



Universidade Estadual de Maringá  
Departamento de Farmácia  
Programa de Pós-graduação em Assistência  
Farmacêutica - PROFAR



KAREM ALINE PEGORARO

**O CUIDADO FARMACÊUTICO PARA PACIENTES COM HEPATITE C  
EM TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA**

MARINGÁ  
2021



Universidade Estadual de Maringá  
Departamento de Farmácia  
Programa de Pós-graduação em Assistência  
Farmacêutica - PROFAR



KAREM ALINE PEGORARO

## **O CUIDADO FARMACÊUTICO PARA PACIENTES COM HEPATITE C EM TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Estadual de Maringá, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Angela Maria Campanha

MARINGÁ  
2021



Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

P376c

Pegoraro, Karêm Aline

O cuidado farmacêutico para pacientes com hepatite C em tratamento com antivirais de ação direta / Karêm Aline Pegoraro. -- Maringá, PR, 2021.  
[8], 54 f.: il. color., figs., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Angela Maria Campanha.  
Dissertação (Mestrado Profissional) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica - Mestrado Profissional, 2021.

1. Hepatite C. 2. Antivirais. 3. Farmacoterapia. 4. Assistência farmacêutica. 5. Interações medicamentosas. I. Campanha, Angela Maria, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica - Mestrado Profissional. III. Título.

CDD 23.ed. 615.58



## O cuidado farmacêutico para pacientes com hepatite C em tratamento com antivirais de ação direta

### Resumo

**Introdução.** A hepatite C pode resultar em cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, transplantes hepáticos e óbitos. O desenvolvimento de novos agentes antivirais, denominados de Antivirais de Ação Direta (AADs) são promissores no tratamento da doença e exibem ótimos resultados na eliminação do vírus do organismo humano. **Objetivo.** O objetivo deste trabalho foi implantar e consolidar o cuidado farmacêutico aos pacientes em tratamento com AADs, para promover uma melhor adesão à terapia. **Método.** A seleção e coleta de dados dos pacientes infectados pelo vírus da hepatite C, e em tratamento com AADs, foram realizadas na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde em Toledo. Foram obtidas as características sociodemográficas, clínicas, e sobre o uso de medicamentos. Foi realizado acompanhamento farmacoterapêutico para identificar e corrigir problemas relacionados à farmacoterapia, como reações adversas, interações medicamentosas, e adesão. **Resultados.** A amostra total deste estudo foi composta de 62 pacientes, com uma proporção maior de homens, com idade entre 40 a 69 anos, baixa escolaridade, e trabalhadores. Foram predominantes os genótipos 1 (45,2%) e 3 (48,4%) do vírus. Realizou-se 157 consultas farmacêuticas e foram identificados 122 problemas relacionados à farmacoterapia, dos quais 39,3% corresponderam à interações de medicamentos com AADs e destas, 45,1% eram interações potenciais ou com significado clínico. As classes de medicamentos com maior potencial de interação foram os aqueles com ação no sistema nervoso central, cardiovascular e trato alimentar e metabolismo. Eventos adversos corresponderam a 29,5% dos problemas relacionados à farmacoterapia encontrados. Os eventos adversos de maior ocorrência incluíram a cefaléia (14,6%), náuseas (9,8%), fadiga (8,1%) e dor epigástrica (8,1%). Foram realizadas 247 intervenções farmacêuticas, sendo as principais intervenções realizadas versaram sobre o aconselhamento ao paciente sobre tratamento específico. A adesão aos ADDS foi considerada alta (91,5%). Os fatores dificultadores para adesão identificados no estudo foram a faixa etária de 40 a 49 anos, presença de comorbidades (hipertensão, diabetes mellitus e doenças psiquiátricas), baixa escolaridade, uso de substâncias lícitas/ilícitas e tempo de tratamento de 6 meses. **Conclusão.** O acompanhamento da equipe multidisciplinar, com a inclusão da clínica farmacêutica como etapa importante no processo de cuidado ao paciente possibilita a detecção e a prevenção de possíveis interações de medicamentos e reações adversas que possam interferir na ação do antiviral, bem como, contribui para a adesão e o entendimento do paciente acerca do objetivo do tratamento.

Palavras-chave: Hepatite C, Antivirais, Assistência Farmacêutica, Cuidado orFarmacêutico, Interações medicamentosas, Adesão ao Tratamento.

## Pharmaceutical care for patients with hepatitis C treated with direct-action antivirals

### Abstract

**Background.** The hepatitis C may result in Liver Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma, liver transplantation and deaths. The development of new antiviral agents, named Direct-Acting Antivirals (DAAs) are promising in the treatment of the disease and exhibit excellent results in the elimination of the virus from the human body. **Objective.** The objective of this study was to implement and consolidate pharmaceutical care for patients receiving DAAs, to promote better adherence to therapy. **Methods.** The selection and data collect from patients infected by the hepatitis C virus in current treatment with direct-action antivirals were been done in the Parana's Pharmacy, from 20<sup>a</sup> Regional Health, a public pharmacy located in Toledo city, Paraná state, Brazil. The sociodemographic, clinical and medicines uses characteristics were obtained by the pharmaceutical appointment. Follow-up pharmacotherapeutic was carried out to identify and correct problems related to medicines as adverse drug events, drug-drug interactions and adherence. **Results.** A total 62 patients were enrolled, with a higher proportion of men, aged between 40 and 69 years, low schooling, and workers. Were predominant the HCV virus genotype 1 (45.2%) and 3 (48.4%). It has been realized 157 pharmaceutical appointments and 122 problems related to medicines were identified which 39.3% corresponded to drug-drug interactions with DAAs and these, 45.1% were potencial interactions or with clinical significance. The classes of drugs with the greatest potential for interaction were those with action on the central nervous system, cardiovascular and alimentary tract and metabolism. The most frequent adverse events included headache (14.6%), nausea (9.8%), fatigue (8.1%) and epigastric pain (8.1%). The main interventions were about counseling the patient about specific treatment. Mean adherence was high (91.5%). The complicating factors for adherence identified in the study were the age group of 40 to 49 years, presence of comorbidities (hypertension, diabetes mellitus and psychiatric diseases), low education, use of legal/illegal substances and treatment time of 6 months. **Conclusion.** The follow-up of the multidisciplinary team, with the inclusion of the pharmaceutical clinic as an important step in the patient care process enables the detection and prevention of possible drug interactions and adverse reactions that may interfere with the action of the antiviral as well as, it contributes to the patient's adherence and understanding of the treatment objective.

Keywords: Hepatitis C, Antivirals, Pharmaceutical Services, Pharmaceutical Care, Drug Interactions, Treatment Adherence.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do Serviço de Clínica Farmacêutica ao paciente com Hepatite C.	13
---	----

## LISTA DE GRÁFICOS

### Gráfico 1.

Problemas relacionados à farmacoterapia identificados durante o atendimento dos pacientes em tratamento para hepatite C, atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde.	25
--	----

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos pacientes infectados com o vírus de hepatite C, atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.	19
Tabela 2 – Características clínicas iniciais dos 62 pacientes infectados com o vírus de hepatite C, atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, antes do início do tratamento com AADs, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020	21
Tabela 3 – Descrição das comorbidades de maior relevância, reportadas pelos 62 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, em tratamento com Antivirais de Ação Direta contra hepatite C, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020	22
Tabela 4 - Variáveis associadas à possível fonte de infecção por HCV, reportadas pelos 62 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, em tratamento com Antivirais de Ação Direta contra hepatite C, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020	23
Tabela 5 – Distribuição dos esquemas de tratamentos farmacológicos segundo tempo de tratamento, disponibilizados aos 62 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento da hepatite C e Coinfecções, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.	24
Tabela 6 – Frequência das interações de medicamentos, de acordo com a significância, identificados durante o atendimento de pacientes em tratamento para hepatite C.	27
Tabela 7 – Frequência das reações adversas do tratamento de Hepatite C relatadas pelos pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde.	28

Tabela 8 – Frequência das intervenções farmacêuticas realizadas durante o seguimento dos 62 pacientes em terapia AADs atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.	30
Tabela 9 – Avaliação da Adesão ao tratamento com AADs dos 62 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020	31
Tabela 10 – Fatores relacionados à adesão <i>PDC</i> nos 62 pacientes em terapia com Antivirais de Ação Direta contra Hepatite C, atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.	32
Tabela 11 – Resposta Viroológica Sustentada (RVS) dos 62 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, após 12 semanas de tratamento para hepatite C crônica com AADs, no período de 2019 a maio de 2020.	33
Tabela 12 – Correlação da adesão à terapia com Antivirais de Ação Direta contra hepatite C e as taxas de cura em 58 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.	33

Quadro 1 – Classificação dos problemas relacionados à farmacoterapia utilizadas no atendimento de paciente de pacientes com hepatite C	13
Quadro 2 – Classificação das Intervenções Farmacêuticas utilizadas no atendimento de paciente de pacientes com hepatite C	16

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Ombitasvir/ Veruprevir/Ritonavir/Dasabuvir
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HCV	Anticorpos contra o vírus da hepatite C
AST	Aspartato aminotransferase
AADs	Antivirais de ação direta
CHC	Carcinoma hepatocelular
DAAs	Direct-ActionAntivirals
DAC	Daclatasvir
DAC+SOF	Daclatasvir/Sofosbuvir
Elisa	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GLE	Glecaprevir
HAV	Vírus da hepatite A
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HCV-RNA	Ácido Nucléico do Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HIV/HCV	Coinfecção por vírus da imunodeficiência humana e vírus da hepatite C
IFN	Interferon
IFN-PEG	Interferon Peguilado
LACEN/PR	Laboratório Central do Estado do Paraná
LED	Ledipasvir
MS	Ministério da Saúde
UI/mL	Unidades Internacionais por mililitro
PCD	Proporção de dias cobertos ( <i>Proportion of days covered</i> )
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PIB	Pibrentasvir
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase ( <i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i> )
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
RVS12	Resposta Viroológica Sustentada após 12 semanas de
SIM	Simeprevir
SINAM	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SOF	Sofosbuvir
SUS	Sistema único de Saúde
TR	Teste rápido
VELP	Velpatasvir



## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1	AGENTE ETIOLÓGICO	2
2.2	FONTES DE TRANSMISSÃO	2
2.3	CARACTERÍSTICAS E PROGRESSÃO DA DOENÇA	2
2.4	EPIDEMIOLOGIA	3
2.5	DIAGNÓSTICO	4
2.5.1	Diagnóstico Clínico	4
2.5.2	Diagnóstico Laboratorial	4
2.5.3	Estadiamento hepático	5
2.6	TRATAMENTO	5
2.7	CUIDADO FARMACÊUTICO NA HEPATITE C	7
3	OBJETIVO	9
3.1	OBJETIVO GERAL	9
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
4	MÉTODO	10
4.1	LOCAL	10
4.2	ACESSO AOS MEDICAMENTOS	10
4.3	AMOSTRA DE PACIENTES E COLETA DE DADOS	10
4.3.1	Cuidado Farmacêutico	12
4.4	IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS PROBLEMAS RELACIONADOS À FARMACOTERAPIA	13
4.4.1	Interações Medicamentosas	15
4.4.2	Investigação de Reações Adversas aos AADs	15
4.5	IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DAS INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS	15
4.6	ADESÃO AO TRATAMENTO COM AADs	16
4.7	RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA	17
4.8	ASPECTOS ÉTICOS	18
4.9	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	18
5	RESULTADOS	19

5.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS INICIAIS	19
5.2	CONSULTAS FARMACÊUTICAS	24
5.3	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	26
5.4	REAÇÕES ADVERSAS	27
5.5	INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS	29
5.6	ADESÃO AO TRATAMENTO	30
5.6.1	Fatores relacionados à adesão	31
5.7	RESULTADOS DA RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA	33
6	DISCUSSÃO	34
6.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	38
6.2	CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
7	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42

## 1 INTRODUÇÃO

A hepatite C representa uma das principais causas de transplantes hepáticos e óbitos no mundo (1). O curso natural da doença, após tornar-se crônica, pode resultar em cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (2). A prevalência global total do vírus da hepatite C (HCV) é estimada 1% (1).

O Brasil está alinhado com as metas mundiais para a erradicação deste vírus(3). Entre as medidas de prevenção e controle, encontram-se o aumento da detecção precoce do vírus em pessoas infectadas e educação em saúde para diminuir as taxas de transmissão(3). Além disso, o Sistema Público de Saúde no Brasil têm investido na incorporação de novos medicamentos para o tratamento da doença (4).

Os novos tratamentos contra o HCV constituem um grande avanço no combate à doença, sendo classificados como Antivirais de Ação Direta (AADs) (4). Em comparação aos tratamentos anteriormente utilizados, os AADs apresentam taxas de cura superiores a 90%, facilidade posológica, baixa intercorrência de efeitos adversos graves e curto período de tratamento (5). A atuação do farmacêutico no cuidado à pessoa infectada com o vírus pode contribuir para a adesão do paciente à farmacoterapia (6).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 AGENTE ETIOLÓGICO

A hepatite C tem como agente etiológico o vírus pertencente ao gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviviridae* (7). A estrutura do vírus da hepatite C (HCV) é composta por uma fita simples de RNA, que codifica uma proteína central C, duas glicoproteínas do envelope (E1 e E2) e várias proteínas não estruturais (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (7).

O vírus da hepatite C apresenta notável heterogeneidade intrapessoal e interpessoal. Altas taxas de replicação viral relacionam-se à existência de diferenças expressivas entre as cepas virais (8). Atualmente, há 7 genótipos e 67 subtipos identificados do HCV (9).

O genótipo do HCV, bem como o estágio da doença hepática, histórico de tratamento e carga viral importam na decisão de tempo e regime de tratamento, sendo adaptado para otimizar as taxas de resposta virológica sustentada (RVS) (10).

### 2.2 FONTES DE TRANSMISSÃO

O HCV é transmitido por via parenteral através do sangue contaminado (4), já registrado nos anos 80 (11). As principais formas de transmissão ocorrem através de compartilhamento de seringas e cachimbos para o uso de drogas ilícitas e na reutilização ou falhas na esterilização de materiais perfuro cortantes (4). O contágio também pode ocorrer através de relações sexuais desprotegidas, como também a transmissão vertical, ainda que em menor proporção (4).

### 2.3 CARACTERÍSTICAS E PROGRESSÃO DA DOENÇA

A infecção pelo HCV é caracterizada por um quadro agudo ou crônico (2). As complicações primárias podem ser assintomáticas, leves ou graves (2). A infecção aguda pode evoluir para cura espontânea em torno de 15% dos casos, ou para a infecção crônica em até 85% dos casos (2).

As principais consequências associadas à infecção crônica pelo HCV incluem o carcinoma hepatocelular e a cirrose hepática (2). Estima-se que 20% a 25% dos

pacientes com hepatite C crônica desenvolvem cirrose ao longo de um período de 25 a 30 anos (12). Além disso, a infecção crônica pelo HCV, em longo prazo, relaciona-se com glomerulonefrite, diabetes *mellitus*, distúrbios da tireoide, porfiria, crioglobulinemia mista e distúrbios linfoproliferativos de células B (5). Essas complicações podem mascarar a infecção pelo HCV, permitindo o desenvolvimento da doença hepática avançada (5).

