

# Avaliação do processo de dispensação de medicamentos aos portadores de hepatite C crônica em farmácias de componentes especializados da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em 2010\*

doi: 10.5123/S1679-49742014000400012

## Evaluation of medication dispensation to patients with chronic hepatitis C in São Paulo State Health Department specialized unit pharmacies, Brazil, in 2010

**Sônia Isoyama Venâncio**

Instituto de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil

**Ana Aparecida Sanches Bersusa**

Instituto de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil

**Patrícia Nieri Martins**

Instituto de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil

**Gerusa Figueiredo**

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil

**Alda Awakamatsu**

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil

**Venâncio Avancini Ferreira Alves**

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil

### Resumo

**Objetivo:** avaliar a dispensação dos medicamentos para o tratamento da hepatite viral C crônica verificando sua adequação às recomendações do Ministério da Saúde e estimar gastos com a dispensação inadequada dos medicamentos. **Métodos:** estudo transversal descritivo sobre 643 prontuários de pacientes portadores de hepatite viral C crônica cadastrados em 2010, em quatro farmácias do Sistema de Dispensação de Medicamentos Excepcionais da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP). **Resultados:** foram identificadas diferenças expressivas entre as farmácias, em relação ao processo de dispensação dos medicamentos; com base nos laudos das biópsias, estimou-se que 64,5% dos pacientes teriam indicação de tratamento e que R\$1.096.132,32 foram despendidos com o tratamento de pacientes em não conformidade com as diretrizes terapêuticas. **Conclusão:** faz-se necessária uma padronização mais rigorosa nos procedimentos de dispensação de medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica na rede pública da SES/SP.

**Palavras-chave:** Hepatite C; Hepatite C Crônica; Avaliação em Saúde; Assistência Farmacêutica; Epidemiologia Descritiva.

### Abstract

**Objective:** to assess whether the medication dispensing procedures for chronic viral hepatitis C treatment follow Ministry of Health guidelines and to estimate possible costs of inadequate procedures. **Methods:** this was a descriptive cross-sectional study of 643 medical records of patients with chronic viral hepatitis C registered in 2010 with four São Paulo State Health Department (SES/SP) Exceptional Drug Dispensing System pharmacies. **Results:** relevant discrepancies regarding medication dispensing procedures were detected. Based on the histopathology reports it was estimated that only 64.5% of assessed patients actually met the guideline criteria for treatment and therefore R\$ 1,096,132.32 was spent in nonconformity with the guidelines. **Conclusion:** a more rigorous standardization of procedures for dispensing medication for the treatment of chronic hepatitis C in SES/SP Public Health Services must be implemented.

**Key words:** Hepatitis C; Hepatitis C, Chronic; Health Evaluation; Pharmaceutical Services; Epidemiology, Descriptive.

\* Estudo financiado com recursos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), no âmbito do Programa de Pesquisas para o Sistema Único de Saúde (PPSUS) 2009-2010: Processo nº 2009/53131-0.

### Endereço para correspondência:

**Sônia Isoyama Venâncio** – Rua Santo Antônio, nº 590, Bela Vista, São Paulo-SP, Brasil. CEP: 01314-000  
E-mail: soniav@isaude.sp.gov.br

## Introdução

Estima-se que a hepatite viral do tipo C tenha uma prevalência de 3% na população mundial, o que representa cerca de 170 milhões de pessoas com infecção crônica e sob risco de desenvolver as complicações da doença.<sup>1</sup>

No Brasil, estudo de corte transversal realizado entre 2005 e 2009 em todas as capitais brasileiras, com amostra aleatória e por conglomerados, encontrou prevalência ponderada global de anticorpos contra o vírus da hepatite C de 1,38% (IC<sub>95%</sub>: 1,12%-1,64%), com taxas crescentes em função da idade.<sup>2</sup>

A hepatite C é um grave problema de Saúde Pública devido às altas porcentagens de cronicidade da doença, com potencial evolutivo para cirrose e, eventualmente, para carcinoma hepatocelular. Por sua magnitude, diversidade virológica (há seis principais genótipos e mais de 50 subtipos), formas de transmissão, evolução clínica e complexidade diagnóstica e terapêutica, é uma doença que demanda políticas específicas no campo da Saúde Pública por parte dos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>1</sup>

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Estado da Saúde, com a implementação dos programas de hepatites, vêm desenvolvendo diversas ações no campo da prevenção, controle, diagnóstico e tratamento das hepatites virais.<sup>3</sup> O diagnóstico e o tratamento das hepatites virais revestem-se de especial importância em função do passivo de portadores crônicos oriundos de décadas passadas, antes da disponibilização comercial de testes sorológicos e da instituição de triagem para essa infecção em bancos de sangue.

