. Essa possibilidade de desvio na interpretação de termos é ainda maior no presente estudo porque o questionário foi organizado de modo a facilitar a comunicação com o paciente e a coleta dos dados, através de sinais ou sintomas e com uso de alguns termos coloquiais.

Alguns desses termos merecem comentários especiais:

- o item “dores no corpo” visa incluir artralgias e mialgias, generalizadas ou localizadas (membros superiores ou inferiores);
- o item “batedeira” visa identificar a ocorrência de taquicardias. Alguns pacientes podem eventualmente confundir episódios de arritmia como sendo “batedeira”, porém esse fenômeno é relativamente raro e, quando presente, é geralmente identificada pelo médico no exame físico do paciente. Dessa forma, considerou-se *batedeira* como sinônimo de taquicardia;
- *calafrios* constituem sintoma que geralmente acompanha febre e a pergunta desse item foi feita visando uma comparação com a ocorrência de febre;

Para identificar a possível ocorrência de alergia, foram feitas perguntas sobre alguns sinais e sintomas: manchas na pele, coceira, inchaço, corrimento nasal, porém esses eventos não são necessariamente correlacionados com alergia.

A avaliação de relatos de alguns eventos adversos quanto à evolução e aparecimento durante todo o ano de tratamento teve que ser diferenciada em relação a sono, apetite e peso. Nesses casos, o mesmo paciente teve períodos alternados de insônia ou sonolência e perda ou ganho de peso em diferentes fases do tratamento. Assim, na avaliação de evolução (trimestral), foi possível assinalar se houve “perda” ou “aumento” de apetite ou de peso e “falta” ou “aumento” de sono. Na avaliação durante todo o tratamento, foi assinalado apenas “alteração” desses eventos, quaisquer tenham sido os relatos de “perda”, “aumento” “ou períodos alternados de mudança de situação”.

A pergunta sobre coloração na urina visou identificar a presença de bilirrubinemia. Entretanto, durante as entrevistas, observou-se que a pergunta resultava em respostas imprecisas, razão pelo qual os relatos de alteração de cor da urina não foram considerados no resultado da pesquisa.

No que diz respeito aos resultados obtidos pela aplicação dos questionários, observou-se esperada diferença de relatos obtidos conforme o modo de abordagem do paciente. A propósito, SAINOKAMI *et al.* (1994) citam que quando o paciente escreve um relato espontâneo, há uma boa descrição de eventos adversos, inclusive abrindo oportunidade para relatar ocorrências de reações adversas ainda não descritas para o medicamento. Quando se faz também um questionário dirigido (com especificação de sinais e sintomas) o relato de eventos adversos tende a ser maior, o que foi confirmado por OLSEN *et al.* (1999), em um estudo de reações adversas na terapia anti-hipertensiva, realizado na Noruega .

Quanto à discussão sobre o método empregado, relatos espontâneos e questionários dirigidos, viu-se que o nível de respostas é muito bom (SAINOKAMI *et al.*, 1994; OLSEN *et al.*, 1999). Há muitos trabalhos, mencionados por DeWITT e SOROFMAN (1999), nos quais foram analisadas as percepções dos pacientes frente às reações adversas medicamentosas (RAM), através de questionários e relatos, onde estes tiveram bons índices de respostas ao descrever e relacionar os sinais e e sintomas relacionados às RAM. Nota-se porém que o método de vigilância com estímulo de relatos é fundamental para se ter precisão nas atribuições relacionadas as RAM.

Além disso, a quantificação de um determinado efeito adverso (“muito”, “moderado” ou “pouco”) não expressa exatamente a ação do medicamento, pois é rotina introduzir-se medicação suplementar e é indispensável proporcionar ao paciente apoio e orientação adequadas para a sua adesão ao tratamento. A eventual perda de informação precisa dos efeitos de um medicamento por causa do tratamento do efeito adverso (por exemplo uso de analgésicos em caso de dor de cabeça) não pode superar a importância e a necessidade dos profissionais da saúde de proporcionar o tratamento mais efetivo e a melhor qualidade de vida possível.

Os resultados apresentados foram sempre baseados na opinião subjetiva do paciente sem preocupação com a realização de testes para verificação dos eventos adversos relatados. O objetivo do trabalho na equipe multiprofissional foi sempre dirigido ao modelo proposto de atenção farmacêutica.

Finalmente, é importante sempre lembrar a dificuldade de identificar e quantificar eventos adversos, pois até mesmo a forma de perguntar têm influência decisiva na resposta do paciente. Após a administração de qualquer placebo, é esperado um percentual de relatos de efeitos colaterais variável conforme a forma de perguntar, desde 5%, quando o efeito adverso não é especificado a até 20% dos pacientes quando se elabora uma lista de sinais ou sintomas (ZANINI e PAULO, 1997).

No presente estudo, a utilização de um questionário com discriminação de sinais e sintomas pode ter influenciado respostas positivas. Todavia, pelo tipo de doença e características do tratamento, que comprovadamente é efetivo em diversos casos, não seria ético constituir um grupo comparativo utilizando placebo.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

A atenção farmacêutica dirigida a pacientes ambulatoriais com hepatite C crônica, feita em acordo colaborativo com funções bem determinadas por uma equipe multiprofissional permitiu:

- monitorar o aparecimento, ocorrência e evolução de reações adversas a alfainterferona antes, durante e após o tratamento;
- contribuir para a adesão de todos os pacientes durante todo o ano de tratamento.

A atuação do farmacêutico foi importante para identificar e auxiliar o paciente a superar os efeitos indesejáveis, bem como motivar a continuidade do tratamento. O modelo proposto, com entrevistas pós-consulta médica e apoiado em relato espontâneo e aplicação de questionário dirigido, refletiu-se em progressiva confiança do paciente no farmacêutico. Como consequência, os resultados mostraram uma incidência de reações adversas à alfainterferona superiores à descrita na literatura (raramente é citada incidência maior do que 60% durante todo o tratamento). Verificou-se que:

- na entrevista que antecedeu o início do tratamento (em 23 pacientes) poucos pacientes relataram sintomas desagradáveis, sendo de maior incidência o cansaço (26%), desânimo (13%) e irritabilidade (13%);
- quase todos os pacientes relataram efeitos adversos nas 72 horas após o início da medicação com sintomas de uma “falsa gripe” (apenas um paciente não relatou “falsa gripe”), conforme descrito na literatura;
- os sinais e sintomas mais freqüentes durante todo o tratamento foram: desânimo, irritabilidade, cansaço, dores no corpo, com 100% de incidência; dor de cabeça (96%), boca seca (96%), alterações do sono (91%), queda de cabelos (87%), pele seca (83%) e visão turva (74%);

- após o tratamento, houve remissão dos sintomas ou regressão aos níveis anteriores ao tratamento com exceção de irritabilidade (39%) e desânimo (persistência de 43%);
- algumas reações adversas não se manifestaram de forma homogênea, sem relação com dose ou tempo de tratamento. Alguns pacientes relataram perda do apetite (30%), enquanto outros relataram aumento do apetite (13%). Alguns relataram sonolência (30%), enquanto outros se queixaram de falta de sono (9%);
- as diferenças na incidência de reações adversas entre sexo masculino e feminino não foram estatisticamente significantes ($p > 0,05$);
- a análise estatística dos resultados (teste de hipótese comparativo entre proporções) revelou diferença entre os sinais e sintomas relatados durante o tratamento em relação ao pré e ao pós-tratamento ($p < 0,05$).