A taxa de progressão da doença é influenciada por diversos fatores, como diabetes *mellitus*, obesidade, idade avançada do paciente, co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou pelo vírus da hepatite B, os quais são indicativos de mau prognóstico (12). Fatores comportamentais, como o consumo de drogas lícitas e ilícitas, também contribuem para uma piora progressiva da fibrose hepática (12).

## 2.4 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 71 milhões de pessoas no mundo estejam cronicamente infectadas pelo HCV, sendo 7 milhões nas Américas (13).

Na América do Norte, a prevalência média de HCV na população é estimada em 1,2% (14). No continente Europeu, essa estimativa aumenta para 1,8%, sendo na Europa Oriental a maior prevalência, alcançando taxas de 3,1% (14).

No Brasil, foram confirmados 253.307 casos de hepatite C no período de 1999 a 2019, sendo mais frequente entre indivíduos com 60 anos ou mais (3). Entre os casos confirmados de hepatite C, a ocorrência predomina no sexo masculino, que totaliza 57,6% dos casos, em comparação a 42,4% em indivíduos do sexo feminino (3).

As regiões do Brasil com predomínio nos casos de sorologia ou HCV-RNA reagentes para hepatite C, foram o Sudeste (57,7%) e o Sul (26,7%), num total de 186.019 casos notificados no país em 2019. A região Sul apresentou a maior taxa de detecção (23,9 casos para cada 100 mil habitantes) (3)

Em consulta ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net/Ministério da Saúde, no período de 2014 a 2017, foram notificados 105 casos de pessoas infectadas com o vírus da hepatite C, na abrangência da 20ª regional de Saúde do Paraná (15). A hepatite C representa a terceira maior causa de transplantes hepáticos sendo responsável por aproximadamente 70% dos óbitos por hepatites virais no Brasil (4).

Considerando as prováveis fontes ou mecanismos de infecção, destacam-se o uso de drogas injetáveis (12,1%), a transfusão sanguínea (10,3%) e relação sexual desprotegida (8,9%) (3). Entretanto, na maioria dos casos notificados (6,3%), a fonte de infecção não tem sido identificada(3).

## 2.5 DIAGNÓSTICO

### 2.5.1 Diagnóstico Clínico

A hepatite C é assintomática na maioria dos casos (2). Entretanto, os pacientes podem apresentar fadiga, mal-estar geral, febre baixa, anorexia, perda de peso, icterícia leve intermitente e hepatoesplenomegalia discreta (2). Embora sinais clínicos podem indicar a doença, a confirmação diagnóstica é realizada por intermédio de testes sorológicos e presença do vírus no organismo (2).

### 2.5.2 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial da hepatite C crônica ocorre geralmente em duas etapas (16). A primeira etapa é a investigação de anticorpos contra o vírus, realizado através de testes sorológicos como os do tipo Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou por imunocromatografia de fluxo, mais conhecidos como teste rápido (TR) (17). O resultado positivo para o teste de anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) pode indicar infecção pregressa com soroconversão ou infecção ativa. Para o diagnóstico confirmatório da doença, é necessário a realização de testes moleculares por intermédio de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para detectar o HCV-RNA circulante no paciente e, portanto, confirmar a presença de infecção ativa (17). Os testes moleculares também são chamados de teste de carga viral e são quantitativos (17).

### 2.5.3 Estadiamento hepático

Para definir o esquema de tratamento, é necessário verificar o grau de lesão hepática provocado pelo vírus(4). Os principais métodos para definir o estadiamento hepático são a biópsia hepática, a elastografia e os índices de APRI e FIB4(18).

A biópsia hepática é considerada o padrão de referência de avaliação da fibrose hepática. No entanto, este procedimento invasivo acarreta o risco de complicações e sua precisão é limitada com erro de amostragem substancial e variabilidade, mesmo quando interpretado por patologistas experientes (19).

A elastografia baseada em ultrassom é um teste de imagem, não invasivo, eficaz para avaliar a fibrose hepática, particularmente fibrose avançada e cirrose (18).

Os índices séricos (APRI e FIB4) possuem uma excelente precisão na previsão de cirrose. O cálculo dos índices de APRI e FIB4 consideram os valores de AST, ALT, plaquetas e idade do paciente. A principal desvantagem da pontuação sorológica é a falta de sensibilidade para identificar pacientes com um grau leve de fibrose que estão em risco de progressão (18).

## 2.6 TRATAMENTO

Até o ano de 2011, o tratamento para a hepatite C baseava-se na combinação de fármacos não específicos, interferon convencional (IFN), interferon peguilado (PEG-IFN) e ribavirina, com taxas de cura em torno de 50%, tempo prolongado de tratamento e elevada toxicidade (20). As interferonas compreendem citocinas com atividades antiviral, imunomoduladora e antiproliferativa, que provocam uma resposta bioquímica de reatividade antiviral do hospedeiro. As vantagens das Interferonas peguiladas em comparação às interferonas não peguiladas está no aumento da concentração sérica, com retardo na absorção e diminuição da depuração do fármaco no organismo (8).

De 2011 a 2012, a primeira geração de antivirais de ação direta foram utilizados em terapia tripla: boceprevir ou telaprevir associado a IFN-PEG e ribavirina (20). O tratamento com terapia tripla, embora com taxas de cura em torno de 75%, apresentava muitos efeitos colaterais e foi descontinuada (20). A partir de 2013, AADs substituíram a terapia com o interferon peguilado (IFN-PEG) e possibilitaram

um tratamento com chances de cura acima de 90%, facilidade posológica e baixo índice de efeitos adversos (20). O interferon peguado (IFN-PEG) ainda está presente no protocolo de tratamento para casos específicos.

O seguimento do paciente após atingir a RVS depende do estadiamento hepático. Pacientes a partir do estágio de fibrose F2 necessitam de acompanhamento da equipe de saúde de forma permanente, inclusive com orientações para evitar utilização de álcool, tabaco, drogas, prevenção de reinfecção e outras orientações, como a não utilização de medicamentos com potencial hepatotóxico, controle da obesidade e outros distúrbios metabólicos. Pacientes com estágio de fibrose F3 e F4 necessitam também de monitoramento contínuo para Carcinoma Hepatocelular (CHC) e varizes esofágicas (4).

Com a atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite C e Coinfecções no Brasil, novos antivirais de ação direta foram disponibilizados para o tratamento desta doença (4).

A eficácia dos AADs na eliminação do vírus da hepatite C (HCV) no organismo humano está firmemente estabelecida, sendo um dos maiores triunfos da terapêutica médica nos últimos 20 anos. Os novos antivirais também apresentam excelente perfil de segurança ao paciente, contribuindo para o sucesso da terapia.

Um estudo de coorte retrospectivo realizado na Universidade de Duke (Carolina do Norte, EUA), avaliou durante 5 anos, um total de 9.290 pacientes com monoinfecção por HCV e 507 com coinfecção por HIV/HCV (21). Observou-se uma taxa de Resposta Viroológica Sustentada (RVS) maior que 99% em terapia com AADs (21,22). Em pacientes que receberam terapia com interferon, as taxas de cura foram não superiores a 63% (21). Os autores concluíram que os AADs são mais seguros, mais bem tolerados e mais eficazes do que as terapias baseadas em interferon (21).

Os resultados virológicos podem ser otimizados por intermédio da adesão aos AADs, sendo que a presença do farmacêutico clínico, em modelo multiprofissional de atenção contribui para altas taxas de adesão (23).

A construção de uma relação de confiança entre o paciente e os profissionais que o assistem pode contribuir para a manutenção da qualidade de vida do paciente durante o tratamento, favorecendo a adesão ao tratamento e no conseqüente sucesso da terapia (24). A maioria das questões dos pacientes envolvem dúvidas sobre eventos adversos a medicamentos e interações medicamentosas, que exigem



experiência farmacêutica para uma resposta adequada (24). As incertezas dos pacientes devem ser superadas com a ajuda dos profissionais e não devem influenciar no abandono da terapia ou baixa adesão (24).

Embora as responsabilidades e atribuições do farmacêutico clínico podem variar, dependendo da organização do serviço, o envolvimento de um farmacêutico clínico no tratamento da terapia com HCV pode afetar positivamente os resultados do paciente (25).

Uma das estratégias para o enfrentamento dessa doença é o trabalho da equipe multidisciplinar garantindo aos pacientes diagnosticados, o acesso ao tratamento, as informações e apoio para sua conclusão (24). Como resultado, pode-se obter a cura da doença e impedir a transmissão do vírus (24).

## 2.7 CUIDADO FARMACÊUTICO NA HEPATITE C

A terminologia do cuidado farmacêutico versa sobre a prática da farmácia centrada no paciente (26). No âmbito do SUS, o cuidado farmacêutico institui-se como uma ferramenta fundamental na estratégia terapêutica para adesão do paciente, uma vez que a intervenção farmacêutica pode maximizar os benefícios da terapia (27). A atuação clínica do farmacêutico no Brasil é garantida pela Resolução/CFF Nº 585/2013 (28) e inclui o rastreamento em saúde, manejo de problemas de saúde autolimitados, educação em saúde, conciliação de medicamentos, revisão da farmacoterapia, acompanhamento farmacoterapêutico, e gestão da condição de saúde (29).

A educação em saúde abrange todas as ações que visam aumentar o conhecimento e a capacidade dos pacientes de tomar melhores decisões em saúde, incluindo o aconselhamento do paciente sobre os medicamentos. Possuem uma eficácia bem estabelecida no aumento do letramento em saúde e da adesão ao tratamento, resultando em grande impacto sobre desfechos clínicos (29).

Na revisão da farmacoterapia, o farmacêutico solicita ao paciente que leve os medicamentos em uso para a consulta, na qual, é realizada uma revisão detalhada com ele sobre cada tratamento. O farmacêutico esclarece as dúvidas existentes, resolve problemas, orienta o paciente e promove adesão ao tratamento (29).

O acompanhamento farmacoterapêutico se inicia por uma consulta de revisão clínica da farmacoterapia, com um olhar mais voltado aos resultados do tratamento.

Em seguida o farmacêutico trabalha com o paciente em um plano de cuidado e organiza consultas de retorno. O acompanhamento farmacoterapêutico permite um relacionamento mais longo entre o paciente e o farmacêutico (29).

A gestão da condição de saúde também é chamado de gestão da doença. Neste serviço, o profissional atende e acompanha o paciente, mas focado em uma doença específica, como o diabetes, a hipertensão ou a hiperlipidemia. Diferente do acompanhamento farmacoterapêutico em que a avaliação é mais global e generalista. O serviço de gestão da doença é importante porque pode melhorar a capacidade do paciente em cuidar melhor da sua condição, num enfoque para o autocuidado apoiado (29).

A rápida evolução das terapias por AADs orais só pode ser benéfica se estiverem relacionadas a esforços para melhorar as taxas de detecção de HCV, acesso à terapia AADs e investimento em cuidado aos pacientes (30).

A intervenção farmacêutica pode contribuir para uma maior adesão ao tratamento e taxas mais altas de RVS (24).

As intervenções farmacêuticas são atos planejados, documentados e realizados junto ao paciente e ao profissional, que visam resolver ou prevenir problemas relacionados à farmacoterapia e garantir o alcance das metas terapêuticas (27).

As contribuições do cuidado farmacêutico, na forma de intervenções, favorecem altas taxas de cura em pacientes em uso de terapia antiviral contra a hepatite C (24).

### 3 OBJETIVO

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Consolidar o cuidado farmacêutico a pacientes em tratamento contra o vírus da hepatite C, para promover uma melhor adesão à terapia.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil sociodemográfico e as características clínicas dos pacientes tratados contra o vírus da hepatite C;
- Verificar o conhecimento da doença pelos pacientes;
- Descrever o tratamento farmacoterapêutico utilizado pelos pacientes;
- Verificar o tempo de diagnóstico da hepatite C;
- Realizar consultas farmacêuticas para detecção de possíveis problemas relacionados à farmacoterapia que possam influenciar no tratamento, principalmente com a identificação de interação de medicamentos com os AADs e efeitos adversos;
- Contribuir na instituição da terapia por meio de intervenções farmacêuticas;
- Avaliar a adesão do tratamento e os fatores associados;
- Verificar as taxas de cura atingidas com o tratamento.

## 4 MÉTODO

### 4.1 LOCAL

A Farmácia do Paraná de Toledo é uma farmácia pública da 20ª Regional de Saúde, do Governo do Estado do Paraná. Atende de forma direta e indireta mais de 13.000 pacientes cadastrados através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, tanto no município sede da 20ª Regional de Saúde, Toledo, quanto nos outros dezessete (17) municípios que a compõe, com uma população estimada superior a 358.000 habitantes (31).

O protocolo de atendimento farmacêutico para os pacientes de hepatite C é realizado através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

A Farmácia do Paraná de Toledo iniciou a implantação de consultórios farmacêuticos no ano de 2018 e desde então, o serviço vem adaptando-se para a ampliação da farmácia clínica.

### 4.2 ACESSO AOS MEDICAMENTOS

Por intermédio de uma solicitação médica padronizada e, após autorização do Sistema Público de Saúde do Brasil (SUS), os medicamentos foram enviados à Farmácia para atendimento ao paciente.

O rol de medicamentos utilizados neste estudo são aqueles previstos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite C e Coinfecções do Ministério da Saúde e suas atualizações (4), sendo portanto: ombitasvir/veruprevir/ritonavir/dasabuvir (3D); daclatasvir (DAC), sofosbuvir (SOF); ledipasvir (LED); simeprevir (SIM); velpatasvir (VEL); glecaprevir (GLE) e pibrentasvir (PRI), todos com ou sem associação à ribavirina (4).

### 4.3 AMOSTRA DE PACIENTES E COLETA DE DADOS

A seleção e coleta de dados dos pacientes infectados cronicamente pelo HCV e atendidos na Farmácia do Paraná de Toledo foram realizados de janeiro de 2019 a maio de 2020.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram os seguintes: idade acima de 18 anos, infecção confirmada de HCV e tratamento prescrito de AADs, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento de hepatite C e Coinfecções (4)

O instrumento utilizado para coleta de dados era composto de perguntas abertas e fechadas, elaborado pelo setor de assistência farmacêutica da Farmácia Ensino da Universidade Estadual de Maringá, adaptado para este estudo (ANEXO A).

O instrumento era composto por seções a respeito das características sociodemográficas dos pacientes (sexo, faixa etária, escolaridade e ocupação), características clínicas (genótipo do vírus, estadiamento hepático, tempo estimado do diagnóstico, carga viral inicial, uso de drogas lícitas/ilícitas, cirrose, comorbidades, e imunizações), sobre o uso de medicamentos (tratamentos anteriores e atuais, prescritos e não prescritos, reações adversas, interação medicamentosas), e o conhecimento sobre a hepatite C.

As comorbidades associadas foram classificadas de acordo com CID-11 (32), e ordenadas de maior para menor frequência na amostra.

Os medicamentos de interações com os AADs de significância clínica foram classificados de acordo com o grupo anatômico/farmacológico principal, conforme o sistema de classificação ATC (32).