*O diagnóstico e o tratamento das hepatites virais revestem-se de especial importância em função do passivo de portadores crônicos oriundos de décadas passadas.*

O tratamento da hepatite C crônica tem como objetivos eliminar a infecção e deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. A diminuição da atividade inflamatória pode, ainda, reduzir o risco de evolução para cirrose e para carcinoma hepatocelular, havendo também melhora na qualidade de vida dos pacientes.<sup>4</sup>

No âmbito do SUS, a dispensação de medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica é regulamentada pela publicação de Portarias Ministeriais desde 2000. A normatização vigente no período do estudo foi a Portaria SVS/MS nº 34, de 28 de setembro de 2007, que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral C.<sup>5</sup> Segundo esse Protocolo, são critérios para a indicação do tratamento:

- a) ter portador do vírus da hepatite C (VHC), confirmado pela detecção do ácido ribonucleico (RNA-VHC) por biologia molecular (qualitativo);
- b) ter realizado nos últimos 24 meses biópsia hepática em que se tenham evidenciado as seguintes características,
  - b1) atividade necroinflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir, escala com pontuação que classifica o grau de inflamação e fibrose em uma biópsia hepática) ou atividade periportal/perisseptal grau 2 ou maior, pela normatização conjunta das Sociedades Brasileiras de Patologia (SBP) e de Hepatologia (SBH), e/ou
  - b2) presença de fibrose moderada a intensa (maior ou igual a F2, pela classificação Metavir ou pela normatização SBP+SBH);
- c) ter entre 12 e 70 anos de idade; e
- d) ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm<sup>3</sup> e de neutrófilos acima de 1.500/mm<sup>3</sup>.

No Brasil, estão disponíveis os medicamentos alfainterferona 2a e 2b, peguinterferona 2a e 2b e ribavirina, a qual deve sempre estar associada à alfainterferona ou à peguinterferona.<sup>5</sup> Em relação à utilização da peguinterferona, propõe-se que os pacientes sejam portadores do vírus da hepatite C do genótipo 1 e tenham contagem de plaquetas acima de 75.000/mm<sup>3</sup>. No estado de São Paulo (SP), além das orientações que constam no protocolo do Ministério da Saúde, acrescentou-se a possibilidade de utilização da peguinterferona no genótipo 3 em paciente que apresente alterações histológicas características de cirrose hepática (F4).<sup>6</sup>

O diagnóstico e a classificação adequados dos casos de hepatite C crônica são fundamentais para a tomada de decisão quanto à prescrição e dispensação dos medicamentos, haja vista o tratamento ter atingido os objetivos propostos em menos da metade dos pacientes portadores do genótipo 1, mesmo com a associação da peguinterferona com ribavirina. Além da eficácia

terapêutica relativamente baixa, os medicamentos disponíveis causam eventos adversos importantes e devem ser ministrados por tempo prolongado, exigindo monitoramento constante. Deve-se considerar também o alto custo do processo terapêutico, que onera não apenas os indivíduos acometidos mas toda a sociedade, já que em nosso país, a distribuição dos medicamentos está a cargo do SUS.<sup>7</sup>

O presente estudo teve como objetivo avaliar o processo de dispensação dos medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica no âmbito da SES/SP, a fim de verificar o cumprimento das recomendações do Protocolo Clínico do Ministério da Saúde<sup>5</sup> e da Norma Técnica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo,<sup>6</sup> e estimar os gastos com dispensação inadequada desses medicamentos.

## Métodos

Realizou-se um estudo transversal descritivo para avaliar o cumprimento das diretrizes para o tratamento da hepatite C crônica propostas pelo Ministério da Saúde<sup>5</sup> e pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – SES/SP –,<sup>6</sup> por meio de levantamento de dados de prontuários de pacientes cadastrados no Sistema de Medicamentos Excepcionais (MEDEX) da SES/SP. Foram incluídos, em uma amostra intencional, todos os pacientes portadores de hepatite viral C crônica [segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª Revisão (CID-10): código B18.2] que iniciaram o tratamento com alfainterferona ou peguinterferona no período de janeiro a outubro de 2010.

Foram pesquisadas quatro entre onze farmácias de componentes especializados no município de São Paulo-SP, aqui denominadas FA, FB, FC, FD, que concentravam cerca de 20% dos tratamentos no estado. Em relação à caracterização das farmácias, a FA era de gestão própria da SES/SP, a FB e a FC eram geridas por uma organização social de saúde (OSS) e a FD fazia parte de um complexo hospitalar universitário.

A primeira etapa da pesquisa consistiu na visita às quatro farmácias para realização da coleta de dados referentes ao fluxo de atendimento dos pacientes nos locais, bem como aos diferentes procedimentos adotados na dispensação dos medicamentos.

Na segunda etapa, verificou-se a presença de informações nos prontuários que, segundo o Protocolo

Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral C do Ministério da Saúde,<sup>5</sup> devem subsidiar a indicação/dispensação dos medicamentos:

- a) exame de biologia molecular para detecção do vírus da hepatite C;
- b) biópsia hepática realizada nos últimos 24 meses;
- c) hemograma com contagem de plaquetas; e
- d) identificação da idade, sexo e procedência do paciente.