A análise trimestral da evolução dos pacientes demonstrou variação da incidência de reações adversas, com sinais ou sintomas constantes durante todo o tratamento (dor de cabeça, cansaço, boca seca, corrimento nasal, visão turva), sintomas com incidência crescente (desânimo, irritabilidade, pele seca e queda de cabelos) e outros com incidência decrescente durante o tratamento (náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, perda de peso).

A entrevista pós-consulta, feita em acordo com equipe multiprofissional, com liberdade de expressão do paciente (relato espontâneo) e dirigida ao monitoramento de efeitos adversos mostrou excelentes resultados quanto à adesão do paciente, provando a eficiência do modelo de atenção farmacêutica avaliado.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO 1 - Relato Espontâneo

Relato Espontâneo

Data: __/__/____

Marca e tipo de interferon: _____

Paciente: _____

Registro: _____

Anotações: _____

8.2 Anexo 2 - Questionário

Pesquisa - Reações Adversas ao Interferon

Maria Fernanda Carvalho - Dept. Clínica Médica (SIM-HCFMUSP)

Nome Data Retorno
 Proximo Retorno

Marca Interferon

Outros Medicamentos:

Dores

Dor de Cabeça Outras Dores
 Dores no Corpo
 Cólicas tipo de cólica

Estado Geral

Cansaço Estado Geral - Comentários
 Batedeira
 Suor
 Câimbras
 Outras dificuldades

Digestivo

Boca Seca Digestivo - Comentários
 Apetite
 Náuseas
 Vômitos
 Diarréia Mudança de Peso

Febre

Relato de Febre Avaliação da Febre
 Calafrios (tremores e frio)
 Tomada de Temperatura

Alergia

Corrimento nasal Alergia - Comentários
 Coceira
 Inchaços
 Manchas na pele comentário

Sintomas Neuro-psicológicos

Visão Turva Sintomas Neuro/Psicológicos - Comentários
 Sono
 Desânimo
 Irritabilidade

Outras Informações

Reações Locais

Queda de Cabelos Urina Coloracao
 Pele Seca Atividade Sexual
 Outras RAM

8.3 ANEXO 3 - Termo de Consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO (Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Análise e manuseio das reações adversas provocadas por interferons no tratamento da hepatite C crônica.

PESQUISADORES: A. C. Zanini, M. Fernanda C. Araújo e Antonio A. Barone

CARGO/FUNÇÃO: Prof. Assoc. Clínica Médica..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 10.474-4

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Médica.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: Dois anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

Diversos medicamentos do grupo dos interferons alfa são utilizados com sucesso no tratamento da hepatite C crônica. Todavia, existem diversos tipos de interferon que podem variar quando às reações adversas indesejadas, prejudicando o tratamento. Às vezes as reações provocadas pelo medicamento são tão desagradáveis que o paciente chega a abandonar o tratamento.

O abandono, além da piora do quadro por falta do medicamento, aumenta o custo médio que o hospital investe no interferon. O tema é de especial interesse de especialistas em moléstias infecciosas, que solicitaram esse tipo de estudo.

O objetivo da pesquisa é auxiliar o corpo clínico na decisão de escolha do interferon utilizado para tratamento da Hepatite C crônica.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos

O paciente que concordar em fazer parte do estudo é entrevistado logo após a consulta, onde é colocado a par da pesquisa na qual vai participar. Nessa primeira entrevista, são coletados dados relatados pelo paciente e dados de exames complementares, como raio-X, exames de laboratório etc. Nessa entrevista, o paciente recebe um formulário para avaliação de seu estado com instruções de como preenchê-lo em casa.

Após cerca de um mês vai ser novamente entrevistado e, nessa ocasião o pesquisador vai perguntar sobre uma série de sintomas que possa ter sentido nesse primeiro mês de tratamento. O paciente recebe um novo formulário para preencher em casa e trazer no seu retorno, dentro de aproximadamente um mês.

Esses procedimentos se repetem durante o tempo em que durar o tratamento, de seis meses a um ano. Após término do tratamento a observação vai continuar por três meses.

À exceção do seguimento dos efeitos adversos, o tratamento não será influenciado pelo pesquisador.

3. Desconfortos e riscos esperados

Não existe nenhum desconforto ou risco, pois a pesquisa se limita à aplicação de questionários.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

A pesquisa pode permitir a identificação precoce de reações adversas medicamentosas, com providência de tratamento, ajustes de dose ou, em casos mais graves, até mesmo a suspensão do tratamento, com grande benefício ao paciente.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Maria Fernanda Carvalho Araújo, SIM-HCFMUSP, PAMB 8º andar – fone 3069-6639

Antonio Carlos Zanini, SIM-HCFMUSP, PAMB 8º andar – fone 3069-6639

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
Maria Fernanda Carvalho

8.4 ANEXO 4 - Aprovação da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP



HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D.A.
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8081
SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13.01.99, **ANALISOU E APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 714/98, intitulado: "*Análise e manuseio das reações adversas provocadas por interferons no tratamento da hepatite C crônica*", apresentado pelo(a) pesquisador(a) *Sra. Maria Fernanda Carvalho Araujo*, do Departamento de Clínica Médica, bem como o Termo de Consentimento Pós-Infirmação.

CAPPesq, 13 de Janeiro de 1998.


p/

PROFESSOR MARCO SEGRE
Presidente em exercício
Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e finais sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

8.5 ANEXO 5 - Aprovação da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP



Ofício CEP nº 91

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Assistência Acadêmica

São Paulo, 29 de Novembro de 2000.

Prezada Senhora

O Comitê de Ética em Pesquisa desta Faculdade, em reunião de 27/11/00, aprovou o projeto "Análise e manuseio das reações adversas provocadas por interferons no tratamento da Hepatite C Crônica", apresentado por Vossa Senhoria, uma vez que o mesmo foi realizado nos termos da Resolução 196/96.