Para obtenção das informações sobre o estadiamento hepático, utilizamos os resultados dos exames de elastografia, biópsia hepática, ou, na falta destes, ultrassonografia de abdômen e dados de APRI E FIB4 (4).

Foram também obtidas informações por meio do acesso à solicitação médica para liberação do tratamento.

Todos os pacientes foram orientados sobre a necessidade e objetivos do tratamento.

Também foram identificados os problemas relacionados à farmacoterapia e realizadas intervenções farmacêuticas, que serão descritos logo abaixo.

#### 4.3.1 Cuidado Farmacêutico

Para a realização das consultas farmacêuticas aos pacientes com Hepatite C, foi necessário estruturar o serviço conciliando a agenda dos 3 (três) farmacêuticos atuantes no serviço, para a manutenção da rotina que inclui a dispensação de medicamentos, realização de consultas de outros protocolos e serviços gerenciais. As consultas farmacêuticas foram realizadas em consultório, garantindo a privacidade do paciente. Cada farmacêutico possui 1 (um) consultório e foi organizado um revezamento das demais atividades (dispensação e serviços gerenciais), sendo que além do agendamento das consultas farmacêuticas por horário, a dispensação também foi executada de forma agendada, possibilitando uma melhor organização dos trabalhos.

Organizou-se a agenda reservando os dias de segunda a quinta-feira para 4 consultas ao dia, de 20 a no máximo 30 minutos para as demais patologias. A sexta-feira foi reservada para os atendimentos aos pacientes de hepatite C, com tempo de duração de até 1 hora para a primeira consulta e 20 minutos para as consultas de retorno.

Os serviços farmacêuticos ofertados foram educação em saúde, acompanhamento farmacoterapêutico e gestão da condição de saúde. No primeiro atendimento, fez-se o acolhimento do paciente, com o objetivo de criar um elo de confiança entre o paciente e o profissional de saúde. O paciente tomou ciência do estudo realizado e após concordar com os termos da pesquisa, iniciou-se a consulta farmacêutica utilizando a aplicação do instrumento já descrito anteriormente (Anexo A), mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B).

No final da consulta, o agendamento do retorno foi feito diretamente com o paciente. O tempo para retorno foi individualizado com cada paciente, variando de 20 a 25 dias, sempre considerando a quantidade de comprimidos suficientes para a continuidade do tratamento.

Na Figura 1 está descrito o fluxograma de atendimento ao paciente com as etapas de consultas farmacêuticas e avaliação da resposta virológica sustentada (RVS).

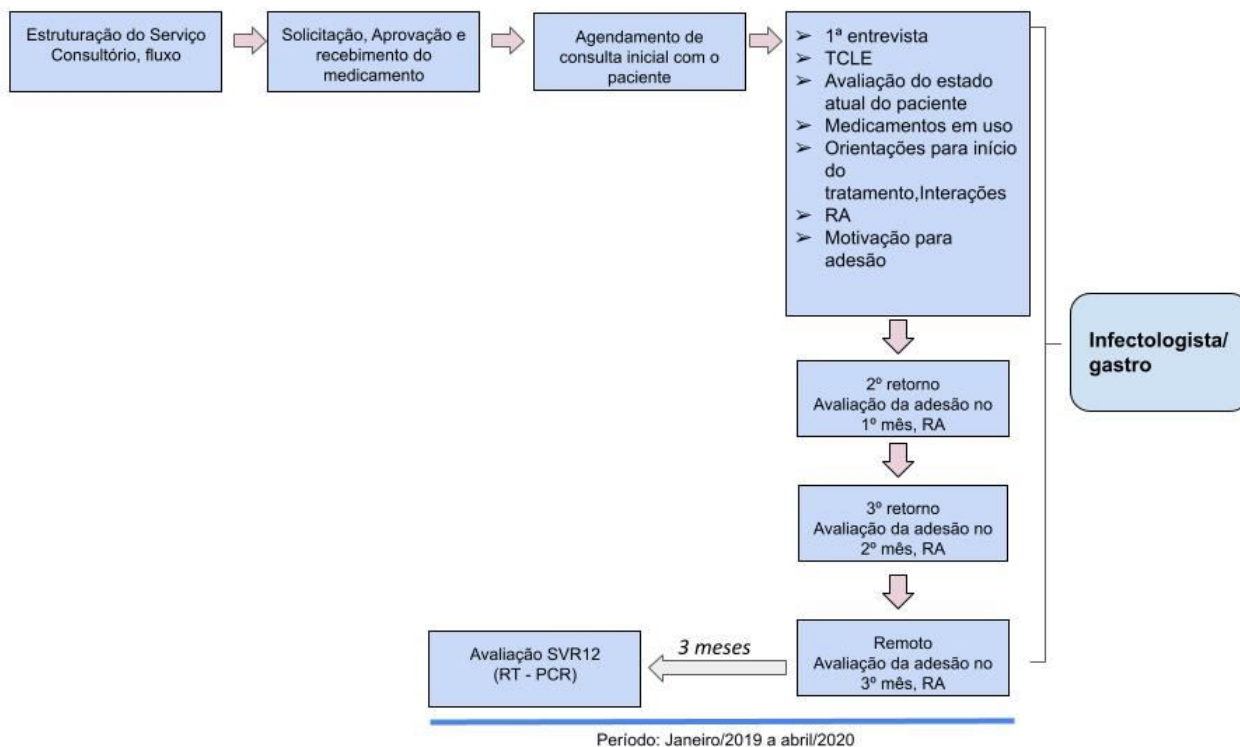


Figura 1. Fluxograma do Serviço de Clínica Farmacêutica ao paciente com hepatite C.

SVR12: Resposta Viroológica Sustentada após 12 semanas

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RA: Reação Adversa

PDC: *Proportion of days covered*

#### 4.4 IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS PROBLEMAS RELACIONADOS À FARMACOTERAPIA

Os problemas relacionados à farmacoterapia identificados durante as consultas farmacêuticas foram classificados de acordo com o Caderno 2 de Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica (27) (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação dos Problemas Relacionados à Farmacoterapia utilizadas no atendimento de paciente com hepatite C.

<p><b>Problemas envolvendo seleção e prescrição:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prescrição de medicamento inapropriado ou contraindicado</li> <li>Prescrição de medicamento sem indicação clínica definida</li> <li>Prescrição em subdose</li> <li>Prescrição em sobredose</li> <li>Forma farmacêutica ou via de administração prescrita inadequada</li> <li>Frequência ou horários de administração prescritos inadequados</li> <li>Duração do tratamento prescrita inadequada</li> <li>Interação medicamento-medicamento</li> <li>Condição clínica sem tratamento</li> <li>Necessidade de medicamento adicional</li> <li>Disponibilidade de alternativa mais custo-efetiva</li> <li>Outros problemas de seleção e prescrição</li> </ul>
<p><b>Administração e adesão do paciente ao tratamento</b></p>

<p>Omissão de doses (subdosagem) pelo paciente          Adição e doses (sobredosagem) pelo paciente          Técnica de administração pelo paciente incorreta          Forma farmacêutica ou via de administração incorreta          Frequência ou horário de administração incorreto, sem alterar dose diária          Duração do tratamento seguida pelo paciente incorreta          Descontinuação indevida de medicamento pelo paciente          Continuação indevida do medicamento pelo paciente          Redução abrupta de dose pelo paciente          Paciente não iniciou tratamento          Uso abusivo do medicamento          Automedicação indevida          Outros problemas de administração ou adesão não especificados</p>
<p><b>Discrepâncias entre níveis de atenção à saúde</b>          Omissão de medicamento prescrito          Medicamentos discrepantes          Duplicidade terapêutica entre prescrições          Doses discrepantes          Formas farmacêuticas ou vias de administração discrepantes          Duração de tratamentos discrepantes          Outras discrepâncias não especificadas</p>
<p><b>Monitoramento</b>          Necessidade de monitoramento laboratorial          Necessidade de monitoramento não laboratorial          Necessidade de auto monitoramento</p>
<p><b>Tratamento não efetivo</b>          Tratamento não efetivo com causa definida          Tratamento não efetivo sem causa definida</p>
<p><b>Reação adversa a medicamento</b>          Reação adversa dose dependente (tipo A)          Reação alérgica ou idiossincrática (tipo B)          Reação por exposição crônica ao medicamento (tipo C)          Reação retardada/ teratógenas (tipo D)          Efeitos de descontinuação de um medicamento (tipo E)          Reação adversa não especificada</p>
<p><b>Intoxicação por medicamentos</b>          Overdose/ intoxicação medicamentosa acidental          Overdose/ intoxicação medicamentosa intencional</p>

Fonte: Adaptado de Caderno 2 de Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica (27).



#### 4.4.1 Interações Medicamentosas

A investigação sobre interações medicamentosas foi realizada utilizando-se a base de dados e recomendações da Universidade de Liverpool. Esta base de dados, dedicada aos estudos de antivirais, fornece um recurso de interação medicamento-medicamento clinicamente útil, confiável, abrangente, atualizado e baseado em evidências, disponível gratuitamente para profissionais de saúde, pacientes e pesquisadores (33).

A ferramenta utilizada para detecção de interações entre os medicamentos, da Universidade de Liverpool, aponta chances maiores de falha nos tratamentos associadas a interações significativas ou potencialmente significativas (33).

#### 4.4.2 Investigação de Reações Adversas aos AADs

Nos retornos as consultas farmacêuticas, foi verificada a ocorrência de eventos adversos por meio de perguntas abertas aos pacientes. A gravidade da ocorrência de eventos adversos foi avaliada e as intervenções farmacêuticas foram realizadas, conforme a necessidade.

### 4.5 IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DAS INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

Todas as intervenções farmacêuticas realizadas durante os atendimentos do paciente com hepatite C foram classificadas em quatro grandes grupos, conforme Quadro 2: Informação e aconselhamento; Alterações diretas na terapia; Encaminhamentos; e Provisão de materiais e elaboração de parecer, e foi adaptado do Caderno 2 de Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica (27).

O serviço em implantação seguiu um padrão de atendimento no qual todos os pacientes deveriam receber educação e aconselhamento sobre o tratamento a ser iniciado.

Foram classificados como encaminhamentos não especificados a orientação ao paciente para cessação tabágica e o encaminhamento ao Programa Antitabagismo. A categoria de “outros aconselhamentos não especificados” foi utilizada para a orientação expressa de não utilização de bebida alcoólica.

Quadro 2 – Classificação das Intervenções Farmacêuticas utilizadas no atendimento de paciente de com hepatite C

<p><b>Informação e aconselhamento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre um tratamento específico</li> <li>Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre os tratamentos de forma geral</li> <li>Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre medidas não farmacológicas</li> <li>Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre condição de saúde específica</li> <li>Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre as condições de saúde de forma geral</li> <li>Aconselhamento sobre automonitoramento da doença</li> <li>Outro aconselhamento não especificado</li> </ul>
<p><b>Alterações diretas na terapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Início de novo medicamento</li> <li>Suspensão de medicamento</li> <li>Substituição de medicamento</li> <li>Alteração de forma farmacêutica</li> <li>Alteração de via de administração</li> <li>Alteração na frequência ou horário de administração sem alteração da dose diária</li> <li>Aumento da dose diária</li> <li>Redução de dose diária</li> </ul>
<p><b>Encaminhamentos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Encaminhamento ao médico</li> <li>Encaminhamento ao serviço de Enfermagem</li> <li>Encaminhamento ao psicólogo</li> <li>Encaminhamento ao nutricionista</li> <li>Encaminhamento a serviço de suporte social</li> <li>Encaminhamento ao fisioterapeuta</li> <li>Encaminhamento a outro serviço farmacêutico</li> <li>Encaminhamento a programa de educação estruturada</li> <li>Encaminhamento ao pronto atendimento</li> <li>Outros encaminhamentos não especificados</li> </ul>
<p><b>Provisão de materiais e elaboração de parecer:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lista atualizada dos medicamentos em uso</li> <li>Calendário posológico de medicamentos</li> <li>Parecer farmacêutico ao médico e equipe de saúde</li> <li>Material educativo impresso/panfleto</li> <li>Diário para automonitoramento</li> <li>Organizador de comprimidos ou dispositivos para auxiliar na adesão ao tratamento</li> <li>Dispositivo para automonitoramento (por ex.: glicosímetro)</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Caderno 2 de Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica (27).

#### 4.6 ADESÃO AO TRATAMENTO COM AADs

A adesão ao tratamento foi avaliada de acordo com o método de proporção de dias cobertos (*PDC, proportion of days covered*) (23,34,35), onde o número de dias cobertos pelos AADs foi dividido pelo total de dias de tratamento, multiplicado por 100.

Neste estudo, foi estabelecido como pacientes aderentes ao tratamento o resultado de *PDC* igual ou maior a 95%.

Para a obtenção do “número de dias cobertos” foi realizado a contagem dos comprimidos não utilizados, perguntando diretamente aos pacientes no momento da consulta, ou por meio de telefone, ou o próprio farmacêutico fez a contagem, solicitando aos pacientes que trouxessem sempre os comprimidos remanescentes. Ao término do tratamento, as contagens de comprimidos não utilizados, ou dias “pulados” foram considerados como dias não cobertos, e excluído do total de dias cobertos. A cada contagem, foi considerado o início do dia da tomada e a dose diária. Por exemplo, caso o paciente tenha recebido 1 caixa com 28 comprimidos no dia 01 do mês, tendo iniciado a terapia no dia seguinte ao recebimento do medicamento e seu retorno foi agendando para o dia 21 do mês, e considerando que o paciente não tenha ingerido a dose do medicamento no dia do retorno, o cálculo seria feito da seguinte forma:  $PDC = 19/19 * 100 = 100\%$ .

Foi necessário cautela para sempre agendar o retorno do paciente antes do término dos medicamentos, a fim de garantir a disponibilidade plena do medicamento ao paciente.

O número de dias de tratamento foi considerado como previsto na prescrição médica, validado após auditoria médica centralizada do Estado do Paraná, seguindo as diretrizes do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite C e Coinfecções (4).

$$PDC = \frac{\text{número de dias “cobertos” pelos medicamentos DAAs}}{\text{total de dias de tratamento}} \times 100$$

#### 4.7 RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA

A Resposta Viroológica Sustentada (RVS) é o desfecho final para o tratamento da hepatite C. A efetividade do tratamento com AADs foi definida como a ausência de HCV-RNA na 12<sup>a</sup> ou 24<sup>a</sup> semana após o término da terapia medicamentosa, sendo nomeada como Resposta Viroológica Sustentada (4). Os níveis de HCV-RNA foram medidos utilizando-se a metodologia de RT-PCR em tempo real, obtidas por intermédio do exame realizado pelo Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN/PR) e laboratórios particulares, nos casos de pacientes do sistema suplementar de saúde ou particulares.

#### 4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos sob o número de parecer 3.794.273 (Anexo C). Foi aplicado termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B), e autorizado pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (Anexo D).