O instrumento utilizado para a coleta das informações foi pré-testado em uma amostra de 20 prontuários, cinco casos por cada farmácia. A coleta de dados foi realizada entre dezembro de 2010 e maio de 2011, por profissionais treinados para essa tarefa e supervisionados por um pesquisador da equipe.

A terceira etapa consistiu na análise da procedência do laudo das biópsias disponíveis nos prontuários, método de classificação utilizado (SBP+SBH, Metavir ou ISHAK) e qualidade dos fragmentos. Três características dos fragmentos hepáticos foram analisadas como indicadores de qualidade do espécime: o tamanho, o formato e o número de espaços-porta, considerando-se  $<10$  e  $\geq 10$  como limite de adequação da representatividade. Além disso, analisou-se a distribuição dos casos conforme o estadiamento das lesões (“grau de fibrose”) e atividade necroinflamatória periportal, portal e parenquimatosa, utilizando-se a classificação da normatização conjunta SBP+SBH, a fim de verificar o cumprimento dos critérios definidos no protocolo<sup>5</sup> indicativo do tratamento.

A quarta etapa buscou estimar os gastos com a dispensação dos medicamentos nos casos em que, após a análise do laudo do exame anátomo-patológico do tecido hepático, não havia ficado evidente a indicação para o tratamento, reservado aos portadores de hepatite C crônica com alterações estruturais (“grau de fibrose”  $\geq 2$ ).

Sabe-se que algumas manifestações extra-hepáticas, como a crioglobulinemia e a glomerulonefrite, podem melhorar com interferon, embora não haja uma casuística que demonstre a frequência desses achados em pacientes com hepatite C em sua forma leve.<sup>8</sup> Assim, a estimativa levou em consideração:

- 1) Duração do tratamento em função do genótipo  
Para o genótipo tipo 1, duração de 48 semanas, e para os genótipos 2 e 3, duração de 24 semanas;<sup>6</sup>
- 2) Número de ampolas necessárias para o tratamento completo

Estimou-se, em média, a dispensação de uma ampola de alfainterferona 2a ou 2b, peguinterferona 2a ou 2b por semana;

### 3) Custo da ampola

Considerou-se o custo médio de R\$ 341,24 para a ampola de cada medicamento, com base em informações fornecidas pela Coordenadoria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde (CCTIES/SES/SP) referentes ao ano de 2010. Para a peguinterferona 2b, que possui três apresentações distintas, optou-se pelo preço intermediário de R\$ 380,04 para a ampola de 148mcg/0,7mL.

As informações sobre a dispensação dos medicamentos e laudos das biópsias foram digitadas no programa EpiData; e em planilhas, no *Microsoft Office Excel 2010*®. A avaliação descritiva dos dados foi realizada por distribuições de frequência e medidas de tendência central, utilizando-se o programa *SPSS for Windows 13*®.

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 17 de novembro de 2010: Protocolo nº 316/10.

## Resultados

Verificou-se que eram solicitados aos pacientes diferentes exames para o fornecimento dos medicamentos, sendo que a farmácia D – FD – fazia a dispensação somente com base na prescrição médica. Todas as farmácias contavam com a presença de um médico regulador, cuja função era analisar os exames dos pacientes para autorizar a dispensação dos medicamentos prescritos. A FD apresentou duas características distintas das demais: não possuía prontuário dos pacientes e realizava o cadastro dos pacientes em sistema informatizado próprio, não utilizando o sistema MEDEX da SES/SP.

Na etapa de consultas aos prontuários, foram coletadas informações de 643 pacientes, dos quais 37,6% eram da FB, 22,1% da FC, 22,4% da FA e 17,9% da FD. Do total de prontuários, 93,6% dos pacientes eram procedentes do município de São Paulo, 4,7% da Grande São Paulo e apenas 1,7% de outros municípios do estado. As idades variaram entre 11 e 75 anos, com mediana de 52 anos, e 51,8% eram homens.

Na amostra analisada, as informações sobre os medicamentos recebidos estavam disponíveis para 619

dos 643 pacientes incluídos no estudo (96,3%). Em relação ao tipo de alfainterferona, 5,0% dos pacientes recebiam alfainterferona 2b, 1,5% alfainterferona 2a, 51,2% peguinterferona 2a e 42,3% peguinterferona 2b; 98% dos pacientes também recebiam a ribavirina, em associação com a alfainterferona ou a peguinterferona.

Entre os 643 pacientes que estavam recebendo o tratamento, a cópia da pesquisa de RNA-VHC estava disponível para pouco mais da metade deles (53,8%). Em 11,8% desses pacientes, havia anotação no prontuário fazendo referência à realização do exame; e em 34,4% dos casos, não havia informação disponível sobre a realização do exame.

