

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO

FÁBIO GOMES TEIXEIRA

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO PROGRAMA DE
TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA EM
USUÁRIOS DA FARMÁCIA ESTADUAL DE
MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DO MARANHÃO
(FEME)**

SÃO LUÍS

2011

FÁBIO GOMES TEIXEIRA

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO PROGRAMA DE TRATAMENTO DA
HEPATITE C CRÔNICA EM USUÁRIOS DA FARMÁCIA ESTADUAL DE
MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DO MARANHÃO (FEME)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

SÃO LUÍS

2011

Teixeira, Fábio Gomes

Avaliação da efetividade do programa de tratamento da hepatite C crônica em usuários da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão – FEME. / Fábio Gomes Teixeira – 2011.

61f.

Impresso por computador (Fotocópia)

Orientadora: Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, 2011.

1. Hepatite C crônica 2. Tratamento 3. Resposta

CDU: 616.36-002

FÁBIO GOMES TEIXEIRA

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO PROGRAMA DE TRATAMENTO DA
HEPATITE C CRÔNICA EM USUÁRIOS DA FARMÁCIA ESTADUAL DE
MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DO MARANHÃO (FEME)**

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Mestrado em Ciências da Saúde, em sessão pública realizada no dia / / , considerou o(a) candidato(a)

() APROVADO

() REPROVADO

1) Examinador _____

2) Examinador _____

3) Examinador _____

4) Presidente (Orientador) _____

A Maria, mãe de Jesus, por estar sempre presente na minha vida e nortear meu caminho para Deus.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me mostrar que o mais importante é “ser” do que “ter” e sempre me acompanhar no caminho do bem.

À Prof^a. Dr^a. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira pela oportunidade, paciência e confiança em executar este trabalho.

À Prof^a. Flávia Raquel Fernandes do Nascimento, coordenadora do mestrado, pelo apoio e estímulo para a conclusão deste trabalho.

À minha esposa Daniela e a nossos filhos Gabriela, Fábio e Pedro, pelo simples fato de existirem na minha vida.

Aos meus pais, Cristovam e Therezinha, pelo incentivo constante e por não medirem esforços para que eu realize todos os meus ideais de vida.

Aos estudantes de medicina, Karlla e Reinaldo, pela participação ativa na execução deste trabalho.

À todos os meus colegas de mestrado, pela amizade e bons momentos vividos nestes dois anos.

À todos os funcionários da FEME e do Núcleo da Fígado da UFMA, pela disposição e apoio na coleta dos dados deste trabalho.

“A ciência sem a religião é paralítica; a religião sem a ciência é cega”

Albert Einstein

RESUMO

Estudo de coorte com dados retrospectivos com o objetivo de avaliar a efetividade do programa de tratamento da hepatite C crônica em usuários da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME), determinar a taxa de resposta virológica sustentada (RVS) e correlacioná-la com características demográficas, clínicas, laboratoriais, histológicas e virológicas dos pacientes, além de identificar as taxas de interrupção do tratamento. Foram analisados os dados de 256 pacientes, tratados para hepatite C crônica na FEME no período de Janeiro de 2005 a Julho de 2009, encontrando-se uma RVS por intenção de tratar de 57%. O sexo masculino foi predominante (66%). A média de idade encontrada foi de 52,5 anos, havendo predomínio de indivíduos não brancos em relação aos brancos. O genótipo 1 foi o mais comum (77%) e 150 (58,6%) pacientes apresentaram carga viral superior a 400.000 UI/ml. Com relação ao esquema de tratamento, o interferon peguilado associado ribavirina foi utilizado por 80,5% dos pacientes, sendo a taxa de interrupção do tratamento de 13,3%. Foram identificados como fatores independentemente associados à RVS : cor branca, não cirróticos, ter genótipo não 1 e carga viral abaixo de 400.000 UI/ml. Estes achados demonstram a efetividade do tratamento fornecido pela FEME, que possibilita a cura da maioria dos pacientes, prevenindo a progressão para doença hepática terminal e suas conseqüências desastrosas. A RVS associada a fatores já vistos em outros estudos, nos faz acreditar que os resultados são confiáveis e que o programa está cumprindo o papel a que se propôs.