#### 4.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As informações obtidas foram registradas em planilhas Excel®. As variáveis sociodemográficas, clínicas e sobre uso de medicamentos foram representadas pelas suas frequências absolutas e relativas por meio de análise descritiva. Posteriormente utilizando-se o suplemento Real Statistics Using Excel (36) foram realizados os testes de Mann Whitney, um teste não paramétrico de duas amostras, equivalente ao teste da soma de postos de Wilcoxon, introduzido em 1947 por Mann e Whitney, para investigação das diferenças entre grupos (37).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS INICIAIS

A amostra total deste estudo foi composta de 62 pacientes, sendo a maioria do sexo masculino (56,5%; n = 35). A idade média dos pacientes foi de 53 anos, e a mediana foi 53,5, variando de 25 a 88 anos. A faixa etária predominante foi de 40 a 69 anos (74,2%). Observou-se frequência maior de pacientes com ensino fundamental (43,6%) e médio (40,3%) de escolaridade. Quanto a ocupação, houve predomínio de trabalhadores (61,3%) na amostra do estudo (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes infectados com o vírus de hepatite C, atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.

Variáveis	N = 62	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	27	43,6
Masculino	35	56,5
<b>Faixa etária (anos)</b>		
25 a 39	11	17,7
40 a 49	15	24,2
50 a 59	17	27,4
60 a 69	14	22,6
≥70	05	8,1
<b>Escolaridade</b>		
Analfabetismo	01	1,6
Ensino Fundamental	27	43,6
Ensino Médio	25	40,3
Ensino Superior	09	14,5
<b>Ocupação</b>		
Aposentado	17	27,4
Desempregado	06	9,7
Estudante	01	1,6
Trabalhadores de nível fundamental e médio	25	40,3
Trabalhadores informais	08	12,9
Trabalhadores de nível superior	05	8,1

As principais consequências da hepatite C referidas pelos pacientes que declararam conhecer a doença (58,1%) foram: cirrose, câncer, perda da função hepática e morte. Houve predomínio do genótipo 1 e 3 do HCV (45,2% e 48,4%, respectivamente), e 17,7% dos pacientes eram cirróticos (Tabela 2).

Houve elevada frequência de pacientes diagnosticados no período de 1 a 2 anos (33,9%), seguidos pelos pacientes com mais de 10 anos de diagnóstico (22,6%). Pacientes com diagnóstico superior a 10 anos compreendem os experimentados com a terapia de Alfapeginterferona e Ribavirina e àqueles que estavam sendo monitorados e aguardavam opções de tratamento mais eficazes. Apenas 6,5% dos pacientes reportaram tratamento anterior (Tabela 2).

Na consulta farmacêutica foi possível identificar a ocorrência da imunização contra o vírus da hepatite A e B (HAV + HBV) em apenas 29,0% dos pacientes. Contra o vírus da hepatite B (HBV), a imunização foi confirmada em 38,7% da amostra (Tabela 2).

A carga viral média resultou em 5,6  $\log_{10}$  UI/mL, com valores não superiores a 7,04  $\log_{10}$  UI/mL (dados não mostrados).

Das comorbidades reportadas ( $n = 96$ ), destacaram-se àquelas doenças relacionadas ao sistema cardiovascular (19,8%), desordens psiquiátricas (17,6%) e disfunções endócrinas e metabólicas (14,5%) (Tabela 3).

Tabela 2 – Características clínicas iniciais dos 62 pacientes infectados com o vírus de hepatite C, atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, antes do início do tratamento com AADs<sup>a</sup>, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.

Variáveis	N=62	%
<i>Genótipo</i>		
1	28	45,2
2	04	6,4
3	30	48,4
<i>Estadiamento Hepático</i>		
Cirróticos	11	17,7
Não cirróticos	51	82,3
<i>Tempo estimado de diagnóstico</i>		
<1 ano	07	11,3
1 a <2 anos	21	33,9
2 a <4 anos	05	8,1
4 a <6 anos	11	17,7
6 a <10 anos	04	6,4
>10 anos	14	22,6
<i>Tratamento anterior</i>		
Sim	04	6,5
Não	58	93,5
<i>Imunização contra outras hepatites virais</i>		
Não	20	32,3
HAV + HBV <sup>b</sup>	18	29,0
HBV <sup>c</sup>	24	38,7

<sup>a</sup>AADs: Antivirais de Ação Direta. <sup>b</sup>HAV: Vírus da Hepatite A. <sup>c</sup>HBV: Vírus da Hepatite B.

Tabela 3 – Descrição das comorbidades (CID-11) de maior relevância, reportadas pelos 62 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, em tratamento com Antivirais de Ação Direta contra hepatite C, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.

Variáveis	N=96	%
<i>Doenças relacionadas ao sistema cardiovascular</i>		
Hipertensão arterial	16	16,7
Insuficiência cardíaca	03	3,1
<i>Desordens psiquiátricas</i>		
Transtorno Afetivo Bipolar	01	1,0
Episódios Depressivos	08	8,3
Transtornos ansiosos	08	8,3
<i>Disfunções endócrinas e metabólicas</i>		
Hipotireoidismo	04	4,2
Diabetes mellitus	09	9,3
Dislipidemia	01	1,0
<i>Doenças relacionadas ao trato gastrointestinal</i>		
Gastrite e Duodenite	06	6,3
Outras doenças do fígado	03	3,1
Hepatomegalia	01	1,0
Icterícia	01	1,0
Outras Anormalidades Das Proteínas Plasmáticas	01	1,0
<i>Desordens neurológicas</i>		
Epilepsia	04	4,2
Enxaqueca	02	2,1
<i>Coinfecções</i>		
Hepatite Aguda A	01	1,0
Hepatite viral crônica B	02	2,1
Doença pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	02	2,1
<i>Doenças relacionadas ao sangue e órgãos hematopoiéticos</i>		
Deficiência Hereditária do Fator VIII	01	1,0
Púrpura e Outras Afecções Hemorrágicas	04	4,2
<i>Doenças musculoesqueléticas</i>		
Outros transtornos musculares	04	4,2
<i>Doenças do sistema respiratório</i>		
Asma	03	3,1
<i>Neoplasias</i>		
Mama	01	1,0
Útero	01	1,0
<i>Doença relacionadas ao sistema renal</i>		
Insuficiência renal Crônica	01	1,0
<i>Outras doenças<sup>a</sup></i>	08	8,3

<sup>a</sup>Outras doenças incluem: condição de imunossupressão pós-transplante, hiperplasia de próstata, glaucoma, transtornos do ouvido interno, malária, psoríase.



Testamos diversos fatores como a hipertensão, diabetes, desordens psiquiátricas, tratamento prévio, imunização contra HAV e HBV, uso de substâncias lícitas/ilícitas e recebimento de sangue/hemoderivados que poderiam relaciona-se à carga viral. Embora a média da carga viral seja diferente entre os grupos, não houve significância estatística. De acordo com o teste de Mann-Whitney, identificamos diferença significativa apenas na faixa etária mais jovem (25 a 39 anos,  $p = 0,02$ ), com média de carga viral menor comparado às demais faixas etárias apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Variáveis associadas à possível fonte de infecção por HCV, reportadas pelos 62 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, em tratamento com Antivirais de Ação Direta contra hepatite C, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.

Variáveis	Amostra total (n,%)	Média Carga Viral / DP <sup>a</sup>	Teste
<i>Faixa etária (anos) versus Taxa Viral Inicial</i>			Mann-Whitney (P)
25 a 39	11 (17,7)	4,66 +- 1,02	154,5 (0,02)
40 a 49	15 (24,2)	5,29 +- 1,05	346,5 (0,12)
50 a 59	17 (27,4)	5,14 +- 1,13	200,0 (0,74)
60 a 69	14 (22,6)	5,12 +- 0,84	175,0 (0,71)
≥70	05 (8,1)	5,26 +- 1,01	285,0 (0,80)
<i>Idade superior a 40 anos</i>			Mann-Whitney (P)
Não	11 (17,7)	4,82 +- 1,11	200,00 (0,08)
Sim	51 (82,3)	5,21 +- 0,99	
<i>Hipertensão</i>			Mann-Whitney (P)
Não	56 (93,5)	5,09 +- 1,00	74 (0,23)
Sim	4 (6,5)	5,84 +- 1,08	
<i>Diabetes</i>			Mann-Whitney (P)
Não	55 (88,7)	5,11 +- 1,02	170,5 (0,63)
Sim	7 (11,3)	5,34 +- 1,08	
<i>Desordens psiquiátricas</i>			Mann-Whitney (P)
Não	45 (72,6)	5,30 +- 0,98	283,5 (0,12)
Sim	17 (27,4)	4,71 +- 1,03	
<i>Uso de substâncias lícitas/ilícitas</i>			Mann-Whitney (P)
Não	47 (75,8)	5,20 +- 0,97	316,5 (0,56)
Sim	15 (24,2)	4,93 +- 1,16	
<i>Cirrose</i>			Mann-Whitney (P)
Não	50 (80,6)	5,17 +- 1,02	279 (0,71)
Sim	12 (19,4)	4,99 +- 1,02	
<i>Genótipo</i>			Kruskal-Walis
1	28 (45,2)	5,31 +- 0,93	4,18 (0,12)
2	4 (6,5)	5,45 +-1,16	
3	30 (48,4)	4,93 +- 1,07	

<sup>a</sup>DP: Desvio Padrão.

## 5.2 CONSULTAS FARMACÊUTICAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À FARMACOTERAPIA

Diversos esquemas de tratamento foram utilizados pelos pacientes, de acordo com a disponibilização pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Tabela 5).

A maioria dos pacientes foram tratados por 12 semanas (95,2%) e o esquema mais utilizado foi a associação de daclatasvir 60mg com sofosbuvir 400mg (40,3%) (Tabela 5).

Apenas 4,8% pacientes necessitaram seguir o esquema de tratamento por 24 semanas. Adição de ribavirina foi verificada em 61,3% dos casos (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos esquemas de tratamentos farmacológicos segundo tempo de tratamento, disponibilizados aos 62 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento da hepatite C e Coinfecções, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.

Variáveis	N=62	%
<i>Esquema de tratamento</i>		
3D <sup>a</sup>	05	8,1
DAC <sup>b</sup> 60mg+ SOF <sup>c</sup>	24	38,7
GLEC <sup>d</sup> 100+ PIB <sup>e</sup> 40MG	01	1,6
LED <sup>f</sup> 90 + SOF <sup>c</sup> 400mg	14	22,6
SIM <sup>g</sup> 150mg + SOF <sup>c</sup> 400mg	02	3,2
VELP <sup>h</sup> 100+ SOF <sup>c</sup> 400mg	13	21,0
DAC <sup>b</sup> 60mg+ SOF <sup>c</sup>	01	1,6
LED <sup>f</sup> 90 + SOF <sup>c</sup> 400mg	01	1,6
VELP <sup>h</sup> 100+ SOF <sup>c</sup> 400mg	01	1,6
<i>Tempo de tratamento (semanas)</i>		
12	59	98,2
24	03	4,8
<i>Adição de ribavirina</i>		
Sim	38	61,3
Não	24	38,7

<sup>a</sup>3D: ombitasvir/veruprevir/ritonavir/dasabuvir; <sup>b</sup>DAC: daclatasvir <sup>c</sup>SOF: sofosbuvir; <sup>d</sup>GLE: glecaprevir; <sup>e</sup>PIB: pibrentasvir; <sup>f</sup>LED: ledipasvir; <sup>g</sup>SIM: simeprevir; <sup>h</sup>VELP: velpatasvir. O somatório da terceira coluna é superior a 100, porque a ribavirina foi adicionada em 38 dos 62 pacientes tratados.

Foram realizadas 157 consultas farmacêuticas onde foram identificados 122 problemas relacionados à farmacoterapia. Os problemas relacionados a farmacoterapia mais frequentemente identificados foram interação medicamentosas (39,3%), reação adversa a medicamento (29,5%), condição clínica sem tratamento (12,3%), e automedicação indevida no tratamento da hepatite C crônica (9,8%). A automedicação indevida foi observada principalmente no uso de dipirona, paracetamol e omeprazol. A descontinuação indevida no tratamento da hepatite C crônica representou 2,5% dos problemas relacionados à farmacoterapia e ocorreu em 3 pacientes (4,8% do total de 62) (Gráfico 1).

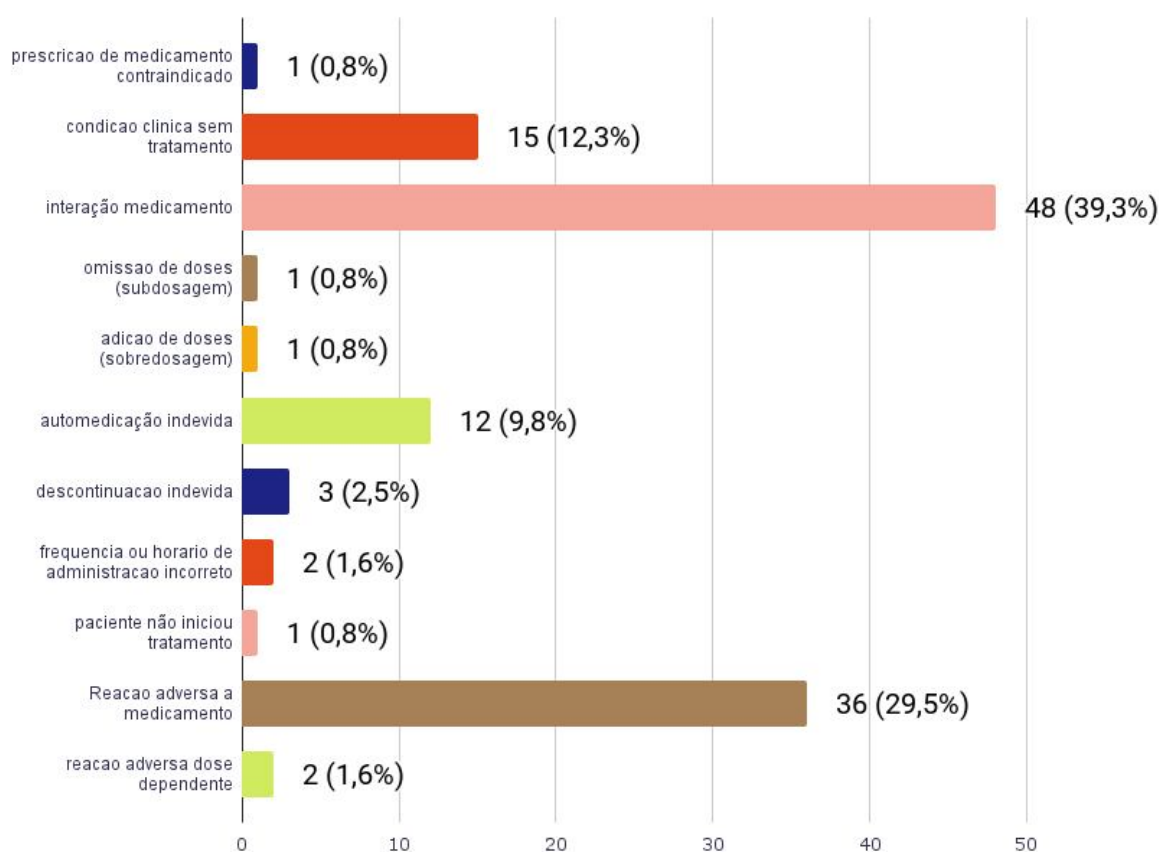


Gráfico 1. Frequência dos problemas relacionados à farmacoterapia identificados durante o atendimento dos pacientes em tratamento para hepatite C crônica (n = 62), atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.