Analisando-se o conjunto dos pacientes, o laudo da biópsia hepática estava disponível para 414 (64,4%). Em 16,2% deles, fazia-se referência a não realização do exame; e em 19,2%, essa informação não estava disponível. Vale ressaltar que havia anotação sobre a justificativa clínica da não realização da biópsia hepática para apenas dois pacientes, por motivo de cirrose hepática. Os resultados do hemograma com contagem de plaquetas estavam disponíveis em 89,7% dos prontuários analisados.

O exame de genotipagem foi apresentado por 68% (N=437) dos pacientes, classificados da seguinte forma: 68,1% do tipo 1; 6,2% do tipo 2; e 25,7% do tipo 3. Entre os 297 pacientes portadores do vírus com genótipo 1, apenas 6 não recebiam peguinterferona (2%). Por sua vez, 78% dos pacientes com genótipo 2 recebiam peguinterferona. Em relação ao genótipo 3, 86,6% dos pacientes recebiam peguinterferona e somente 4 apresentaram grau de fibrose 4, indicando 83% em desacordo com os protocolos do Ministério da Saúde e da SES/SP.<sup>5,6</sup>

Os laudos das biópsias estavam disponíveis para 385 pacientes. Em 18 casos, as informações incompletas inviabilizaram a classificação do exame anatomopatológico, sendo avaliados os dados de 367 pacientes, ou 57% da amostra inicial do estudo.

Os hospitais universitários foram responsáveis pela realização de maior número de exames anatomopatológicos (55,0%), sendo 32,3% vinculados à FD e 22,2% à FA. De outra parte, especialmente no que tange à FB e à FC, chamou a atenção o envolvimento de um grande número de laboratórios na realização desses exames, somando um total de 55 diferentes serviços – e a decorrente heterogeneidade de proce-

dimentos, de nomenclatura adotada e de informação disponibilizada. No tocante ao tamanho das amostras, houve ausência de informação em 4,9% dos laudos. O tamanho médio dos fragmentos foi de 2,1 cm, variando entre 0,2 e 3,2 cm. Sobre o conjunto dos laudos, observou-se: 10,3% das amostras tinham comprimento inferior a 1 cm, o que é considerado inadequado; 30,1% estavam entre 1 e 1,4 cm, considerada uma faixa limítrofe de adequação; e finalmente, 42,4% tinham entre 1,5 e 1,9 cm e 17,2% tamanho maior ou igual a 2 cm, dimensões consideradas adequadas. A informação quanto ao formato do fragmento estava ausente em 14,7% dos laudos e 79% deles eram de tipo filiforme, considerado adequado para a realização do exame anatomopatológico. Houve maior percentual de laudos sem a informação sobre o número de espaços-porta (40%), importante indicador de qualidade da amostra nas biópsias hepáticas. Nos laudos com disponibilidade da informação, esse número variou de 2 a 40, com média de 10,8. A avaliação do número de espaços-porta mostrou que 45,6% dos fragmentos possuíam até 10 espaços-porta e 54,4% apresentaram 10 espaços-porta ou mais.

Os laboratórios responsáveis pelas análises anatomopatológicas adotaram três tipos de classificação para emissão dos laudos: SBP+SBH; Metavir; ou ISHAK. Atendendo às diretrizes estaduais e nacionais,<sup>5,6,9</sup> a quase totalidade dos laboratórios adotou a normatização conjunta SBP+SBH (97,3%), isoladamente ou em conjunto com as demais classificações. Maior homogeneidade foi identificada entre os laudos da farmácia FD, com a quase totalidade dos exames realizada por laboratório do próprio serviço universitário onde o paciente foi atendido. Os resultados da avaliação das classificações das biópsias encontram-se na Figura 1.

Em relação ao estadiamento (“grau de fibrose”), verificou-se que 68% dos pacientes apresentavam laudos com graus de alterações arquiteturais  $\geq$ F2, sendo que 15% já atingiam grau compatível com cirrose hepática. A informação não estava disponível em 2% dos laudos analisados.

A atividade necroinflamatória periportal foi igual ou superior a 2 pela classificação SBP+SBH em 89% dos pacientes (A2) e a densidade da inflamação portal foi igual ou superior a 2 em 92% dos pacientes, não havendo tal informação em 3% dos laudos. As lesões necroinflamatórias no parênquima hepático estavam

descritas em 93% dos laudos e mostraram-se em grau igual ou superior a 2 em 89% dos laudos.