Lembramos que deverá ser atendido o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

Prof. Dra. Dulcinéia Saes Parra Abdalla
Coordenadora do CEP/FCF

Ilma. Sra.
Maria Fernanda Carvalho

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTER, H.J.; SANCHEZ-PESCADOR, R; URDEA, M.S. Evaluation of branched DNA signal amplification for the detection of hepatitis C virus RNA. **J. Viral Hepatitis**, Oxford, v. 2, p. 121-132, 1995.
- ALTER, M.J. Epidemiology of Hepatitis C. **Hepatology**, Philadelphia, v.26, suppl.1, p.62S-65S, 1997.
- ALVAREZ-REQUEJO, A.; CARVAJAL, A.; B'EGAUD, B.; MORIDE, Y.; VEGA, T.; ARIAS, L.H. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v.54, n.6, p.483-488, 1998.
- AMSLER, M.R.; MURRAY, M.D.; TIERNEY, W.M.; BREWER, N.; HARRIS, L.E.; MARRERO, D.G.; WEINBERGER, M. Pharmaceutical care in chain pharmacies: beliefs and attitudes of pharmacists and patients. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.41, n.6, p.850-855, 2001.
- ARRAIS, P.S. Farmacovigilância no Brasil. O papel da comissão instituída pela portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) n.40 de 9/5/95. **Cad. de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.15, n.1, p.204-206, 1999.
- BALL, D.; TISÓCKI, T. Adverse drug reaction reporting by general medical practitioners and retail pharmacists in Harare- a pilot study. **Cent. Afr. J. Med.**, Harare, v.44, n.8, p.190-195, 1998.
- BATE, A.; LINDQUIST, M.; EDWARDS, I.R.; OLSSON, S.; ORRE, R.; LANSNER, A.; De FREITAS, R.M. A bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v.54, p.315-321, 1998.
- BATES, D.W. Drug and adverse drug reactions. How worried should we be? **JAMA**, Chicago, v.279, n.15, p.1216-1217, 1998.

- BERNSTEIN, D.E. Hepatitis C: current therapies, side effects, and adherence measures. Disponível em: <http://www.medscape.com/review/article/444780>. Acesso em 23 de maio, 2003a.
- BERNSTEIN, D.E. Implications of side effects: response and quality of life and impact of alternative therapies. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/449843> 15. Acesso em 23 de maio, 2003b.
- BLUML, B.M.; MC KENNEY, J.M.; CEIRAKY, M.J. Pharmaceutical Care Services and Results in Project IMPACT: Hyperlipidemia. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, n.40, p.157- 165, 2000.
- BOX, G.E.P.; HUNTER, W.G.; HUNTER, J.S. **Statistics for experiments**. New York: John Wiley & Sons, 1978. 653p.
- BRASIL. Decreto 79.056 , de 30 de dezembro de 1977. O Ministério da Saúde dispõe sobre a organização do Ministério da Saúde e dá outras providências. In: **Legislação Federal do Setor Saúde**, São Paulo, 1980, Andrei, v.III, p.982-985.
- BRASIL. Lei n. 6.360, de 22 de setembro de 1976. O Ministério da Saúde dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. In: **Legislação Federal do Setor Saúde**, São Paulo, 1978a, Andrei, v. I, p.177-195.
- BRASIL. Lei n.6.368, de 21 de outubro de 1976. O Ministério da Saúde dispõe sobre medidas de prevenção e repressão ao tráfico ilícito e uso indevido de substâncias entorpecentes ou que determinem dependência física ou psíquica e dá outras providências. In: **Legislação Federal do Setor Saúde**, São Paulo, 1978b, Andrei, v. I, p. 195-205.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. Organização Mundial da Saúde. Programa Internacional de Monitorização. **Safety issues of drug use**. Disponível em: <http://www.anvisa.com.br/Farmacovigilância>. Acesso em: 20 de maio de 2003a.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Conceitos de Farmacovigilância.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito.htm#1>. Acesso em 3 de setembro de 2003b.
- BRASIL. Portaria n.11, de 15 de setembro de 1981. A Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, Divisão de Medicamentos dispõe sobre os efeitos colaterais de novos medicamentos. In: VIGILÂNCIA Sanitária: Coletânea de atos em vigor pertinentes à atual legislação sanitária de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos, produtos dietéticos e correlatos, alimentos, produtos de higiene, cosméticos, perfumes e saneantes domissanitários e de portos, aeroportos e fronteiras. São Paulo: Organização Andrei, 1982., v.5, p.69.
- BRASIL. Resolução 357/2001, de 27 de abril de 2001. O Conselho Federal de Farmácia dispõe sobre Boas Práticas de Farmácia. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 de abr. 2001. Seção 1, p.24-31.
- BRÄU, N. Pegylated interferons and advances in therapy for chronic hepatitis C. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewprogram/2035>. Acesso em 23 de maio de 2003.
- BUKH, J; MILLER, R.H.; PURCELL, R. H. Genetic heterogeneity of Hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. **Semin. Liver Dis.**, New York, v.15, p.41-63, 1995.
- CAELLES, N.; IBÁÑEZ, J.; MACHUCA, M.; MARTINEZ-ROMERO, F.; FAUS, M.J. Entrevista farmacêutico-paciente en al Programa Dáder de seguimiento farmacoterapéutico. **Pharm. Care Esp.**, Madrid, n.4, p.55-59, 2001.
- CARELLA, C.; AMATO, G.; BIONDI, B.; ROTONDI, M.; MORISCO, F.; TUCCILLO, C.; CHIUCHIOLO, N.; SIGNORIELLO, G.; CAPORASO, N.; LOMBARDI, G. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon alpha therapy for HCV chronic hepatitis. **Horm. Res.**, Basel, v.44, n.3, p.110-114, 1995.
- CARITHERS JR, R.L.; EMERSON, S.S. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials., **Hepatology**, Philadelphia, v.26., n.3, suppl.1, p.83S-88S, 1997.