### 5.3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os pacientes referiram utilizar outros medicamentos concomitantemente ao tratamento para a hepatite C, sendo que destes, 160 foram prescritos por médicos e 31 utilizados por meio de automedicação.

Conforme demonstrado anteriormente (Figura 2), as interações de medicamentos com os antivirais apresentaram 39,3% do total dos problemas relacionados à farmacoterapia identificados, e foram estratificadas de acordo com sua significância clínica (Tabela 6).

Das interações encontradas, 54,9% foram classificadas como fracas ou sem significado clínico, entretanto, também houve um alto número de interação potencial ou com significado clínico (45,1%) (Tabela 6).

Os medicamentos de interações com os AADs de significância clínica foram classificados de acordo com o grupo anatômico/farmacológico principal, conforme o sistema de classificação ATC (32).

Os analgésicos de automedicação foram inseridos no grupo de medicamentos com ação no Sistema Nervoso, assim como os antiepiléticos, derivados benzodiazepínicos e psicolépticos.

O esquema terapêutico daclatasvir associado ao sofosbuvir foi o que mais apresentou interações medicamentos-medicação (41,2%) (Tabela 6). Este esquema terapêutico apresentou o maior número de interações com as classes de antibióticos, anticonvulsivantes, estatinas, bloqueadores dos receptores de angiotensina e canais de cálcio e analgésicos.

Medicamentos de uso no sistema nervoso (46%), cardiovascular (24,3%) e trato alimentar e metabolismo (21,6%) foram as interações mais frequentes em pacientes em uso de AADs (Tabela 6).

Tabela 6 – Frequência das interações de medicamentos, de acordo com a significância, identificados durante o atendimento de pacientes em tratamento para hepatite C.

Variáveis		%
<b>Interações</b>		
	N = 51	
Interação fraca ou sem significado clínico	28	54,9
Interação potencial ou com significado clínico	23	45,1
<b>Esquema terapêutico x Interações</b>		
	N = 51	%
Daclatasvir 60mg + sofosbuvir 400mg	21	41,2
Velpatasvir 100mg + sofosbuvir 400mg	13	25,5
Ledipasvir 90 + sofosbuvir 400mg	12	23,5
Simeprevir 150mg + sofosbuvir 400mg	02	3,9
Veruprevir 75mg/ritonavir 50mg/ombitasvir 12,5mg/dasabuvir 250mg (3D)	02	3,9
Glecaprevir 100mg + pibrentasvir 40mg	01	2,0
<b>Uso concomitante de outros medicamentos</b>		
	N = 62	%
Não	11	17,7
Sim	51	82,3
<b>Medicamentos com interação com AADs<sup>a</sup>, organizados pelo sistema ATC<sup>b</sup></b>		
	N = 37	%
Trato alimentar e metabolismo	08	21,6
Sistema cardiovascular	09	24,3
Sistema genitourinário e hormônios sexuais	01	2,7
Antiinfeciosos de uso sistêmico	01	2,7
Sistema nervoso	17	46,0
Imunossupressores	01	2,7

<sup>a</sup>AADs: Antivirais de Ação Direta. <sup>b</sup>ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification.

#### 5.4 REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas aos medicamentos foram reportadas por 85,5% dos pacientes, como também foram monitoradas por intermédio de exames bioquímicos.

Dentre as reações adversas gerais, destacou-se a fadiga (16,1%) e astenia (9,7%). Dos Distúrbios Gastrointestinais, náuseas (19,4%) e dor epigástrica (16,1%) foram as mais frequentes. A perda de peso (14,5%) foi a principal reação adversa dentro dos distúrbios do Metabolismo e Nutrição. Para o Sistema Nervoso Central, cefaleia e tontura foram as mais reportadas pelos pacientes (29,0% e 12,9%, respectivamente). As reações adversas graves resultaram no internamento (3,2%) dos pacientes do estudo. Houve diminuição da função renal, diarreia intensa, e arritmia (0,8% cada), com necessidade de suspensão da terapia (Tabela 7).

Tabela 7: Frequência das reações adversas do tratamento de Hepatite C relatadas pelos pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde. Amostra total N = 62

Variáveis	N =62	%
<i>Reações Adversas Gerais</i>		
Fadiga	10	16,1
Astenia	06	9,7
Mialgia	04	6,5
Irritabilidade	04	6,5
Sonolência	02	3,2
Taquicardia	02	3,2
Dispneia	01	1,6
<i>Distúrbios Gastrintestinais</i>		
Náusea	12	19,4
Dor epigástrica	10	16,1
Diarréia	05	8,1
Vômitos	02	3,2
<i>Distúrbios do Metabolismo e Nutrição</i>		
Perda de peso	09	14,5
Diminuição do apetite	04	6,5
Ganho de peso	01	1,6
Hipoglicemia	02	3,2
<i>Distúrbios do Sistema Nervoso</i>		
Cefaléia	18	29,0
Tontura	08	12,9
Distúrbios de Atenção e Memória	03	4,8
<i>Distúrbios Psiquiátricos</i>		
Ansiedade	05	8,1
<i>Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos</i>		
Rash	04	6,5
Prurido	01	1,6
<i>Alterações de parâmetros bioquímicos</i>		
Anemia	05	8,1
Plaquetopenia	01	1,6
Hiperbilirrubinemia	01	1,6
<i>Reações adversas graves</i>		
Necessidade de internamento	02	3,2
Arritmia	01	1,6
Queda da função renal	01	1,6
<b>Total de reações adversas</b>	<b>124</b>	

A soma da coluna de porcentagens (%) é superior a 100%, pois alguns pacientes apresentaram várias reações adversas.

## 5.5 INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

Durante o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com hepatite C crônica em uso de AADs (n = 62), foram realizadas 247 intervenções farmacêuticas (Tabela 08), correspondendo a 3,9 intervenções por paciente.

As intervenções farmacêuticas mais frequentemente realizadas foram o aconselhamento aos pacientes sobre tratamento específico (25,1%), informe terapêutico/carta ao médico ou outros profissionais (21,9%), e encaminhamento ao enfermeiro (12,2%) ou ao médico (8,9%) (Tabela 08). Embora menos frequente, houve a necessidade de realizar a alteração ou sugestão de alteração na terapia em 11,3% dos casos, sendo que as intervenções farmacêuticas que mais se destacaram foram a suspensão do medicamento (5,3%), alteração na frequência ou horário de administração sem alteração da dose diária (3,2%) e redução na dose diária (1,6%) (Tabela 8).

As intervenções farmacêuticas foram realizadas diretamente com o médico. A suspensão de medicamentos foi realizada apenas naqueles de autoprescrição. Um dos pacientes com uso esporádico e automedicação de omeprazol apresentou complicações decorrentes de gastrite sem tratamento. Após aceitação da intervenção pelo médico, foi realizado exame de endoscopia que evidenciou necessidade de tratamento farmacológico.

Tabela 8 – Frequência das intervenções farmacêuticas realizadas durante o seguimento dos 62 pacientes em terapia AAD<sup>s</sup> atendidos na Farmácia do Paraná da 20<sup>a</sup> Regional de Saúde, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.

Variáveis	N	%
<i>Informação e aconselhamento</i>	105	42,5
Aconselhamento ao paciente sobre condições de saúde de forma geral	05	2,0
Aconselhamento ao paciente sobre condições de saúde	14	5,7
Aconselhamento ao paciente sobre medidas não farmacológicas	21	8,5
Aconselhamento ao paciente sobre tratamento específico	62	25,1
Outro aconselhamento não especificado	03	1,2
<i>Alteração ou sugestão de alteração na terapia</i>	28	11,3
Alteração na frequência ou horário de administração sem alteração da dose diária	08	3,2
Início de novo medicamento	02	0,8
Redução de dose diária	04	1,6
Substituição de medicamento	01	0,4
Suspensão de medicamento	13	5,3
<i>Monitoramento</i>	01	0,4
Recomendação de monitoramento laboratorial	01	0,4
<i>Encaminhamento</i>	59	23,9
Encaminhamento a outro serviço farmacêutico	01	0,4
Encaminhamento ao enfermeiro	30	12,2
Encaminhamento ao médico	22	8,9
Encaminhamento ao psicólogo	01	0,4
Outros encaminhamentos não especificados	05	2,0
<i>Provisão de materiais</i>	54	21,9
Informe terapêutico/carta ao médico ou outros profissionais	54	21,9
<i>Total</i>	247	100

AADs<sup>s</sup>: Antivirais de Ação Direta. Foi contabilizado mais de uma intervenção por paciente, totalizando 247 intervenções prestadas para os 62 pacientes.

## 5.6 ADESÃO AO TRATAMENTO

Dos pacientes em uso de AADs (n = 62) para o tratamento da hepatite C crônica, quase a totalidade (n = 53; 85,5%) foram considerados aderentes ao tratamento ( $PDC \geq 95\%$ ), e 14,5% dos pacientes não aderiram (Tabela 9). A adesão média foi de 91,5%.

A descontinuação indevida da terapia ocorreu com 3 (três) pacientes e 1 (um) ingeriu a dose dobrada do medicamento (Tabela 9).

Registramos 2 pacientes com problemas relacionados à farmacoterapia classificado como reação adversa dose dependente, sendo necessária a suspensão



do tratamento com a associação de Ledipasvir e Sofosbuvir. Para estes pacientes, foi calculada a adesão até a data em que a última dose foi ingerida dividindo-se pelo total dos dias propostos para o tratamento, resultando em *PDC* <75%. A carga viral desses pacientes permaneceu detectável (Tabela 11) e será necessária uma nova tentativa de tratamento.

Tabela 9 – Avaliação da Adesão ao tratamento com AADS<sup>a</sup> dos 62 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20<sup>a</sup> Regional de Saúde, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.

<i>Adesão ao tratamento</i>	Faixas de Adesão (%) <sup>b</sup>	<i>N=62</i>	%
Sim <sup>c</sup>	≥95	53	85,5
	<95 a 90	02	3,2
Não <sup>d</sup>	<90 a 50	01	1,6
	<50 a 0 <sup>e</sup>	06	9,7

<sup>a</sup>AADs: Antivirais de Ação Direta. <sup>b</sup>Adesão ao tratamento foi definida por *PDC* (*Proportion of Days Covered*) ≥ 95%. O cálculo de *PDC* foi obtido através do cálculo de número de dias de efetiva tomada de comprimidos pelo paciente dividido pelo total de dias de tratamento estipulado. O valor é apresentado em %. <sup>c</sup>Sim: corresponde a efetiva adesão padronizada neste estudo, que é o resultado ≥95% de *PDC*. <sup>d</sup>Não: não adesão ao tratamento valores <95%. <sup>e</sup>Descontinuação indevida do tratamento em 3 pacientes, ingestão da dose dobrada do medicamento em 1 paciente e suspensão médica do tratamento por eventos adversos em 2 pacientes.

### 5.6.1 Fatores relacionados à adesão

Identificamos média de *PDC* menor na faixa etária de 40 a 49 anos (Tabela 10), sem diferença entre indivíduos do sexo feminino e masculino e genótipos do vírus (dados não mostrados).

Pacientes com comorbidades incluindo hipertensão (média *PDC* = 73,0  $p < 0,05$ ), diabetes (média *PDC* = 89,1  $p < 0,05$ ) e transtornos psiquiátricos (média *PDC* = 87,1  $p < 0,05$ ), foram menos aderentes ao tratamento na comparação entre os demais grupos (Tabela 10).

Grupos de pacientes que declararam conhecimento prévio sobre a doença apresentaram maior adesão ao tratamento (média *PDC* = 96,8%;  $p < 0,05$ ), assim como a escolaridade maior influenciou positivamente na adesão (média *PDC* = 92,5%;  $p < 0,05$ ) (Tabela 10).

O uso de substâncias lícitas/ilícitas (álcool, tabaco ou outras drogas) influenciou na diminuição da adesão à terapia (*PDC* = 81,7%;  $p < 0,05$ ) (Tabela 10).

Pacientes tratados com esquema de 12 semanas de AADs apresentaram *PDC* maior em comparação àqueles com esquema de 24 semanas (*PDC* = 92,5%;  $p < 0,01$  e 61,9;  $p < 0,01$ , respectivamente) (Tabela 10).

Tabela 10 - Fatores relacionados à adesão (*PDC*)<sup>b</sup> nos 62 pacientes em terapia com Antivirais de Ação Direta contra Hepatite C, atendidos na Farmácia do Paraná da 20<sup>a</sup> Regional de Saúde, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.

Variáveis	Amostra total (n, %)	Média <i>PDC</i> <sup>a</sup> / <i>DP</i> <sup>b</sup>	Mann-Whitney (P)
<i>Faixa etária (anos) versus PDC<sup>b</sup></i>			
40 a 49	24 (39,0)	84,8 ± 27,7	368,5 (<0,01)
60 a 69	07 (11,3)	99,3 ± 1,35	119,0 (< 0,05)
<i>Comorbidades versus PDC<sup>b</sup></i>			
Hipertensos	4 (6,5)	73,0 ± 44,7	88,5 (<0,01)
Não hipertensos	58 (94,0)	92,4 ± 18,8	
Diabéticos	07 (11,3)	89,1 ± 26,7	178,0 (< 0,01)
Não diabéticos	55 (9,0)	91,8 ± 19,8	
Pacientes em tratamento psiquiátrico	17 (27,4)	87,1 ± 23,5	219,0 (<0,01)
Pacientes sem relato de diagnóstico psiquiátrico	45 (73,0)	93,0 ± 19,4	
<i>Escolaridade e conhecimento versus PDC<sup>b</sup></i>			
Ausência de conhecimento prévio sobre a doença	26 (42,0)	83,5 ± 26,9	280,0 (<0,01)
Conhecimento prévio da doença	36 (58,0)	96,8 ± 2,6	370,0 (<0,05)
Até o ensino fundamental	28 (45,2)	90,1 ± 20,5	
Ensino médio e superior	34 (54,8)	92,5 ± 20,6	
<i>Uso de álcool, tabaco e outras drogas ilícitas versus PDC<sup>b</sup></i>			
Relataram uso de drogas	8 (13,0)	78,4 ± 34,2	160,5 (<0,01)
Não relataram uso de drogas	54 (87,0)	93,2 ± 17,8	
Relataram uso de álcool	08 (13,0)	85,7 ± 22,1	74,0 (<0,01)
Não relataram uso de álcool	54 (87,0)	92,3 ± 20,3	
Uso de tabaco	05 (08,0)	80,1 ± 25,3	58,5 (<0,01)
Não relataram uso de tabaco	57 (92,0)	92,3 ± 20,0	
Uso de substâncias lícitas/ilícitas	15 (24,0)	94,4 ± 17,0	175,0 (<0,01)
Não utilização de substâncias lícitas/ilícitas	47 (76,0)	81,7 ± 27,8	
<i>Tempo de tratamento</i>			
12 semanas	59 (95,0)	92,5 ± 18,8	71,5 (<0,01)
24 semanas	03 (05,0)	61,9 ± 53,9	

<sup>a</sup>Adesão ao tratamento foi definida por *PDC* ≥ 95%. O cálculo de *PDC* é obtido através do cálculo de número de dias de efetiva tomada de comprimidos pelo paciente dividido pelo total de dias de tratamento estipulado. O valor é apresentado em %. <sup>b</sup>Desvio padrão.