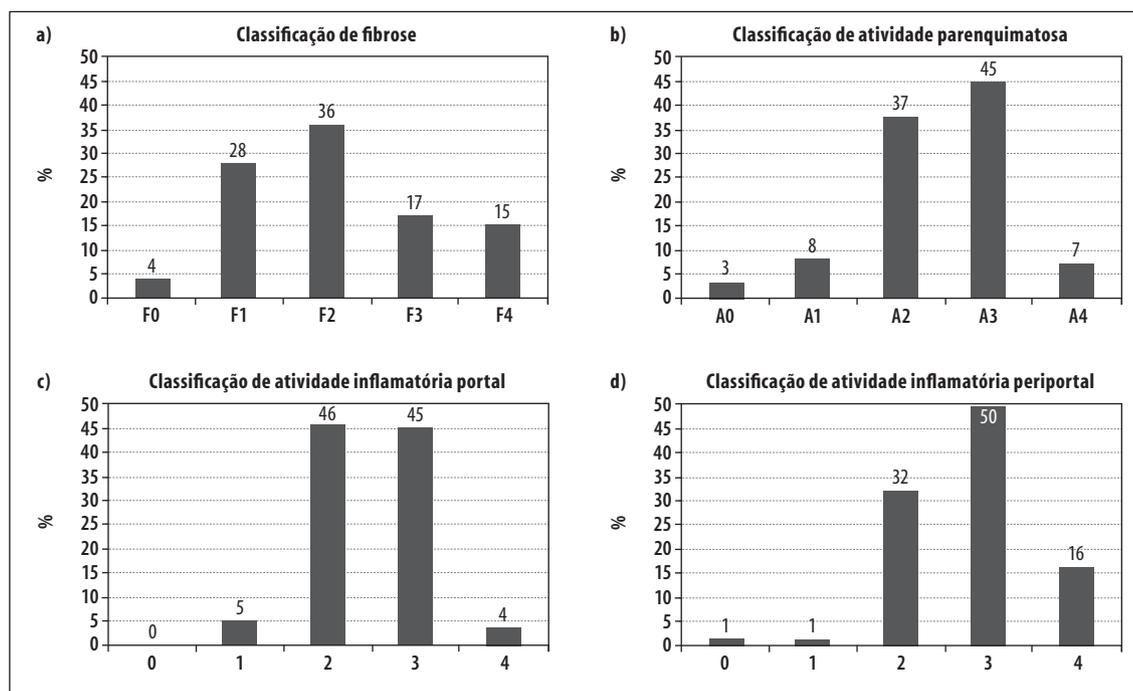
Por fim, realizou-se a análise do percentual de pacientes que, segundo as diretrizes do Ministério da Saúde,<sup>6</sup> teriam indicação de tratamento de acordo com a classificação da análise histopatológica do tecido hepático e deveriam indicar atividade necroinflamatória de moderada a intensa: maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade periportal/perisseptal grau 2 ou maior pela normatização SBP+SBH e/ou presença de alteração arquitetural maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou SBP+SBH.

Considerando-se as alterações arquiteturais (“grau de fibrose”) de forma isolada, 68% dos pacientes teriam indicação de tratamento e, tendo como parâmetro somente a atividade necroinflamatória periportal, a indicação de tratamento atingiria 89%. Quando os dois parâmetros foram observados conjuntamente (classificação A2F2), 64,5% dos pacientes teriam indicação de tratamento. Avaliou-se também a proporção de pacientes que tiveram a classificação A2F1 (SBP+SBH), em função de atualização das diretrizes do Ministério da Saúde em 2013.<sup>9</sup> Segundo essas diretrizes, 87,2% dos pacientes teriam indicação de tratamento.

As informações colhidas e organizadas pelo presente estudo permitiram fazer o cálculo dos gastos com a dispensação de medicamentos para pacientes que não se enquadravam nos protocolos norteadores do tratamento de hepatite C vigentes: foram 127 pacientes (35% dos casos) não classificados como  $\geq$ A2F2 nas atividades inflamatórias e na avaliação do dano arquitetural (“grau de fibrose”).

Quanto ao exame de genotipagem do vírus da hepatite C, dos 127 pacientes que não preenchiam os critérios para o tratamento de acordo com a classificação do laudo anatomopatológico, 44 não possuíam a informação sobre esse exame, motivo porque estes foram excluídos do cálculo, haja vista a impossibilidade de estimar os valores do tratamento de acordo com o tipo de interferon que viesse a ser indicado.

Em relação ao gasto, estimou-se que R\$ 1.096.132,32 (um milhão, noventa e seis mil, cento e trinta e dois reais e trinta e dois centavos) foram despendidos com o tratamento dos pacientes – em não conformidade com as diretrizes terapêuticas –, sendo esse valor (estimado) referente apenas à aquisição do interferon (Tabela 1).