- CARMICHAEL, J. M.; O'CONNELL, M.B.; DEVINE, B.; KELLY, H.W.; ERESHEFSKY, L.; LINN, W. D.; STIMMEL, G.L. Collaborative Drug Therapy Management by Pharmacists. **Pharmacotherapy**, Boston, v.17, n.5, p.1050-1061,1997.
- CARVALHO, M.F.; BARONE, A.A.; ZANINI, A.C. Monitorização farmacoterapêutica em pacientes com hepatite C crônica tratados com interferon alfa. In: IX CONGRESSO DA ORGANIZAÇÃO DE FARMACÊUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS, Salvador, 14-17 junho, 2000. **Anais**. Brasília, OFIL, s.d.p.43.
- CARVALHO, M.F.; ZANINI, A.C.; CAMACHO, J.L.P.; BARONE, A.A. Monitoramento de reações adversas da interferona alfa no tratamento ambulatorial da Hepatite C crônica. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, v.37, n.1, p.27-38, 2001.
- CASTRO, L.L.C. **Fundamentos de Farmacoepidemiologia**. AG Gráfica e Ed. Ltda, outubro, 2000. 180 p.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for prevention and control of Hepatitis C virus (HCV) infection and HCV- related chronic disease. **Morbidity Mortality Weekly Report**, Atlanta,v.47, n.RR-19, 1998.
- CERVONI, J.P.; DEGOS, F.; MARCELLIN, P.; ERLINGER, S. Acute hepatitis induced by alpha-interferon, associated with viral clearance, in chronic hepatitis C. **J. Hepatol.**, Oxford, v.27, p.113-1116, 1997.
- CHAMBERS, R.B.; DOWNIE, A.; FOOTE, B.; DAVIDORF, F.H. Interferon alfa-associated retinopathy. **J. Am. Osteopath. Assoc.**, Chicago, v.97, p.43-45, 1997.
- CHOO, Q.L.; KUO, G; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of a DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, Washington, v.244, p.359-362, 1989.
- CLEMMER, T.P.; SPUHLER, V.J.; BERWICK, D.M., NOLAN, T.W. Cooperation: the foundation of improvement. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.128, p.1004-1009,1998.

- COELHO, H.L.; ARRAIS, P.S.; GOMES, A. P. Sistema de Farmacovigilância do Ceará. **Cad. de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.15, n.2, 1999.
- COMITÉ de Consenso. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131) Universidad de Granada; Grupo de Investigación en Farmacología Aplicada y Farmacoterapia (CTS-259) Universidad de Sevilla; Grupo de Investigación en Farmacología (CTS-164) Universidad de Granada. Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. **Ars Pharmaceutica**, Granada, v.43, n.3-4, p.175-184, 2002.
- COSENTINO, M., LEONI, O.; BANFI, F.; LECCHINI, S.; FRIGO, S. Attitudes to adverse drug reaction reporting by medical practitioners in a Northern Italian district. **Pharmacol. Res.**, London, v.35, n.2, p.85-88, 1997.
- COSTA NETO, P.L.O. Testes de hipóteses. In: COSTA NETO, P.L.O. **Estatística**. São Paulo, Edgard Blücher, 1977. p.118-119.
- CURRIE, J.D.; CHRISCHILLES, E.A.; KUEHL, A.K.; BUSER, R.A. Effect of a training program on community pharmacists' detection of and intervention in drug-related problems. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v. 37, n.2, p.182-91, 1997.
- DANGOUMAU, J.; EVREUX, J.C.; JOUGLARD, J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. **Thérapie**, Paris, v.33, p.373-381, 1978.
- DAVIES, D.M. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4th Edition, Oxford: Oxford University Press, 1991. 879p.
- DAVIS, G.L. Prediction of response to interferon treatment of chronic hepatitis C. **J. Hepatol.**, Oxford, n.21, p.1-3, 1994.
- DAVIS, G.L. Tratamento da Hepatite C aguda e crônica. **Clínica em Doenças Hepáticas**, São Paulo, v. 1, n. 3, p. 615-630, 1997.

- DAVIS, G.L.; BALART, L.A.; SCHIFF, E.R.; LINDSAY, K.; BODENHEIMER, H.C.; PERRILLO, R.P.; CAREY, W.; JACOBSON, I.M.; PAYNE, J.; DIENSTAG, J.L.; VanTHIEL, C.; ORTEGO, T.J.; GIBAS, A. and the Hepatitis Interventional Therapy Group. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.321, n.22, p.1501-1506, 1989.
- DAVIS, G.L.; ESTEBAN-MUR, R.; RUSTGI, V. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 339, n. 21, p.1493-1499, 1998.
- DAVIS, G.L.; BALART, L. A.; SCHIFF, E.R.; LINDSAY, K.; BODENHEIMER, H.C.; PERRILLO, R. P.; CAREY, W.; JACOBSON, I.M.; PAYNE, J.; DIENSTAG, J.L.; VanTHIEL, D.H.; TAMBURRO, C.; MARTINO, F.P.; SANGVHI, B.; ALBRECHT, J.K. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the sickness impact profile. *Clin. Ther.*, Belle Mead, v.16, n.2, p.334-343, 1994.
- DeWITT, J.E.; SOROFMAN, B.A. A model for understanding patient attribution of adverse drug reaction symptoms. *Drug Inf. J.*, New York, v.33, p.907-920, 1999.
- Di MARCO, V.; IACONO, O.L.; CAMMA, C; ALMASIO, P. L.; VACCARO, A.; FUSCHI, P.; GINTA, M.; FABIANO, C.; PAGLIARO, L.; CRAXI, A. A randomized controlled trial of high-dose maintenance interferon therapy in chronic hepatitis C. *J. Med. Virol.*, New York, v.51, n.1, p.17-24, 1997.
- DOURAKIS, S.P.; DEUTSCH, M.; HADZIYANNIS, S.J. Immune thrombocytopenia and alfa-interferon therapy. *J. Hepatol.*, Oxford, v.25, n.6, p.972-975, 1996.
- DUSHEIKO, G. Side effects of alpha-interferon in chronic hepatitis C., *Hepatology*, Philadelphia, v. 26, n. 3, suppl.1, p.965-1005, 1997.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Consensus Statement. *J. Hepatol.*, Oxford, v.30, p.956-961, 1999.
- EDWARDS, R. The accelerating need for pharmacovigilance. *J.R. Coll. Physicians Lond.*, London, v.34, n.1, p.48-51, 2000.
- EDWARDS, R. Who cares about pharmacovigilance? *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, Berlin, n.53, p. 83-88, 1997.