## 5.7 RESULTADOS DA RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA (RVS)

Dos 58 pacientes em que foi possível obter o resultado da carga viral para hepatite C, 52 (84,0%) apresentaram carga viral indetectável e  $PDC \geq 95\%$ , ou seja, apresentaram ótima adesão e o tratamento foi eficaz na eliminação do HCV (Tabela 11).

Não estão apresentados na Tabela 11 os pacientes que não realizaram a coleta de material para a realização do RT-PCR, após o término da terapia antiviral.

Considerando apenas os pacientes aderentes ao tratamento ( $PDC \geq 95$ ), a taxa de cura neste grupo foi de 98,1% (dados não mostrados).

Tabela 11 – Resposta Viroológica Sustentada (RVS) dos 62 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, após 12 semanas de tratamento para hepatite C crônica com AADs<sup>a</sup>, no período de 2019 a maio de 2020.

Adesão ao tratamento	Faixas de Adesão (%) <sup>b</sup>	N (%)	Carga viral final
Sim <sup>c</sup>	$\geq 95$	52 (84,0)	Indetectável
		01 (1,6)	Detectável
Não <sup>d</sup>	<95 a 90	01 (1,6)	Indetectável
	<90 a 75	01 (1,6)	Indetectável
	<75	03 (4,8)	Detectável

<sup>a</sup>AADs: Antivirais de Ação Direta. <sup>b</sup>PDC: *Proportion of Days Covered*. O cálculo de PDC é obtido através do cálculo de número de dias de efetiva tomada de comprimidos pelo paciente dividido pelo total de dias de tratamento estipulado. O valor é apresentado em %. <sup>c</sup>Sim: corresponde a efetiva adesão padronizada neste estudo, que é o resultado maior ou igual a 95% de PDC. <sup>d</sup>Não: Classificamos como não adesão ao tratamento valores menores que 95%. A carga viral indetectável significa clareamento viral. O resultado detectável significa falha terapêutica. Não retornaram para a realização do exame após a conclusão do tratamento: 2 (3,2%) dos pacientes. Abandonaram o tratamento e não retornaram para realização de exame: 2 (3,2%) pacientes.

A associação entre altas taxas de adesão ao tratamento medicamentoso e a carga viral final indetectável estão apresentados na Tabela 12. Os resultados obtidos demonstram diferença estatística de clareamento viral em pacientes aderentes ao tratamento (média  $PDC = 98,2\% \pm 3,3$ ;  $P < 0,01$ ).

Tabela 12 – Correlação da adesão à terapia com Antivirais de Ação Direta contra hepatite C e as taxas de cura (RVS<sup>a</sup>) em 58 pacientes atendidos na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020.

Variáveis	N, %	Média PDC <sup>b</sup> (DP <sup>c</sup> )	Mann Whitney (P)
RVS indetectável	54 (93,1)	98,2 $\pm$ 3,3	19,5 (<0,01)
RVS detectável	04 (6,9)	28,2 $\pm$ 6,1	

<sup>a</sup>RVS: A Resposta Viroológica Sustentável indetectável significa clareamento viral. <sup>b</sup>PDC: *Proportion of Days Covered*. O cálculo de PDC é obtido através do cálculo de número de dias de efetiva tomada de comprimidos pelo paciente dividido pelo total de dias de tratamento estipulado. O valor é apresentado em %. <sup>c</sup>DP: Desvio Padrão.

## 6 DISCUSSÃO

Este estudo acrescenta novas informações sobre o cuidado farmacêutico direcionado para pacientes com HCV em uso de AADS.

Os casos notificados e tratados de hepatite C crônica em nosso estudo foram mais frequentes em homens, na faixa de 40 a 69 anos, com baixa escolaridade e trabalhadores.

O predomínio de pacientes do sexo masculino e faixa etária identificados em nossa amostra é consistente com estudos semelhantes (23,35,37). Um dos fatores que podem associar-se ao maior número de casos de HCV em homens pode estar relacionado ao comportamento que os expõe (41).

A falta de acesso à educação como fator de vulnerabilidade para infecção foi identificada em nossa amostra. Gheorghe et al. (42) também demonstraram que a educação foi relevante em seu estudo, sendo um fator de risco que torna os indivíduos mais suscetíveis à infecção crônica pelo HCV.

A frequência de pacientes com genótipo tipo 3 foi discretamente superior ao genótipo 1 do HCV neste estudo. Entretanto, mundialmente o genótipo 1 do vírus HCV tem sido prevalente sobre o genótipo 3 (14,23,25,43).

A doença avançada, definida como a presença de cirrose hepática, foi registrada em 17,7% pacientes. Valores superiores foram encontrados por Keast et al. (44) (22,0%), Yamamoto et al. (24) (22,2%), Slevin et al. (23) (36,2%) e Gomes et al. (25) (35,4%).

Pacientes com tempo transcorrido de 1 a 2 anos entre diagnóstico e tratamento, compreenderam o maior grupo e isso nos mostra agilidade em nosso sistema de saúde. O diagnóstico precoce da hepatite C é necessária para evitar os efeitos deletérios do vírus, os quais manifestam-se de 10 a 20 anos após a infecção (45).

Uma parcela considerável dos pacientes não apresentou imunização prévia contra o vírus da hepatite B (HBV) e hepatite A (HAV). Este achado contraria as diretrizes atuais do PCDT que referem que todos os pacientes com diagnósticos devem estar imunizados contra HVA e HBV (4). A verificação da imunização pode ser feita no consultório farmacêutico, sendo esta uma ação de rastreamento em saúde (28).

A média da carga viral encontrada neste estudo foi considerada intermediária. A faixa etária mais jovem (25 a 39 anos) apresentou carga viral significativamente menor. Alguns pesquisadores sugerem que a carga viral está significativamente associada ao genótipo do vírus, elevação de níveis séricos de transaminases hepáticas, plaquetopenia, artralgia, febre, vômitos e tontura (46). Embora a carga viral seja considerada um importante fator prognóstico na determinação do tratamento, a relação entre carga viral, genótipo e progressão da doença permanece controversa (46).

Entre as comorbidades encontradas neste estudo, destacaram-se as relacionadas ao sistema cardiovascular, saúde mental e disfunções endócrinas e metabólicas. A hipertensão arterial e o diabetes *mellitus* são comorbidades comuns reportadas em outros trabalhos de cuidado farmacêutico na hepatite C (25,47). Ainda, a presença de desordens psiquiátricas foi menor que a reportada por pesquisadores espanhóis (20,3%) (47) e americanos (48,3%) (23). Para Kyuregyan et al. (48), a hepatite C crônica pode apresentar manifestações extra-hepáticas, como crioglobulinemia, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, desordens neurológicas e linfomas.

Houve predomínio de pacientes com esquema de tratamento de 12 semanas, assim como no estudo de Gomes et al. (25) onde 78,3% dos pacientes foram tratados durante 12 semanas. Pacientes em retratamento corresponderam à 6,5% do total.

Os grupos com maior suscetibilidade à mutação de resistência viral correspondem aos não respondedores ao tratamento à base de IFN peguilado, genótipo 1a ou 3 e/ou cirróticos (49).

A Ribavirina, adicionada em muitos casos para aumentar a probabilidade de sucesso terapêutico é responsável por muitos dos efeitos apresentados. Em dezembro/2019, o PCDT foi atualizado e o uso da ribavirina, que até então ficava a critério médico, ficou restrita apenas em pacientes já anteriormente tratados ou com cirrose (50).

A importância da clínica farmacêutica é evidenciada neste estudo através do grande número de problemas relacionados à farmacoterapia identificados, intervenções realizadas e principalmente o alto número de informação e aconselhamento prestado a cada paciente em início de tratamento. No estudo de Gomes et al. (25) os pacientes reportaram altos níveis de satisfação com o cuidado

prestado em função do bom relacionamento construído, o aconselhamento e educação oferecidos, motivação para adesão e o acesso conveniente ao farmacêutico. Os farmacêuticos desempenham um papel relevante no uso adequado de medicamentos, auxiliando na identificação, redução da morbidade e mortalidade para os pacientes, além de reduzir custos com serviços de saúde (51).

Entre as estratégias para a melhora do uso do medicamento está a implantação da sistemática da checagem das possíveis interações entre medicamentos antes do início da terapia antiviral. Em estudo de coorte histórica transversal, o sucesso do tratamento com base na RVS foi geralmente alto, embora aqueles com interação de medicamentos antivirais classificados como significativos ou potencialmente significativos estivessem associados a uma chance marcadamente maior de falha do tratamento (44). A adesão dos pacientes à terapia antiviral contra o VHC deve ser reforçada, impulsionados pelos resultados do presente estudo bem como do estudo de coorte retrospectivo publicado por Slevin et al. (23).

O acompanhamento farmacêutico por meio das consultas farmacêuticas, possibilitou a identificação e resolução de grande número de problemas relacionados à farmacoterapia, que estavam mais frequentemente relacionados à interação medicamentosa, reação adversa a medicamento, condição clínica sem tratamento, e automedicação indevida. O estudo sobre uso de antivirais desenvolvido por Schoenherr et al. (52) resultou na identificação de aproximadamente 80 problemas relacionados à farmacoterapia, incluindo doença sem tratamento, automedicação indevida, frequência/horário de administração incorreto e frequência/horário de administração incorreto omissão de dose entre as mais frequentes.

Das interações medicamentosas encontradas entre os AADs, 42,3% foram classificadas como “fraca” ou “sem significado clínico”, enquanto 36,5% foram classificadas como interação potencial ou com significado clínico. As classes mais comuns às interações foram os analgésicos de automedicação, agentes gastrointestinais, anticonvulsivantes, anti-hipertensivos e benzodiazepínicos. A associação de simeprevir e sofosbuvir foi o único esquema terapêutico que não apresentou interação clinicamente significativa. Esse esquema de tratamento foi utilizado apenas em 2 (dois) pacientes, pois foi retirado do protocolo por existir alternativas terapêuticas mais custo efetivas. Algumas classes de medicamentos

têm seu efeito terapêutico aumentado, a exemplo dos benzodiazepínicos, que podem aumentar o efeito sedativo por inibição de enzimas de degradação (33). Keast et al. (44) registraram 39,7% de interações “fracas ou sem significado clínico” e 32,1% de interação potencial ou com significado clínico. A classe terapêutica mais comum envolvida com interação com os AADs foram os agentes gastrointestinais (27,4%), seguidos dos benzodiazepínicos (23,5%) e bloqueadores de canais de cálcio (13,4%).

As reações adversas mais comuns ao uso de AADs foram dor de cabeça, náuseas, fadiga, tontura, dor epigástrica e perda de peso. Um estudo semelhante envolvendo o cuidado farmacêutico em terapia antiviral contra a hepatite C, os efeitos adversos comumente observados foram fadiga, astenia, tontura, dor de cabeça, hiperglicemia, prurido, insônia e desconforto geral (47). Os AADs em geral, são bem tolerados pelos pacientes. Entretanto, os efeitos adversos reportados pelos pacientes foram acompanhados pelos resultados de exames bioquímicos quando possível.

As intervenções farmacêuticas mais frequentemente realizadas, o aconselhamento aos pacientes sobre tratamento específico, assemelharam-se ao estudo de Schoenherr et al. (52), onde as principais intervenções realizadas incluíram o aconselhamento ao paciente sobre tratamento farmacológico (32%), e o aconselhamento sobre medidas não farmacológicas (20%). A taxa de intervenção farmacêutica por paciente (3,9%) foi superior ao estudo de Campos Fernández de Sevilla et al. (47), que registrou 2,5 intervenções por pacientes. A avaliação de intervenções farmacêuticas em terapia DAAs conduzido por Yamamoto et al. (24), indicaram que estas contribuíram para a melhora da adesão ao tratamento, comparado à relatórios anteriores (24).

A adesão ao tratamento farmacológico neste estudo foi alta, pois quase a totalidade da amostra estudada (85,5%) apresentou um  $PDC \geq 95\%$ . A menor taxa de adesão, entre os pacientes que concluíram a terapia, resultou em 78,6%. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos realizados na Espanha e nos Estados Unidos, onde a adesão através da contagem de comprimidos foi de 96,4% e 97,8%, respectivamente (21, 40).

Somente 6 pacientes apresentaram índices abaixo de 75% de adesão, sendo 3 (três) por motivo de abandono, 2 (dois) por suspensão médica de tratamento e 1 (um) caso em que o paciente ingeriu a dose dobrada do medicamento.

Alguns fatores pesquisados neste estudo estiveram relacionadas à menor ou maior adesão aos medicamentos.

Indivíduos da faixa etária de 40 a 49 anos apresentaram adesão inferior às demais. Diferente de Serper et al. (53) que identificaram menor adesão em indivíduos menores de 35 anos de idade.

A presença das comorbidades (hipertensão, diabetes e transtornos psiquiátricos) esteve relacionada com menor adesão ao tratamento, assim como o uso de substâncias lícitas/ilícitas. Por outro lado, fatores relacionados à maior escolaridade e ao conhecimento prévio sobre a doença impulsionaram a adesão à terapia. Este achado reforça a necessidade dos profissionais de saúde dedicarem maior atenção para que o paciente conheça o objetivo do tratamento, e dessa forma tenha uma participação ativa e aderente ao tratamento.

Pacientes com esquemas de 24 semanas possuem maiores comorbidades advindas da doença hepática avançada e foram menos aderentes do que àqueles com tratamento de 12 semanas.

O estudo de Yin et al. (35), demonstrou que os preditores para adesão foram sexo, idade, plano de saúde e opção de tratamento com RBV. Foram relatados pelos pacientes como facilitadores para a adesão, esperar a cura, resultados positivos, e mínimos efeitos adversos (34).

Entre as barreiras para a não adesão ao tratamento com AAD na hepatite C, foram relatadas pelos pacientes a necessidade de alimentação antes de ingerir as medicações, esquecimento e estar ocupado (34). O uso concomitante de outros medicamentos com interações significantes ou potencialmente significantes está relacionado à falência no tratamento (44). Outras características também associadas à não adesão incluíram uso de álcool, faixa etária até 35 anos e alto número de reações adversas durante o tratamento (53). Maiores chances de perda de doses relacionam-se ao uso de cocaína, metanfetamina, e infecção por HIV (54). A raça negra também esteve associado a não adesão aos AADs (23,53,54).

No Japão, Yamamoto et al. (24), demonstraram que entre as razões para interromper o tratamento, estavam os eventos adversos, avanço virológico e exacerbação de doenças concomitantes.

A alta adesão dos pacientes ao uso de ADDS nesta pesquisa relacionou-se ao sucesso terapêutico, comprovados pela RVS indetectável e significativamente maior no grupo classificado como aderente ao tratamento.



Considerando as taxas replicação do HCV e as taxas de cura de AADs de 90% a 98%, uma maior adesão pode ser um fator de contribuição para o sucesso da terapia (21, 47). Em nosso estudo, embora a adesão tenha sido alta, e a maioria dos pacientes (84%) atingiram a RVS, 16% não atingiram a RVS. A presença de mais de 15% de variantes de HCV com resistência a inibidores NS5A na população base, afetam as chances de atingir a RVS. Na falha virológica, vírus resistentes aos medicamentos dominam. Vírus que são resistentes a inibidores da protease NS34A desaparecem do sangue periférico dentro de algumas semanas a meses, enquanto os vírus resistentes ao inibidor NS5A persistem por anos, prejudicando potencialmente os resultados do retratamento (49).