**Figura 1 – Distribuição dos pacientes em tratamento de hepatite C crônica de acordo com os critérios de fibrose (a), atividade parenquimatosa (b), atividade inflamatória portal (c) e periportal (d), em quatro farmácias do Sistema de Dispensação de Medicamentos Excepcionais da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2010**

**Tabela 1 – Estimativas de gastos desnecessários com o tratamento de pacientes com hepatite C crônica não classificados como  $\geq$ A2F2,<sup>a</sup> em quatro farmácias do Sistema de Dispensação de Medicamentos Excepcionais da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2010**

Genótipo	Medicamento	Pacientes (Nº)	Ampolas (Nº)	Preço unitário (R\$)	Total (R\$)
1	Interferon convencional	2	48	20,07	1.926,72
	Interferon peguilado 2a	30	48	341,24	491.385,60
	Interferon peguilado 2b	22	48	380,04	401.322,24
2	Interferon convencional	3	24	20,07	1.445,04
	Interferon peguilado 2a	3	24	341,24	24.569,28
	Interferon peguilado 2b	2	24	380,04	18.241,92
3	Interferon convencional	3	24	20,07	1.445,04
	Interferon peguilado 2a	9	24	341,24	73.707,84
	Interferon peguilado 2b	9	24	380,04	82.088,64
<b>Total</b>		<b>83</b>	<b>288</b>	<b>2.224,05</b>	<b>1.096.132,32</b>

a) A2F2: atividade necroinflamatória de moderada a grave

## Discussão

O presente estudo teve como principais resultados a identificação de (i) diferenças expressivas no processo de dispensação dos medicamentos para hepatite C crônica entre as farmácias, (ii) situações de dispensação dos medicamentos mesmo sem documentação dos resultados de exames fundamentais para sua indicação e (iii) pacientes em tratamento antiviral cujos achados anatomopatológicos não se adequam às recomendações do Ministério da Saúde.

As diferenças entre as farmácias, em relação aos exames solicitados para a dispensação dos medicamentos, poderiam ser explicadas, ao menos em parte, pela utilização das diretrizes de 2002<sup>9</sup> e não das diretrizes de 2007,<sup>5</sup> estas adotadas como referência para o presente estudo. Em publicação de 2003, que avaliou o tratamento de pacientes portadores de hepatite C crônica atendidos pela Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul<sup>10</sup> com base nas diretrizes terapêuticas de 2002, seus autores descreveram protocolo de inclusão dos pacientes semelhante ao das farmácias B e C deste estudo. Esse achado sugere a necessidade de atualização mais frequente da padronização dos procedimentos adotados pelas farmácias de componentes especializados da SES/SP. Tal fato reveste-se de maior importância, quando se observa a celeridade com que se desenvolvem os ensaios clínicos das novas classes de agentes antivirais para o tratamento da hepatite C. A propósito, nos últimos meses, tem sido revista a conduta terapêutica em relação a alguns inibidores de proteases disponíveis no mercado.<sup>11-13</sup>

Quanto à apresentação dos exames para o início do tratamento da hepatite C crônica, os dados mostram a necessidade de aperfeiçoamento dos fluxos, desde que respeitadas as orientações constantes das diretrizes do Ministério da Saúde<sup>5</sup> e da SES/SP.<sup>6</sup> A simples constatação de contingente de biópsias muito menor que o exigido já demonstra importante inconformidade com os critérios vigentes para dispensação dos antivirais.

Em relação à genotipagem do vírus da hepatite C, os achados desse estudo são semelhantes às casuísticas prévias.<sup>14,15</sup> Atendendo ao proposto nas principais normatizações, grande parte dos portadores de genótipo 1 do vírus recebia peguinterferona, cujo genótipo apresenta menores taxas de resposta virológica sustentada (RVS) (não detecção do vírus após um ciclo de tratamento completo e após mais seis meses),

mesmo quando em tratamento com peguinterferona 2a e 2b.<sup>16</sup> Contudo, um contingente expressivo de pacientes com indicação de alfainterferona (genótipos 2 e 3) recebia peguinterferona, em desacordo com as diretrizes terapêuticas de 2007 do Ministério da Saúde. Apesar de diversas diretrizes internacionais utilizarem peguinterferona para todos os genótipos, em função de maior comodidade posológica (uma aplicação semanal em vez de três), o Brasil é autossuficiente na produção da alfainterferona – não de peguinterferona –,<sup>17</sup> o que tem justificado seu uso nos casos em que a RVS é semelhante, independentemente do uso de uma ou outra formulação.

Quanto à análise dos laudos anatomopatológicos, o primeiro dado a merecer destaque é a falta desses exames em número expressivo de casos, impedindo a constatação da existência de lesões caracterizáveis como hepatite crônica. Os exames sorológico e virológico são confiáveis indicadores da presença de infecção, não necessariamente de lesão. Também foi considerada importante a constatação de que um grande número de serviços esteve envolvido na realização dos exames sem o informe de qualquer critério de acreditação ou treinamento específico, aspectos que podem explicar boa parcela da heterogeneidade dos informes disponíveis nos laudos. A ausência de informação sobre vários indicadores de qualidade das amostras é preocupante porque, há mais de duas décadas, publicações nacionais e internacionais insistem nesses importantes pré-requisitos para o aprimoramento do diagnóstico, do estadiamento e da escolha terapêutica nos casos de hepatites crônicas.<sup>18-20</sup> Da mesma forma, outros autores identificaram, em seu estudo,<sup>21</sup> pacientes com laudos de biópsias hepáticas provenientes de diversos laboratórios, apontando que as diferentes características desses laboratórios e a não uniformização dos laudos são condições capazes de afetar diretamente a prescrição médica inicial. Na última década, o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais do Ministério da Saúde (PNHV/SVS/MS) empenhou-se na promoção de numerosos cursos, simpósios e demais ações de ensino continuado, viabilizando a confecção e distribuição do Atlas de Patologia Hepática.<sup>22</sup> Esse Atlas poderá incluir padronizações ainda mais detalhadas, em suas próximas edições, viabilizando a superação de várias inconsistências presentes nos relatórios anatomopatológicos, detectadas neste estudo.