- EDWARDS, R; BIRIEL, C. Harmonisation in Pharmacovigilance. **Drug Saf.**, Auckland, v.10, n.2, p.93-102, 1994.
- ENGLISH, T. Increased Pharmacist/ Physician Collaboration Urged by ACP-ASIM. Largest U.S. Medical Specialty Society Recognizes Pharmacists' Value. **Pharmacy Today**, Auckland, v. 7, n.1, 2001. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/406796.html>. Acesso em : 29 de janeiro de 2003.
- EPIDEMIC. Hepatitis C. Disponível em: http://www.epidemic.org/thefacts/hepatitis_C.html .Acesso em 23 de maio, 2003.
- ESTEBAN, R. Managing patients on interferon therapy. **Dig. Dis. Sci.**, Dordrecht, v.41, p.121S-125S, 1996.
- FARCI, P.; ALTER, H.J.; WONG, D.C. Prevention of Hepatitis C virus infection in chimpanzees after antibody-mediated in vitro neutralization. **Proc. N.H. Acad. Sci.**, New Hampshire, v.91, p.7792-7796, 1994.
- FARCI, P; ALTER, H.J.; GOVINDARAJAN, S. Lack of protective immunity against reinfection with Hepatitis C virus. **Science**, Washington, n.258, p.135-140, 1992.
- FARRELL, G.C. Therapy of hepatitis C: interferon alfa-n1 trials., **Hepatology**, Philadelphia, v.26, n. 3, suppl.1, p. 96S-100S, 1997.
- FATTOVICH, G.; GIUSTINA, G.; FAVARATO, S.; RUOL, A. A survey of adverse events in 11.241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa-interferon. **J. Hepatol.**, Oxford,v.24, p.38-47, 1996.
- FAUS,M.J.; MARTÍNEZ, F. La Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. **Pharm. Care Esp.**, Madrid, n.1, p. 52-61, 1999.
- FELKEY, B.G. Adherence screening and monitoring. Disponível em: www.aphanet.org/education/dynamics_of_Pharmaceutical_Care_Continuing_Monograf_Series. Acesso em 10 de janeiro de 2001.

- FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F.; FAUS, M. J.; MARTIN MARTIN, C. **Análisis de la literatura sobre pharmaceutical care: 10 años.** Granada: Universidad de Granada, 2001. *Apud* IVAMA, A. M.; NOBLAT, L.; CASTRO, M. S.; JARAMILLO, N. M.; OLIVEIRA, N.V B.V.; RECH, N. *Atenção Farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: relatório 2001-2002.* Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 46 p.
- FERREIRA, A.B.H. **Novo dicionário da língua portuguesa**, 2 ed, 30 impressão, Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1994. 1838 p.
- FERREIRA, M.S.; NISHIOKA, S.A. Hepatites crônicas virais. **Rev. Bras. Med.**, São Paulo, v.55, n.1/2, p.12-35, 1998.
- FERRO, L.A.; MARCROM, R.E.; GARRELTS, L.; BENNETT, M.S.; BOYD, E.E.; EDDINGER, L.; SHAFER, R.D.; FIELDS, M.L. Collaborative practice agreements between pharmacists and physicians. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.38, n.6, p.655-665, 1998.
- FISCHER, L.R.; SCOTT, L.M.; BOONSTRA, D.M.; DEFOR, T.A.; COOPER, S.; EELKEMA, M. A.; HASE, K.A.; WEI, F. Pharmaceutical Care for patients with chronic conditions. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v. 40, n.2, p.174-180, 2000.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais.** Porto Alegre: Artes Médicas, 1996. 281p.
- FOCACCIA, R.; SOUZA, F.V. Hepatite C. In: FOCACCIA, R.; VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**, v.1, São Paulo: Atheneu, 1996. p.314-321.
- FOPPE, VAN MIL J. W.; TROMP, D. F.; MCELNAY, J. C.; DE JONG-VAN DEN BERG, L.T.; VOS, R. Development of pharmaceutical care in The Netherlands: pharmacy's contemporary focus on the patient. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.39, n.3, p.395-401, 1999.
- GARCIA-BUEY, L.; GARCÍA-MONZÓN, C.; RODRIGUEZ, S.; BORQUE, M.J.; GARCÍA-SANCHEZ, A.; IGLESIS, R.; DeCASTRO, M.; MATEOS, F.G.; VICARIO, J.L.; BALAS, A.; MORENO-OTERO, R. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 108, n. 6, p. 1770-1777, 1995.

- GIAMPAOLO, B. Interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C non-responding to recombinant alpha-interferon. **Gastroenterology**, New York, v.118, n.4, suppl.2, abstr 1295, p.AGA A210, 2000. (Digestive Disease Week, Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 101, San Diego, 2000).
- GOURLEY, D.R.; GOURLEY, G.A.; SOLOMON, D.K.; PORTNER, T.S.; BASS, G.E.; HOLT, J.M.; BRADEN, R.L.; RAWLS, N.; WICKE, W.R.; OGDEN, J.; LAWRENCE, B. Part 1. Development , implementation, and evaluation of a multicenter pharmaceutical care outcomes study. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v. 38, n.5, p. 567- 573, 1998.
- GRABOWSKI, H.; MULLINS, C.D. Pharmacy Benefit Management, cost-effectiveness analysis and drug formulary decisions. **Soc. Sci. Med.**, Oxford,v.45, n.4, p.535-544,1997.
- GRASELA, T.H.; WATKINS, W.D.; HUG, C.C.; McLESKEY, C.H.; NAHRWOLD, M.L.; ROIZEN, M.F.; STANLEY, T.H.; THISTED, R.A.; WALAWANDER, C.A.; WHITE, P.F.; APFELBAUM, J.L. The role of pharmacoepidemiology research in postmarketing surveillance and anesthesia practice/critical care medicine. **Anesth. Analg.**, Baltimore, v.77, p.S44-50, 1993.
- HASSELL, K.; NOYCE, P.; ROGERS, A.; HARRIS, J.; WILKINSON, J. Advice provided in British community pharmacies: what people want and what they get. **J. Health Serv. Res. Policy**, London, v.3, n.4, p. 219-225, 1998.
- HENNEMAN, E.A.; LEE, J.L.; COHEN, J.I. Collaboration: a concept analysis. **J. Adv. Nurs**, Oxford , v. 21, p.103-109,1995.
- HEPLER, C.D.; STRAND, L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Am. J. Hosp. Pharm.**, Bethesda, v.47, p.533-543, 1990.
- HERMAN, J. A.; ZIEL, S. Collaborative Practice Agreements for Advanced Practice Nurses: What you should know . **AACN Clin. Issues**, Philadelphia, v.10, n.3, p.337-342, 1999.
- HOLMSTEDT, B.; LILJESTRAND, G. **Readings in pharmacology**. London: Pergamon, 1963. 379p.