Os resultados de RVS induzidos pelo tratamento com AADs reduzem os riscos de cirrose e carcinoma hepatocelular e outras manifestações extra-hepáticas nos pacientes, com consequente redução da mortalidade (55).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo apresenta a complexidade do tratamento dos pacientes contra a hepatite C. Embora atualmente as novas tecnologias disponíveis ofereçam maior comodidade posológica, eficácia e baixo índice de reações adversas, é fundamental a equipe multidisciplinar atuar em conjunto, objetivando o sucesso da terapia e a cura do paciente.

A predominância de pacientes não cirróticos no estudo revela conquistas importantes na detecção e tratamento precoce da doença, com possível minimização da ocorrência de complicações relacionadas ao tempo de exposição ao vírus.

Uma vez que grande parte dos pacientes apresenta outras comorbidades e utilização concomitante de medicamentos, as interações entre os medicamentos de uso prévio e os AADs devem ser sempre checadas, de modo a diminuir ou anular o potencial de interferência na ação antiviral esperada.

A educação do paciente no conhecimento dos objetivos do tratamento torna-se um fator determinante para o bom seguimento terapêutico. É como trazê-lo da posição de espectador para ator principal de seu destino, fazendo-se entender que as suas escolhas e atitudes são determinantes para a cura.

A Farmácia Clínica deve empregar esforços na minimização das interações medicamentosas e na adesão ao tratamento. Trabalhos complementares nessa área devem ser desenvolvidos a fim que se estabeleça um valor mínimo preditivo de adesão para Resposta Viroológica Sustentada.

Equipes multidisciplinares contribuem para as ações de tratamento de doenças de grande relevância para a saúde pública e devem ser incentivados.

## **7 CONCLUSÃO**

As consultas farmacêuticas para pacientes com hepatite C crônica foram consolidadas na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde e promoveram uma alta adesão à terapia, por meio das intervenções farmacêuticas realizadas. A educação em saúde e a construção de um plano de cuidado envolvendo o paciente contribui para o sucesso da terapia. A alta taxa de cura obtida no estudo expressa a importância das contribuições na detecção e prevenção precoce de problemas relacionados à farmacoterapia.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. World Heal. Who. Geneva; 2018. 15 p.
2. Khalili M, Burman B. Fisiopatologia da Doença. In: McGraw-Hill, editor. Fisiopatologia da Doença. 7th ed. São Paulo: Artemed; 2016. p. 784.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais | 2020. MS/CGDI, editor. Brasília; 2020. 79 p.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite C e Coinfecções. Vol. 1, Ministério da Saúde. 2019. 68 p.
5. Taherkhani R, Farshadpour F. Global elimination of hepatitis C virus infection: Progresses and the remaining challenges. *World J Hepatol.* 2017;9(33):1239–52.
6. Chamorro-de-Vega E, Rodríguez-González CG, Giménez-Manzorro Á, Herranz A, Sanjurjo M. Hepatitis C virus infection and the role of a pharmaceutical care program. *Am J Heal Pharm [Internet].* 2020 Mar 5;77(6):479–86. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/77/6/479/5666208>
7. Falcón V, Acosta-Rivero N, González S, Dueñas-Carrera S, Martínez-Donato G, Menéndez I, et al. Ultrastructural and biochemical basis for hepatitis C virus morphogenesis. *Virus Genes.* 2017;53(2):151–64.
8. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 13th ed. AMGH, editor. Porto Alegre: AMGH; 2019. 1760 p.
9. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318–27.
10. Jones CR, Flower BF, Barber E, Simmons B, Cooke GS. Treatment optimisation for hepatitis C in the era of combination direct-acting antiviral therapy: A systematic review and meta-analysis [version 1; peer review: 2 approved]. *Wellcome Open Res.* 2019;4.
11. Barbosa KMV, Moreira LVL, Oliveira CMA de, Souza AJS de, Nunes HM, Soares M do CP, et al. Hepatite C na década de 1980: resgate de casos das antigas hepatites “não A e não B” de um serviço de hepatologia na Amazônia, Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde.* 2019;10(0):1–11.

12. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C [Internet]. Vol. 44, Gastroenterology Clinics of North America. 2015. p. 717–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855315000709>
13. World Health Organization. Global Hepatitis Report. World Heal. Geneva; 2017.
14. PetruzzIELlo A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824–40.
15. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Informação de Agravos de Notificação - Sinan. <http://indicadoreshepatites.aids.gov.br/>. 2020.
16. World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. Who. 2017. 204 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf?sequence=1%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28742301%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2874>
17. Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2018;32(2):425–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.02.010>
18. Udompap P, Sukonrut K, Suvannarerg V, Pongpaibul A, Charatcharoenwitthaya P. Prospective comparison of transient elastography, point shear wave elastography, APRI and FIB-4 for staging liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2020;27(4):437–48.
19. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017–44.
20. Perlin CM, Groto AD, Perlin GO, Salamanca MAB. Hepatite C: revisão dos medicamentos utilizados no tratamento. *Rev Med*. 2019;98(5):341–8.
21. Collins LF, Chan A, Zheng J, Chow SC, Wilder JM, Muir AJ, et al. Direct-acting antivirals improve access to care and cure for patients With HIV and chronic HCV infection. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(1):1–7.
22. Zoratti MJ, Siddiqua A, Morassut RE, Zeraatkar D, Chou R, van Holten J, et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;18:100237. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.12.007>
23. Slevin AR, Hart MJ, Van Horn C, Rahman S, Samji NS, Szabo A, et al.

- Hepatitis C virus direct-acting antiviral nonadherence: Relationship to sustained virologic response and identification of at-risk patients. *J Am Pharm Assoc* [Internet]. 2019;59(1):51–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2018.10.020>
24. Yamamoto H, Ikesue H, Ikemura M, Miura R, Fujita K, Chung H, et al. Evaluation of pharmaceutical intervention in direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infected patients in an ambulatory setting: a retrospective analysis. *J Pharm Heal Care Sci* [Internet]. 2018;4(1):17. Available from: <https://jphcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40780-018-0113-3>
  25. Gomes LO, Teixeira MR, Rosa JA da, Foppa AA, Rover MRM, Farias MR. The benefits of a public pharmacist service in chronic hepatitis C treatment: The real-life results of sofosbuvir-based therapy. *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2020;16(1):48–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.02.008>
  26. Ngorsuraches S. 30th anniversary of pharmaceutical care defined: Shall we reconsider its outcomes? *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2019;15(9):1185–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.06.002>
  27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Caderno 2. Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica [Internet]. 2. 2014. 308 p. Available from: <http://editora.saude.gov.br>
  28. Conselho Federal de Farmácia. RESOLUÇÃO Nº 585 DE 29 DE AGOSTO DE 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Of da União* [Internet]. 2013;1–7. Available from: <http://www.cff.org.br>
  29. Correr CJ. *Farmácia clínica e serviços farmacêuticos*. 1st ed. Practice, editor. Curitiba; 2016. 132 p.
  30. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017 May 2;166(9):637. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M16-2575>
  31. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Sinopse do Censo 2010 [Internet]. Ibge. 2011. 261 p. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=249230>
  32. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) [Internet]. [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
  33. UNIVERSITY OF LIVERPOOL. Hep Drug Interactions [Internet]. [cited 2020

- Oct 10]. Available from: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>
34. Patel K, Zickmund SL, Jones H, Reid A, Calgaro L, Otero A, et al. Determinants of Hepatitis C Treatment Adherence and Treatment Completion Among Veterans in the Direct Acting Antiviral Era. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019;64(10):3001–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05590-x>
  35. Yin S. Sofosbuvir-Based Regimens for Chronic Hepatitis C in a Well-Insured. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(2):2013–5.
  36. Zaiontz C. REAL STATISTICS USING EXCEL [Internet]. [cited 2021 Mar 24]. Available from: <https://www.real-statistics.com/>
  37. Mello FM de. *Dicionário de Estatística*. 1st ed. Sílado, editor. Lisboa: Sílabo; 2014. 311 p.
  38. Oliveira-Filho AB, Santos FJA, Silva FQ, Raiol NC, Costa CCS, Piauiense JNF, et al. Hepatitis C virus infection status and associated factors among a multi-site sample of people who used illicit drugs in the Amazon region. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–10.
  39. Sato APSI, Koizumil IK, Farias NS de O, Silva CRC, Cardoso MRA, Figueiredo GM. Tendência de mortalidade por hepatites B e C no município de São Paulo ,. *Rev Saúde Pública*. 2020;54:1–10.
  40. Ministério da Saúde. Hepatites Virais 2019. *Bol Epidemiológico da Secr Vigilância em Saúde*. 2019;50:14.
  41. Jin F, Dore G, Matthews G, al. et. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;
  42. Gheorghe L, Iacob S, Csiki IE, Huiban L, Cojocaru M, Cojocariu C, et al. The prevalence of hcv infection and risk factors in a hospital-based population screening, a first step to the micro-elimination of hcv infection in medical institutions from romania-results of the hepc alert study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(4):587–93.
  43. Campos Fernández de Sevilla MÁ, Gallego Úbeda M, Tovar Pozo M, García-Cabrera E, Monje García B, Tutau Gómez F, et al. Measure of adherence to direct-acting antivirals as a predictor of the effectiveness of hepatitis C treatment. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2019 Dec 24;41(6):1545–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00917-0>
  44. Keast SL, Holderread B, Cothran T, Skrepnek GH. Hepatitis C direct-acting antiviral treatment selection, treatment failure, and use of drug-drug interactions in a state Medicaid program. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(11):1261–7.

45. Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2020;49(2):179–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.001>
46. Basharkhah S, Sabet F, Ghezeldasht SA, Mosavat A, Jahantigh HR, Barati E, et al. Prediction of HCV load using genotype, liver biomarkers, and clinical symptoms by a mathematical model in patients with HCV infection. *Microbiol Immunol*. 2019;63(11):449–57.
47. Campos Fernández de Sevilla MÁ, Gallego Úbeda M, Heredia Benito M, García-Cabrera E, Monje García B, Tovar Pozo M, et al. Implementation of a pharmaceutical care program for patients with hepatitis C treated with new direct-action antivirals. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2019;41(2):488–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00809-3>
48. Kyuregyan KK, Kichatova VS, Karlsen AA, Isaeva O V., Solonin SA, Petkov S, et al. Factors influencing the prevalence of resistance-associated substitutions in NS5A protein in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Biomedicines*. 2020;8(4):1–20.
49. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;151(1):70–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.003>
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. OFÍCIO N° 3212/2019/MS Atualização das recomendações do uso de ribavirina para o tratamento da hepatite C no SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
51. Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of Prescription Drug–Related Morbidity and Mortality. *Ann Pharmacother*. 2018;52(9):829–37.
52. Schoenherr MR, Santos LA dos, Remor E, Campanha AM. Pharmaceutical care and evaluation of adherence to antiretroviral therapy in people living with HIV/AIDS. *brazilian journal of pharmaceutical sciences*. 2019;
53. Serper M, Evon DM, Stewart PW, Lok AS, Amador J, Reeve BB, et al. Medication Non-adherence in a Prospective, Multi-center Cohort Treated with Hepatitis C Direct-Acting Antivirals. *J Gen Intern Med*. 2020;35(4):1011–20.
54. Brooks KM, Castillo-Mancilla JR, Morrow M, Mawhinney S, Rowan SE, Wyles D, et al. Adherence to direct-acting antiviral therapy in people actively using drugs and alcohol: The INCLUD study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(1):1–9.
55. Ioannou GN, Feld JJ. What Are the Benefits of a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection? *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(2):446-460.e2. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.033>



## ANEXOS

## ANEXO A

<b>1. NOME COMPLETO DO PACIENTE:</b>					
<b>2. DATA:</b>					
<b>3. ENDEREÇO:</b>					
<b>4. FONE:</b>	( )	<b>5. CELULAR:</b>		( )	
<b>6. SEXO:</b>	0 – masculino	1 – feminino.		<b>7. IDADE:</b>	
<b>7. OCUPAÇÃO</b> (observar se está desempregado):					
<b>8. ESCOLARIDADE:</b>					
<b>9. ESTADO CIVIL:</b> 0 – solteiro 1 – casado 2 – viúvo 3 – divorciado 4 – união estável.					
<b>10. VOCÊ CONHECE SOBRE A HEPATITE C?</b>				0 – não	1 – sim.
<b>11. TEM MEDO/RECEIO DE INICIAR O TRATAMENTO?</b>				0 – não	1 – sim.
SABE DIZER QUAIS AS CONSEQUÊNCIAS?					
<b>12. HÁ QUANTO DESCOBRIU A DOENÇA?</b>		0 – Menos de 1 ano		1 – 1 a 2 anos	
2 – 2 a 4 anos		3 – 4 a 6 anos		4 – 6 a 10 anos	
				5 – + 10 anos	
<b>15. VOCÊ JÁ PASSOU POR ALGUMA CIRURGIA? 16. QUAL?</b>					
<b>16. TRANSFUSÃO DE SANGUE:</b> 0 – não 1 – sim.					
<b>17. MEDICAMENTOS EM USO / DROGAS LÍCITAS E/OU ILÍCITAS</b>					
0 – não 1 – sim. 2- já utilizou 3- em uso					
1. DROGAS INJETÁVEIS? QUAL?					
2. DROGAS INALADAS? QUAL?					
3. ÁLCOOL?					
<b>MEDICAMENTOS PRESCRITOS</b>					
⇒ Checar interação					
<b>MEDICAMENTOS NÃO PRESCRITOS</b>					
Orientar a não utilização de medicamentos sem prescrição médica, chás, ervas, garrafadas					
<b>HISTÓRICO DE DOENÇAS E TRATAMENTOS</b>					
<b>Problema de saúde</b>					
<b>Situação atual</b>	0 – Trat. encerrado	1 – Trat. abandonado	2 – Trat. não-iniciado	3 – Sob trat.	4 – N/A.
16. Diabetes					
17. Hipertensão					
18. Obesidade					
19. Câncer					
21. Alcoolismo					
22. Depressão					
23. Insônia					
24. Úlcera					
25. Gastrite					

26. Enxaqueca					
27. Problemas de coluna 30. de que tipo?					
28. Problemas Reumáticos					
29. SIDA					
30. Epilepsia					
31. Osteoporose					
32. Tabagismo					
33. Outros (especificar):					

Legenda: **N/A.** – Não se aplica; **Trat.** – Tratamento; **SIDA** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

<b>34. IMUNIZAÇÃO</b>		
Realizou vacina contra a Hepatite A?	0 – não	1 – sim
Realizou vacina contra a Hepatite B?	0 – não	1 – sim
⇒ <i>Necessário encaminhar ao enfermeiro</i>		
<b>35. INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA</b>		
<b>DATA</b>	<b>DESCREVER</b>	
<b>36. ENCAMINHAMENTO</b>		
<b>DATA</b>	<b>DESCREVER</b>	
RETORNO 1		
<b>DATA:</b>		
<b>REAÇÕES ADVERSAS:</b>		
RETORNO 2		
<b>DATA:</b>		
<b>REAÇÕES ADVERSAS:</b>		
RETORNO 3		
<b>DATA:</b>		
<b>REAÇÕES ADVERSAS:</b>		
<b>DATA INÍCIO TRATAMENTO</b>	<b>QUANTIDADE COMPRIMIDOS PROVISIONADAS ATÉ O RETORNO/ QUANTIDADE DE COMPRIMIDOS TOMADOS</b>	<b>PDC (%) (proportion of days covered)</b>

Ex: paciente esqueceu de tomar os medicamentos por 2 dias = 82 dias "cobertos"

$$PDC = 82/84 * 100$$

$$PDC = 97,6\%$$

## ANEXO B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar como voluntário (o) da pesquisa intitulada “A IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA A PACIENTES EM TRATAMENTO CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE C”, desenvolvida por Karem Aline Pegoraro, orientada pela Prof. Dra Angela Maria Campanha, e que faz parte do curso de Mestrado Profissional em Assistência Farmacêutica, da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

Esta pesquisa possui o objetivo de inserir um protocolo de acompanhamento farmacêutico no atendimento ao paciente, de modo a contribuir positivamente na realização do tratamento prescrito pelo médico.