Segundo a análise dos laudos anatomopatológicos, um dos principais achados diz respeito à identificação de pacientes sob tratamento embora desprovidos de plena documentação da indicação terapêutica. O tratamento de pacientes com alterações arquiteturas menores (F1) não está previsto na maioria dos protocolos internacionais: estudos de história natural mostram que muitos desses casos, normalmente oligo/assintomáticos, não evoluem ou evoluem muito lentamente para hepatopatias avançadas. É importante considerar que o arsenal terapêutico atualmente disponível pode acarretar efeitos colaterais importantes, com comprometimento da qualidade de vida dos pacientes e gastos desnecessários para o sistema público de saúde.<sup>23,24</sup> Tais casos podem, desde que bem monitorados clinicamente, aguardar os resultados de pesquisas sobre fármacos de efeitos mais promissores e menos deletérios. Gonçalves e colaboradores<sup>25</sup> acompanharam 141 pacientes em tratamento da hepatite C crônica e verificaram, entre os eventos adversos mais frequentes, fadiga, cefaleia e mialgia, além de terem observado 13 interrupções de tratamento por eventos adversos, dos quais 9 foram considerados eventos adversos graves. O tratamento de pacientes com alterações arquiteturas menores também implica gastos desnecessários para o sistema de saúde.

As estimativas de gastos realizadas por este estudo podem estar subestimadas, uma vez que não foi considerada a utilização de peguinterferona nos casos em que seria indicada a alfainterferona. Ademais, do total de pacientes que recebeu os medicamentos, em 43% dos casos não foi possível avaliar o preenchimento dos critérios segundo a classificação dos achados anatomopatológicos.

Algumas limitações do presente estudo merecem ser consideradas. Em relação aos aspectos metodológicos, trabalhou-se com uma amostra intencional, não aleatória, de pacientes atendidos em quatro farmácias do Sistema de Dispensação de Medicamentos Excepcionais da SES/SP, localizadas no município de São Paulo, o que não permite extrapolar os resultados para todo o estado. É importante citar, entretanto, que as quatro farmácias envolvidas no estudo estão entre as que abrangem a maioria dos pacientes atendidos no município paulistano e cerca de um quarto dos pacientes cadastrados no Estado. Outra limitação

está relacionada à realização de estudos baseados em informações de prontuários (dados secundários), nos quais, frequentemente, faltam informações ou, quando essas informações estão presentes, podem ser de baixa qualidade. Dificuldades semelhantes em relação à obtenção de informações foram apontadas por Rosa e cols.<sup>21</sup> ao analisarem pacientes em tratamento no município de Florianópolis, capital do estado de Santa Catarina.

Embora esta pesquisa tenha-se desenvolvido sob a vigência da Portaria SVS/MS nº 34, de 28 de setembro de 2007,<sup>5</sup> acredita-se que os resultados aqui apresentados tenham aplicabilidade diante da nova legislação para o tratamento da hepatite C crônica, de 2013.<sup>9</sup> Recentemente, os inibidores de proteases foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec),<sup>26</sup> sendo incluídos no protocolo de tratamento da hepatite viral C crônica preconizado para o SUS. Inicialmente, esse novo regime terapêutico será reservado para pacientes com genótipo 1 em condições específicas e, ainda que possa beneficiar um grande número de portadores que não responderam ou recidivaram com o esquema atual, acrescenta efeitos colaterais que devem ser rigorosamente monitorados, tornando ainda mais complexo o tratamento da hepatite C crônica. Nesse sentido, os resultados do presente estudo podem contribuir para o aprimoramento das recomendações das novas diretrizes e o equacionamento dos problemas inerentes à dispensação dos medicamentos; além da devida valorização da importância da qualidade da biópsia hepática, uma questão que continua a exigir aperfeiçoamento.

Finalmente, é importante salientar que esta pesquisa foi desenvolvida no âmbito do Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde (PPSUS-SP). O PPSUS-SP tem permitido a formação de um grupo interdisciplinar de epidemiologistas, sanitaristas, farmacêuticos, médicos clínicos e patologistas, bem como a união de esforços de equipes assistenciais, acadêmicas, e de gestores do sistema público, propiciando a elaboração de informes com vistas ao aprimoramento da dispensação de medicamentos na rede pública da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, especialmente quando se trata de medicamentos de alto custo, destinados a tratar os vários tipos de doenças de interesse sanitário.