- HOOFNAGLE, J. H., LAU, D. Chronic viral hepatitis- Benefits of current therapies. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.334, n.22, p.1470-1471, 1996.
- HOOFNAGLE, J.H.; Di BISCEGLI, A.M. The treatment of chronic viral hepatitis. **N. Engl. J. Med.**, Boston , v.336, n.5, p.196-204, 1997.
- HOOFNAGLE, J.H.; MULLEN, K.D.; JONES, D.B.; RUSTGI, V.; DiBISCEGLIE, A.; PETERS, M.; WAGGONER, J.G.; PARK, Y.; JONES, E.A. Treatment of Chronic non- A, non- B hepatitis with recombinant human alpha interferon : A preliminary report. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.325, n.315, p.1575-1578, 1986.
- HUNT, C.M.; DOMINITZ, J.A.; BUTE, B.P.; WATERS, B.; BLASI, U.; WILLIAMS, D.M. Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. **Dig. Dis. Sci**, Dordrecht, v.42, n.12, p.2482-2486, 1997.
- IMAGAWA, A.; ITOH, N.; HANAFUSA, T.; ODA, Y.; WAGURI, M.; MIYAGAWA, J.I.; KONO, N.; KUWAJIMA, M.; MATSUZAWA, Y. Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon alpha therapy for chronic active type C hepatitis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.80, n.3, p.922-926, 1995.
- INMAN, B. 30 years in postmarketing surveillance. A personal perspective. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.**, Chichester, v.2, p.39-258, 1993.
- INMAN, W.H.W.; RAWSON, N.B.S.; WITTON, L.V. Prescription-event monitoring. In: **Monitoring for Drug Safety**. Inman ed, Press limited, Lancaster, 1986. 765p.
- IVAMA, A. M.; NOBLAT, L.; CASTRO, M. S.; JARAMILLO, N. M.; OLIVEIRA, N.V B.V.; RECH, N. Atenção Farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: relatório 2001-2002. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 46 p.
- JANSSEN, H.L.A.; BROUWER, J.T.; VAN DER MAST, R.C.; SCHALM, S.W. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. **J. Hepatol.**, Oxford, v.21, n.2, p.241-243, 1994.

- KANDA, Y.; SHIGENO, K.; KINOSHITA, N.; NAKAO, K.; YANO, M.; MATSUO, H. Sudden hearing loss associated with interferon. **Lancet**, London, v.343, n.8906, p.1134-1135, 1994.
- KAWANO, T.; SHIGEHIRA, M.; UTO, H.; NAKAMA, T.; KATO, J.; HAYASHI, K.; KATO, J.; HAYASHI, K.; MARUYAMA, T.; KURIBAYASHI, T.; CHUMAN, T.; FUTAMI, T.; TSUBOUCHI, H. Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v.91, n.2, p.309-313, 1996.
- KEEFFE, E.B.; HOLLINGER, F.B. and The Consensus Interferon Study Group. Therapy of Hepatitis C: Consensus Interferon Trials., **Hepatology**, Philadelphia, v.26, n.3, suppl.1, p. 101S-107S, 1997.
- KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1982, 783p.
- LAWSON, D.H. Pharmacovigilance in the 1990s. **Br. J. Pharmacol.**, Basingstoke, v.44, p.90-110, 1997.
- LEE, A.; BATEMAN, D.N.; EDWARDS, C. Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. **BMJ**, London, v.315, p.519, 1997.
- LEE, P.R.; HERZSTEIN, J. International drug regulation. **Ann. Rev. Public Health**, Palo Alto, v.7, p.217-235, 1986.
- LEE, W.M. Therapy of hepatitis C: interferon alfa-2a trials. **Hepatology**, Philadelphia, v.26, n.3, suppl.1, p.89S-95S, 1997.
- LENGYEL, G.; BÁLINT, T.; FEHER, J. and the Hungarian Multicentre Study Group. Ribavirin plus interferon alfa-2b combined therapy for 52 weeks in patients with chronic hepatitis C virus infection. Report of the hungarian parallel study group. **J. Hepatol.**, v.30, suppl.1, abstr C 06/051, p.242, 1999. (Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, 34, Paris, 1999).
- LIANG, T.J. Combination therapy for hepatitis C infection. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.339, n.21, p.1549-1550, 1998.

- LINDEKE, L.L.; BLOCK, D.E. Maintaining professional integrity in the midst of interdisciplinary collaboration. **Nurs Outlook**, St Louis, v. 46, p.213-218, 1998.
- LINDSAY, K.L.; DAVIS, G.L.; SCHIFF, E.R.; BODENHEIMER, H.C.; BALART, L.A.; DIENSTAG, J.L. and the Hepatitis Interventional Therapy Group. Response to higher doses of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C : a randomized multicenter trial. **Hepatology**, Philadelphia, v.24, n.5, p.1034-1040, 1996.
- LISKER-MELMAN, M.; DiBISCEGLIE, A.M.; USALA, S.J., WEINTRAUB, B.; MURRAY, L.M.; HOOFNAGLE, J.H. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.102, n.6, p.2155-2160, 1992.
- LOMBARDINI, F.; TAGLIONE, E.; RIENTE, L.; PASERO, G. Psoriatic arthritis with spinal involvement in a patient receiving alpha-interferon for chronic hepatitis C. **Scand. J. Rheumatol.**, Toeyen, v.26, n.1, p.58-60, 1997.
- MAKINO, Y.; TANAKA, H.; NAKAMURA, K; FUJITA, M.; AKIYAMA, K.; MAKINO, I. Arthritis in a patient with psoriasis after interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. **J. Rheumatol.**, Toronto, v.21, n.9, 1994.
- MARAZUELA, M; GARCÍA-BUEY, L; GONZÁLEZ-FERNANDEZ, B; GARCÍA-MONZON, C; ARRANZ, A.; BORQUE, M.J.; MORENO-OTERO, R. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon alpha therapy. **Clin. Endocrinol.**, New York, v.44, n.6, p.635-642, 1996.
- MARTINDALE: the complete drug reference. 33ed. London: Pharmaceutical Press, 2002. 2483p.
- MARTINDALE: the Extra Pharmacopoeia. 31ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1995. 2739p.
- McDONOUGH, R.; DOUCETTE, W.R. Dynamics of Pharmaceutical Care: Developing Collaborative Working Relationships between Pharmacists and Physicians. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.41, n. 5, p.682-692, 2001.

- McHUTCHINSON, J.G.; GORDON, S.C.; SCHIFF, E.R.; SHIFFMAN, M.L.; LEE, W.M.; RUSTGI, V.K.; GOODMAN, Z.D.; LING, M.; CORT, S.; ALBRECHT, J.K.. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic Hepatitis C. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.339, n.21, p.1485-1492, 1998.
- MOIR, D.C. Intensive monitoring in hospitals: the Aberdeen-Dundee system. In: **Monitoring for Drug Safety**. Inman ed, Press limited, Lancaster, 1986.
- MORELL, S.E. Methods in assessing drug compliance. **Acta Med. Scand.**, v.683, p.35-40, 1984.
- MORSE, M.L.; LeROY, A.A.; STROM, B.L. Compass: a population based postmarketing drug surveillance system. In: **Monitoring for Drug Safety**. Inman ed, Press limited, Lancaster, 1986.
- NATIONAL COUNCIL ON PATIENT INFORMATION. The Other Drug Problem: Statistics on Medicine Use and Compliance. Disponível em: <http://www.talkaboutrx.org/compliance.html#problem>. Acesso em 3 de setembro de 2003.
- NATIONAL Institute of Health consensus development conference panel statement. Management of hepatitis C. **Hepatology**, Philadelphia, v.26, suppl.1, p.25-105, 1997.
- NEWMAN, T.B. Combination therapy for hepatitis C infection. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.340, n.15, p.1207, 1999. [Letter].
- NICHOLS-ENGLISH, G., POIRER, S. Monitoring patient adherence to pharmaceutical care plans. Disponível em : www.aphanet.org/education/dynamics_of_Pharmaceutical_Care_Continuing_Monograf_Series. Acesso em 11 de agosto de 2003.
- O'NEIL, C.K.; POIRER, T.I. Impact of patient knowledge, patient-pharmacist relationship, and drug perceptions on adverse drug therapy outcomes. **Pharmacotherapy**, Boston, v.18, p.333-340, 1998.