Sua participação se daria através da resposta a um questionário e entrevistas individualizadas, no ambiente de consultório, preservando seu sigilo e privacidade.

Informamos que poderão ocorrer os riscos/desconfortos a seguir: disponibilidade de tempo para responder as perguntas e a participar das orientações sobre o estudo, sentir-se incomodado com alguma questão do questionário.

Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo para você.

Pedimos autorização para utilizar as informações declaradas por você e constantes em seu prontuário. Garantimos o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Não serão publicados nenhum nome, iniciais do nome ou qualquer outra informação que porventura permitam algum tipo de identificação. Não serão feitas gravações de áudio, vídeo ou fotos. Para garantir o sigilo de seus dados, seu nome será codificado e o acesso dos pesquisadores ao banco de dados se dará com senha de acesso.

Os benefícios esperados são: melhora da compreensão sobre a doença, entender sobre a condução do tratamento, sobre os medicamentos a serem utilizados e os possíveis efeitos adversos da terapia.

A assistência é fornecida antes, durante e após o término do tratamento, e conseqüentemente da pesquisa, através da farmacêutica pesquisadora Karem Aline Pegoraro e dos demais farmacêuticos clínicos da Farmácia do Paraná, e da Rede de Atenção no SUS, composta por médicos infectologistas e equipe multidisciplinar, do Centro de Especialidades da região Oeste do Paraná, CISCOPAR.

Sempre que julgar necessário, serão fornecidos esclarecimentos sobre o estudo.

Esta pesquisa é gratuita, ao concordar com os termos, você não terá nenhum custo com a participação. Todo o tratamento, incluindo as consultas médicas e farmacêuticas, bem como os medicamentos e exames serão realizados através do SUS. Caso tenha alguma despesa relacionada à participação na pesquisa, é garantido o direito ao ressarcimento.

Asseguramos também o direito de indenização ao participante da pesquisa em caso de danos decorrentes do estudo.

Caso você tenha mais dúvidas ou necessite maiores esclarecimentos, pode nos contatar endereços abaixo ou procurar o Comitê Ética em Pesquisa da UEM, cujo endereço consta deste documento. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Além da assinatura nos campos específicos pelo pesquisador e por você, solicitamos que sejam rubricadas todas as folhas deste documento. Isto deve ser feito por ambos (pelo pesquisador e por você, como participante ou responsável pelo participante de pesquisa) de tal forma a garantir o acesso ao documento completo.

Eu, \_\_\_\_\_ (nome por extenso do participante de pesquisa) declaro que fui devidamente esclarecido e concordo em participar VOLUNTARIAMENTE da pesquisa realizada pela farmacêutica Karem Aline Pegoraro, sob coordenação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>Angela Maria Campanha.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do participante da pesquisa

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do pesquisador ou do membro da equipe que aplicou o TCLE), declaro cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 da Resolução nº 196/96-IV, do Conselho Nacional de Saúde) e que forneci todas as informações referentes ao projeto de pesquisa supra nominado.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador

Qualquer dúvida com relação à pesquisa poderá ser esclarecida com o pesquisador, conforme o endereço abaixo:

Nome: Karem Aline Pegoraro

Endereço: Rua Santos Dumont, 2770, Centro, Toledo/PR.

Tel: 45 3252 7047. Cel: 45 9 8827 4445 E-mail: karem.pegoraro@sesa.pr.gov.br

Qualquer dúvida com relação aos aspectos éticos da pesquisa poderá ser esclarecida com o Comitê Permanente de Ética em Pesquisa (COPEP) envolvendo Seres Humanos da UEM, no endereço abaixo:

COPEP/UEM

Universidade Estadual de Maringá.

Av. Colombo, 5790. UEM-PPG-sala 4.

CEP 87020-900. Maringá-Pr. Tel: (44) 3261-4444

E-mail: copep@uem.br

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ , de \_\_\_\_\_ de 2019

Nome e assinatura do participante da pesquisa

Nome e assinatura do pesquisador responsável

## ANEXO C

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** A IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA A PACIENTES EM TRATAMENTO CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE C

**Pesquisador:** ANGELA MARIA CAMPANHA

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 15565319.3.0000.0104

**Instituição Proponente:** CCS - Centro de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.794.273

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de projeto de pesquisa proposto por pesquisador vinculado à Universidade Estadual de Maringá.

**Objetivo da Pesquisa:**

Implantar o cuidado farmacêutico a pacientes em tratamento contra o vírus da Hepatite C, para promover uma melhor adesão à terapia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo o pesquisador, “Um dos riscos que o desenvolvimento do projeto pode acarretar aos participantes, é o constrangimento ao responder ao questionário na fase inicial e durante o acompanhamento farmacêutico, o que poderá ser sanado com a saída imediata do participante na pesquisa caso ele assim decidir. As informações obtidas somente serão divulgadas com o consentimento por escrito dos participantes, caso contrário, os dados serão confidenciais. Benefícios: Com a atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite C no Brasil, novos antivirais de ação direta foram disponibilizados para o tratamento desta doença. As novas terapias vigentes apresentam inúmeras vantagens aos tratamentos até então utilizados: terapia oral, curta duração (3 a 6 meses), baixo índice de eventos adversos e taxas de cura (acima de 90%) (ZEUZEM et al., 2014; MIZOKAMI et al, 2015). No entanto, ainda que as novas tecnologias para o tratamento da Hepatite C apresentem inúmeras vantagens sobre as anteriores, o papel do farmacêutico é fundamental, pois é o profissional que tem o último acesso ao paciente Antes do início da terapia. É através do farmacêutico que o paciente torna-se apto a iniciar o tratamento, pois além de receber o medicamento, receberá orientações sobre as possíveis reações adversas, interações medicamentosas, contraindicação, sobre quais medidas devem ser evitadas durante a terapia, quais os próximos passos a serem seguidos e sobre medidas complementares ao tratamento farmacológico. Todas essas ações trazem benefícios aos pacientes auxiliando no cumprimento do tratamento e melhorando a qualidade de vida”.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:** A Hepatite C representa uma das principais causas de transplantes hepáticos e óbitos no mundo. O curso natural da doença, após tornar-se crônica, pode resultar em Cirrose Hepática e Carcinoma Hepatocelular. A prevalência global total do vírus da Hepatite C (HCV) é estimada em 2,5% (177,5 milhões de adultos infectados pelo VHC). No Brasil, estima-se que 1,6% da população possua o vírus, com predomínio do genótipo (Petruzzello et al., 2016). O Brasil está alinhado com as metas mundiais para a erradicação do vírus. Entre as medidas de prevenção e controle, encontram-se o aumento da detecção precoce do vírus em pessoas infectadas e educação em saúde para diminuir as taxas de transmissão do vírus. Além disso, o Sistema Público de Saúde no Brasil têm investido na incorporação de novos medicamentos para o tratamento da doença. Os novos tratamentos contra o vírus da Hepatite C constituem um grande avanço no combate à doença, sendo classificados como Antivirais de Ação Direta (AADs). Em comparação aos tratamentos anteriormente utilizados, os AADs apresentam elevadas taxas de cura, facilidade posológica, baixa intercorrência de efeitos adversos graves e curto período de tratamento. A atuação do farmacêutico no cuidado à pessoa infectada com o vírus pode contribuir para a adesão do paciente à farmacoterapia. O presente estudo pretende implantar o cuidado farmacêutico a

pacientes em tratamento contra o vírus da Hepatite C na Farmácia da 20ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, no período compreendido entre janeiro de 2020 a Maio de 2021. Para a coleta de dados, será utilizado questionário validado. Este projeto tem como objetivo implantar o cuidado farmacêutico de forma sistematizada, de modo a promover uma melhor adesão do paciente à terapia. Trata-se de um estudo prospectivo, quantitativo e qualitativo, que será aplicado na Farmácia do Paraná da 20ª Regional de Saúde que tem implantado na rotina de seus atendimentos o serviço de Consulta Farmacêutica, na cidade de Toledo, Paraná. População alvo: Todos os pacientes que iniciam com um novo medicamento pertencente ao Componente Especializado da Atenção Farmacêutica (CEAF) têm direito a um atendimento individualizado, com horário agendado, realizado pelo Farmacêutico. Os medicamentos para tratamento de Hepatite C pertencem ao Componente Especializado da Atenção Farmacêutica (CEAF), dessa forma, a Consulta Farmacêutica é realizada para a disponibilização destes medicamentos para início de tratamento. Entretanto, atualmente não é realizado Consulta Farmacêutica para o acompanhamento farmacoterapêutico destes indivíduos durante o tratamento, sendo que as dispensações posteriores são realizadas pelo farmacêutico, em guichê de atendimento. Este projeto se propõe a realizar o acompanhamento farmacoterapêutico para 50 pacientes, no período de janeiro 2020 a maio de 2021. Após a autorização dos processos de pacientes aptos a receberem o tratamento para combate ao vírus da Hepatite C, a consulta farmacêutica será agendada através de contato telefônico. A consulta farmacêutica será estruturada de forma a garantir o resgate das principais informações fornecidas pelo paciente para contribuir para a terapia. Na primeira consulta, será definida uma abordagem didática para facilitar a compreensão do paciente e auxiliar no seguimento farmacoterapêutico. Esse material será mostrado ao paciente durante a consulta inicial para que o objetivo do tratamento seja esclarecido. O material será elaborado com figuras e frases curtas, para ilustrar os objetivos do tratamento. Deve ser desenvolvido também, um guia para o farmacêutico que for realizar a consulta de 1º atendimento ao paciente com Hepatite C. O material para o profissional farmacêutico deve conter as principais informações a respeito do medicamento que precisam ser repassadas ao paciente: objetivos do tratamento, reações adversas, cuidados com o uso do medicamento, baseado na melhor evidência científica disponível. Nesta oportunidade, também serão coletados os dados para a definição do perfil epidemiológico dos pacientes atendidos na região da 20ª Regional de Saúde. Utilizando as bases de dados e informações da prática clínica, as possíveis interações entre medicamentos e alimentos serão checadas, de forma a impedir ou minimizar possíveis interferências negativas durante o tratamento. O médico prescritor será contatado através de cartas de encaminhamento caso seja necessário ajustes na terapia prescrita. O farmacêutico realizará intervenção farmacêutica quando necessária, quando estiver dentro de suas responsabilidades. Um novo fluxo será implantando na farmácia, de forma a agendar o retorno do paciente em consultório farmacêutico, para que seja verificada a adesão do tratamento e a ocorrência de efeitos adversos decorrentes do uso de AADs. Variáveis a serem estudadas Sociodemográficas: O conhecimento sobre a condição sociodemográficos pode direcionar o serviço de saúde na definição de metas e estratégias para alcançar o sucesso da terapia. Serão considerados os seguintes fatores: Idade, sexo, etnia, escolaridade, ocupação, situação familiar e plano de saúde. – Variáveis Clínicas: Carga viral, genótipo do vírus, grau de comprometimento hepático, presença de cirrose, tempo de tratamento, realização de tratamento anterior e tempo de diagnóstico. O arsenal terapêutico definido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de Hepatite C e Coinfecções - PCDT (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018c) será investigado. Critério de Inclusão: Pacientes usuários de antiretrovirais para tratamento de Hepatite C. Critério de Exclusão: Pacientes não usuários de antiretrovirais para tratamento de Hepatite C.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:** Apresenta itens obrigatórios para projetos de pesquisa contidos na Norma operacional 001/2013-CNS dentro das normativas vigentes, sendo eles: folha de rosto, cronograma, orçamento detalhado, autorização para realização da pesquisa em todas as instâncias pertinentes, questionário estruturado contendo 91 questões. Apresenta TCLE fora das normativas vigentes.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** O Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá é de parecer favorável à aprovação do protocolo de pesquisa apresentado.

**Considerações Finais a critério do CEP:** Face ao exposto e considerando a normativa ética vigente, este Comitê se manifesta pela aprovação do protocolo de pesquisa em tela. Alerta-se a respeito da necessidade de apresentação de relatório final no prazo de 30 dias após o término do projeto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1322961.pdf	12/12/2019 14:35:02		Aceito
Outros	RESPOSTA.doc	12/12/2019 14:34:10	KAREM ALINE PEGORARO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	27/11/2019 14:55:44	KAREM ALINE PEGORARO	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RESPOSTAS.doc	27/11/2019 14:49:50	KAREM ALINE PEGORARO	Aceito
Outros	COPEP_Respostas_2019_14_out.pdf	14/10/2019 09:14:59	ANGELA MARIA CAMPANHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AssistenciaFarmaceuticaHepatiteC_02_out_2019.pdf	02/10/2019 11:11:15	ANGELA MARIA CAMPANHA	Aceito
Declaração de	AutorizacaoHepatiteC.pdf	07/05/2019	ANGELA MARIA	Aceito
Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoHepatiteC.pdf	10:48:14	CAMPANHA	Aceito
Brochura Pesquisa	Questionario.pdf	27/03/2019 16:34:23	ANGELA MARIA CAMPANHA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto2019.PDF	27/03/2019 16:20:08	ANGELA MARIA CAMPANHA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MARINGA, 06 de Janeiro de 2020.

**Assinado por:  
Ricardo Cesar Gardiolo  
(Coordenador (a))**

## ANEXO D



Curitiba, 29 de outubro de 2018

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
AVC KAREM ALINE PEGORARO

Declaro que o Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná tomou ciência do projeto de pesquisa intitulado "A IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA A PACIENTES EM TRATAMENTO CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE C", sob responsabilidade da servidora Karem Aline Pegoraro, e concorda com a sua realização.

A pesquisadora deverá se comprometer com a manutenção de sigilo e confidencialidade dos dados a que tiver acesso.

A execução do projeto fica condicionada a aprovação prévia em Comitê de Ética em Pesquisa.

Atenciosamente,

---

Deise Pontaroli

Chefe do Departamento de Assistência Farmacêutica  
Secretaria de Estado da Saúde do Paraná