## Contribuições dos autores

Venâncio SI e Alves VAF participaram da concepção e delineamento do estudo, redação e revisão crítica do conteúdo intelectual.

Bersusa AP, Martins PN, Figueiredo G e Awakmatsu A participaram da redação e revisão crítica do conteúdo.

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e declaram serem responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

## Referências

- Pol S, Vallet-Pichard A, Corouge M, Mallet VO. Hepatitis C: epidemiology, diagnosis, natural history and therapy. In: Morales JM, editor. Hepatitis C in renal disease, hemodialysis and transplantation. Basel: Karger; 2012. p. 1-9. (Contributions to nephrology; vol. 176)
- Pereira LMMB, Martelli CMT, Moreira CB, Merchant-Hamman E, Stein AT, Cardoso MRA, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb;13(60):1-12.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. (Série B. Textos básicos de saúde).
- Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):833-44.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Dispõe sobre protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil [Internet]*, Brasília (DF), 2007 out 8 [citado 2014 ago 11]; Seção 1:59. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2007/prt0034\\_28\\_09\\_2007.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2007/prt0034_28_09_2007.html)
- São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde. Resolução SS nº 39, de 31 de março de 2006. Aprova Norma Técnica expedida pela Coordenadoria de Controle de Doenças - Centro de Vigilância Epidemiológica, que estabelece as diretrizes para o tratamento da Hepatite Viral C Crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo. *Diário Oficial Estado de São Paulo [Internet]*, São Paulo, 2006 abr 1 [citado 2014 ago 11]; Seção 1:25. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmacologica/protocolos-e-normas-tecnicas-estaduais/resolucao\\_ss\\_39\\_31\\_03\\_06.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmacologica/protocolos-e-normas-tecnicas-estaduais/resolucao_ss_39_31_03_06.pdf)
- Strauss E. Hepatite C. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001 jan-fev;34(1):69-82.
- Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Antiviral therapy of symptomatic HCV-associated mixed cryoglobulinemia: meta-analysis of clinical studies. *J Med Virol*. 2013 Jun;85(6):1019-27.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Suplemento 2 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções: genótipo 1 e fibrose avançada. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. (Série A. Normas e manuais técnicos).
- Alves AV, Azevedo APC, Perin C, Ramos GZ, Brandão ABM, Mattos AA, et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon- $\alpha$  e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol*. 2003 out-dez;40(4):227-32.
- Dabbouseh NM, Jensen DM. Future therapies for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;10(5):268-76.
- Wyles DL. Antiviral resistance and the future landscape of hepatitis C virus infection therapy. *J Infect Dis*. 2013 Mar;207 Suppl 1:S33-9.
- Tran TT. A review of standard and newer treatment strategies in hepatitis C. *Am J Manag Care*. 2012 Dec;18(14 Suppl):S340-9.
- Focaccia R, Baraldo DCM, Ferraz MLG, Martinelli ALC, Carrilho FJ, Gonçalves-Junior FL, et al. Demographic and anthropometric analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centre in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2004 Oct;8(5):348-55.
- Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto EJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005 Jan;38(1):41-9.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves-Junior FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep;347(13):975-82.

17. Raw I, Higash HG. Self-sufficiency and innovation in vaccine production and public health. *Estud Av.* 2008 Dec;22(64):155-70.
18. Gayotto LCC, Gowdak LH, Torezan IAR, Vianna MR. Needle liver biopsy: relationship between sampling and degree of conclusiveness of the histopathological diagnoses. *Gastroenterol Endosc Dig.* 1989 Jul-Sep;8(3):83-5.
19. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003 Dec;38(6):1449-57.
20. Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, Shiffman ML, Seeff LB, Bonkovsky HL, et al. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology.* 2011 Apr;53(4):1100-8.
21. Rosa A, Blatt CR, Peres KC, Storb BH, Silva R, Farias MR. Sustained virological response to treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa and ribavirin. *Braz J Pharm Sci.* 2012 Apr-Jun;48(2):193-201.
22. Mello ES, Alves VAF. Atlas de patologia hepática: hepatites virais, esteato-hepatites e carcinoma hepatocelular. Barueri: Manole; 2010.
23. Doyle JS, Hellard ME, Thompson AJ. The role of viral and host genetics in natural history and treatment of chronic HCV infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Aug;26(4):413-27.
24. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Aug;26(4):401-12.
25. Gonçalves CBT, Amaral KM, Sander GB, Martins NL, Pereira L, Picon PD. Effectiveness of alpha interferon (+ ribavirin) in the treatment of chronic viral hepatitis C genotypes 2 and 3 in a Brazilian sample. *Arq Gastroenterol.* 2012 Apr-Jun;49(2):150-6.
26. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da hepatite crônica C: relatório de recomendação da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS - CONITEC - 01. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

Recebido em 25/06/2013  
Aprovado em 12/10/2014