- O'NEILL, R.T. Bioestatistical considerations in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: linking quantitative risk assessment in pre-market licensure application safety data, post-market alert reports and formal epidemiological studies. **Stat. Med.**, Chichester, v.17, n.15, p.1851-1858, 1998.
- OKANOUE, T.; SAKAMOTO, S.; ITOH, Y.; MINAMI, M.; YASUI, K.; SAKAMOTO, M.; NISHIOJI, K.; KATAGISHI, T.; NAKAGAWA, Y.; TADA, H.; SAWA, Y.; MIZUNO, M.; KAGAWA, K.; KASHIMA, K. Side-effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. **J. Hepatology**, Oxford, v.25, n.3, p.283-291, 1996.
- OLSEN, H.; KLEMESTRUD, T.; STOKKE, H.P.; TRESTLI, S.; WESTHEIM, A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. **Blood Pressure**, Oslo, v.8, p.94-101, 1999.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: Informe de Tokio sobre el papel del Farmacéutico en el sistema de atención de salud. **Ars Pharm.**, Granada, v.36, p.285-92, 1995.
- PAPA, P.A.; RECTOR, C.; STONE, C. Interdisciplinary collaborative training for school-based health professionals. **J. Sch. Health**, Kent, v. 68: p. 415-419, 1998.
- PAULO, L.G.; PEACH, L.T.; ZANINI, A.C. Sistemas de controle de medicamentos. In: ZANINI, A.C., OGA, S., eds.: **Farmacologia Aplicada**, 5 ed, São Paulo: Atheneu, 1994. cap.84, p.695-705.
- PAWLOTSKY, J.M.; FLEURY, A.; CHOUKRON, V. Significance of highly positive c22-3 "indeterminate" second generation hepatitis C virus (HCV) recombinant immunoblot assay (RIBA) and resolution by third generation HCV RIBA. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, n.32, p.1357-1359, 1994.
- PAWLOTSKY, J.M.; ROUDOT-THORAVAL, F; BASTIE, A.; DARTHUY, F.; RÉMIRE, J.; MÉTREAU, J.M.; ZAFRANI, E.S.; DUVAL, J.; DHUMEAUX, D. Factors affecting treatment responses to interferon-alpha in chronic hepatitis C. **J. Infect. Dis.**, Chicago, n.174, p.1-7, 1996.
-

- POLIT, D.F.; HUNGLER, B.P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem**, 3a. ed., Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. 391p.
- POULTON, B.C.; WEST, M.A. Effective multidisciplinary teamwork in primary health care. **J. Adv. Nurs**, Oxford, v.18: p.918-925, 1993.
- POUTIAINEN, E.; HOKKANEN, L.; NIEMI, M.L.; FARKKIL, A.M. Reversible cognitive decline during high-dose alpha-interferon treatment. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, New York, v.47, n.4, p.901-905, 1994.
- POYNARD, J.; MARCELLIN, P.; LEE, S.; NIEDERAU, C.; MINUK, G.S., IDEO, G.; DAIN, V.; HEATHCOTE, J.; ZEUZEM, S.; TREPO, C.; ALBRECHT, J. Randomised trial of interferon-alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. **Lancet**, London, v. 352, n.9138, p.1426-1432, 1998.
- POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; CHEVALLIER, M.; MATHURIN, P.; LEMONNIER, C.; TREPO, C.; COUZIGOU, P.; PAYEN, J.L.; SAJUS, M.; COSTA, J.M.; VIDAUD, M.; CHAPUT, J.C. and the multicenter study group. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.332, n.22, p.1457-1462, 1995.
- POYNARD, T.; LEROY, V.; COHARD, M.; THEVENOT, T.; MATHURIN, P.; OPOLON, P.; ZARSKI, J.P. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. **Hepatology**, Philadelphia, v.24, n.4, p.778-789, 1996.
- PREZIATI, D.; LA ROSA, L.; COVINI, G.; MARCELLI, R.; RESCALLI, S.; PERSANI, L.; DEL NINNO, P.; MERONI, P.L.; COLOMBO, M.; BECK-PECCOZ, P. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. **Eur. J. Endocrinol.**, Bristol, v.132, n.5, p.587-593, 1995.

- REDDY, K.R.; SHIFFMAN, M.; REIDOLLAR, R; FRIED, P.P.; HOFFMAN, J; DEPPAMPILIS, J. Histologic improvement following treatment with once weekly pegylated interferon alfa-2a (PEGASYS™) and thrice weekly interferon alfa-2a (Roferon™) in patients with chronic hepatitis C without cirrhosis. **Gastroenterology**, New York, v.118, n.4, suppl.2, abstr 215, p.AASLD A945, 2000. (Digestive Disease Week, Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 101, San Diego, 2000).
- ROCHA JÚNIOR, M.A. Compliance. Você acha que a receita vai ser seguida? In: PAULO, L.G., ZANINI, A.C., eds. **Compliance - sobre o encontro paciente-médico**. São Roque: Ipex Ed., 1997, cap.IV, p.51-66.
- RODRÍGUEZ, L.A.G.; GUTTHANN, S.P. Use of the UK general practice research database for pharmacoepidemiology. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, Basingstoke, v.45, p.419-425, 1998.
- ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.14, p.237-264, 1998.
- RUPP, M.T., KRELING, D.H. The impact of pharmaceutical care on patient outcomes: what do we know? **Drug Benefit Trends**, Darien, v.9, n.2, p.35-47, 1997.
- SAINOKAMI, S.; HINO, K.; SHINODA, K.; NIWA, H. Clinical analysis of patients with chronic hepatitis C who discontinued interferon treatment because of side effects- our experiences and recent reports. **Nippon Rinsho**, Osaka, v.52, n.7, p.1889-1894, 1994.
- SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. **Manual de vigilância epidemiológica: hepatites virais: normas e instruções 2000**. São Paulo: Imprensa Oficial, 2000. 149p.
- SEEFF, L.B. Natural history of hepatitis C. **Am. J. Med.**, New York, n.107, p.10S-15S, 1999.
- SHAKIL, A.O., Di BISCEGLIE, A.M., HOOFNAGLE, J.H. Seizures during alpha interferon therapy. **J. Hepatol.**, Oxford, v.24, p.48-51, 1996.

- SHEFCHECK, S., THOMAS III, J. The outlook for pharmacist initiation and modification of drug therapy. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.36, n.10, p.595-604, 1996.
- SIMON, D.M.; GORDON, S.C.; KAPLAN, M.M.; KOFF, R.S.; REGENSTEIN, F.; EVERSON, G.; LEE, Y.M.; WEINER, F.; SILVERMAN, A.; PLASSE, T.; FEDORCZYK, D.; LIAO, M.J. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-n3 : a multicenter, randomized, open-label trial, **Hepatology**, Philadelphia, v.25, n.2, p.445-448, 1997.
- SIMSEK, H.; SAVAS, C.; AKKIZ, H.; TELATAR, H. Interferon-induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection. **Dermatology**, Basel, v.193, n.1, p.65-66, 1996.
- SOLOMON, D.K.; PORTNER, T.S.; BASS, G.E.; GOURLEY, D.R.; GOURLEY, G.A.; HOLT, J.M.; WICKE, W.R.; BRADEN, R.L.; EBERLE, T.N.; SELF, T.H.; LAWRENCE, B.L. Part 2. Clinical and Economic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicenter outcomes study. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.38, n. 5, p.567-573, 1998.
- SOMMERS, S.D.; CHAIYAKUNAPRUK, N.; GARDNER, J.S.; WINKLER, J. The emergency contraception collaborative prescribing experience in Washington State. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.41, n.,1, p.60-66, 2001.
- STERGACHIS, A.S. Record-linkage studies for post-marketing drug surveillance: data quality and validity considerations. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, Cincinnati, v. 22, p.157-161, 1988.
- STROM, B.L. Hospital-based adverse reaction and drug utilization review in the United States. **Drug Epidemiology and Post-Marketing Surveillance**, New York: Plenum Press, 1992, p.99- 101.
- TASSOPOULOS, N.C.; KARVOUNTZIS, G.; TOULOUMI, G.; DELLADETSI MA, J.K.; PAPTAEODORIDIS, G.V.; KATSOULIDOU, A.; RETALIS, G.; HATZAKIS, A. Comparative efficacy of a high or low dose of interferon alfa- 2b in chronic hepatitis C : a randomized controlled trial. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v.91, n.9, p.1734-1738, 1996.

- TEN HAM, M. WHO's role in international Drug Monitoring. **Drug Epidemiol. Post- Mark.Surveill.**, New York , v.5, p.223-230, 1992.
- TERAGAWA, H.; HONDO, T.; AMANO, H.; HINO, F.; OHBAYASHI, M. Adverse effects of interferon on the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis C. **Jpn. Heart. J.**, Tokio, v.37, n.6, p.905-915, 1996.
- TOGNONI, G.; LAPORTE, J.R. Estudos de utilização de medicamentos. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S., eds. **Epidemiologia do Medicamento**. Rio de Janeiro: Abrasco/ Hucitec, 1989. p.43-56.
- TOMECHKO, M. A; STRAND, C.M.; MORLEY, P.C.; CIPOLLE, R.J. Q And A from the Pharmaceutical Care Project University of Minnesota. **Am. Pharm.**, Washington, v. 35, p. 30-39, 1995.
- UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Code of Federal Regulations., v.1, part 1. Washington, US Government Printing Office, 1990.
- USP DI. 19 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1999. p. 1740-1746. [Drug information for the health care professional, v. 1].
- VIAL, T.; BAILLY, F.; DESCOTES, J.; TREPO, C. Side effects of interferon-alpha. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, Paris, v.20, n.5, p.462-289, 1996.
- VILLA, E.; TRINDE, P.; GROTTOLA, A.; BUTTAFOCO, P.; REBECCHI, A.M.; STROFFOLINI, T.; CALLEA, F.; MERIGHI, A.; CAMELLINI, L.; ZOBOLI, P.; COSENZA, R.; MIGLIOLI, L.; LORIA, P.; IORI, R.; CARULLI, N.; MANENTI, F. Alpha but not beta interferon is useful in chronic active hepatitis due to hepatitis C virus. **Dig. Dis. Sci.**, Dordrecht, v.41, n.6, p.1241-1247, 1996.
- WEEKES, L.M.; DAY, R.O. The application of adverse drug reaction data to drug choice decisions made by pharmacy and therapeutics committees. An Australian perspective. **Drug Saf.**, Auckland, v.18, n.3, p.153-159, 1998.
- WÖLFER, L.U.; GOERDT, S.; SCHRODER, K.; ZOUBOULIS, C.C.; ORFANOS, C.E. Interferon-alpha induced psoriasis vulgaris. **Hautarzt**, Berlin, v.47, n.2, p.124-128, 1996.

- WONG, S.; KAITA, T.; JONES, S.; MINUK, G.Y. A comparative trial of recombinant interferon alpha -2a versus alpha -2b on myelosuppression in healthy adult volunteers. **Hepato-Gastroenterology**, Athens, v.43, p.301-305, 1996.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. A network for safety. Pursuing the optimal balance of risk to benefit for medicinal drugs worldwide. **Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre**, 1997a.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Epidemiology of Hepatitis C. **Wkly Epidemiol. Rec.**, Geneve, n.72, p.341-348, 1997c.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Essential Drugs and Medicines Policy. Safety issues of drug use. Disponível em: http://www.who.int/medicines/organization/par/briefing/8_safety.ppt. Acesso em 12 de Maio, 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for Good Clinical Practices (GCP) for trials on pharmaceutical products. **WHO Drug Information**, v.6, n.4. p.170-186, 1995.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Internacional Drug Monitoring, the Role of National Centers. **Report of a WHO Meeting**. Geneva, 1972.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. National Pharmacovigilance Systems- Country Profiles and Overview. **Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre**, 1997b.
- ZANINI, A.C.; BASILE, A.C.; FOLLADOR, W.; OGA, S. **Guia de Medicamentos**. São Roque : Ipex Ed.; 1997. p.809-810.
- ZANINI, A.C.; CARVALHO, M.F. Definições, Conceitos e Aspectos Operacionais utilizados em Farmacovigilância. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, São Paulo, v.37, n.3, p.215-224, 2001 .
- 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 Ed., 1997. cap VI, p.91-114.
-