Palavras Chaves: Hepatite C Crônica, Tratamento, Resposta.

ABSTRACT

Cohort study using retrospective data to evaluate the effectiveness of the treatment program for chronic hepatitis C in users of Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME) to determine the rate of sustained virologic response (SVR) and correlate it with demographic, clinical, laboratory, histological and virological features of patients and to identify the rates of discontinuation of treatment. We analyzed data from 256 patients treated for chronic hepatitis C in FEME for the period January 2005 to July 2009, being an SVR by intention to treat 57%. Males predominated (66%). The mean age was 52.5 years, with a predominance of non-white individuals in relation to whites. Genotype 1 was the most common (77%) and 150 (58.6%) patients had viral load above 400,000 UI/ml. With respect to the treatment regimen, pegylated interferon associated with ribavirin was used by 80.5% of patients, the rate of discontinuation of treatment of 13,3%. They were identified as factors independently associated with SVR: white, non-cirrhotic, have not a genotype 1 and viral load below 400,000 IU / ml. These findings demonstrate the effectiveness of treatment provided by FEME, which makes it possible to cure most patients, preventing progression to end-stage liver disease and its disastrous consequences. The factors associated with SVR have seen in other studies, leads us to believe that the results are reliable and that the program is fulfilling the role it has set itself.

Keywords: Chronic Hepatitis C, Treatment, Response.

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	10
3 CAPÍTULO I - Avaliação da efetividade do programa de tratamento da hepatite C crônica em usuários da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME).....	11
4 CONCLUSÕES.....	33
5 LIMITAÇÕES.....	34
REFERÊNCIAS.....	35
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	40
ANEXO B - Questionário para avaliação da efetividade do programa de tratamento da hepatite C crônica em usuários da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME).....	42
ANEXO C – Normas da Revista Ciência e Saúde Coletiva.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sócio-demográficas dos pacientes tratados para hepatite C crônica na Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME), 2005-2009.....	29
Tabela 2 – Características virológicas, histológicas e de tratamento dos pacientes tratados para hepatite C crônica na Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME), 2005-2009..	30
Tabela 3 – Análise bivariada entre a resposta virológica sustentada e os fatores de resposta dos pacientes tratados para hepatite C crônica pelo programa da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME), 2005-2009.....	31
Tabela 4 – Fatores independentemente associados à resposta virológica sustentada nos pacientes tratados para hepatite C crônica pelo programa da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME), 2005-2009.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA –	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANTI-HCV–	Anticorpo para o HCV
ALT –	Alaninoaminotransferase
AST –	Aspartatoaminotransferase
CHC –	Carcinoma hepatocelular
CONEP –	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
EUA –	Estados Unidos da América
FEME –	Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão
GGT –	Gamaglutamiltransferase
HBV –	Vírus da hepatite B
HIV –	Vírus da Imunodeficiência adquirida
HCV –	Vírus da hepatite C
HCV-RNA –	Ácido ribonucléico do vírus da hepatite C
IFN –	Interferon
IFNC –	Interferon convencional
IL28B –	Interleucina 28B
IMC –	Índice de massa corporal
LME –	Laudo para medicamentos excepcionais
MS –	Ministério da Saúde
PCDT –	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEG -IFN –	Interferon peguilado
RVS –	Resposta virológica sustentada
RBV –	Ribavirina
SBH –	Sociedade Brasileira de Hepatologia
SES –	Secretária Estadual de Saúde
UFMA –	Universidade Federal do Maranhão
xLSN –	Número de vezes o limite superior da normalidade

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hepatite C: epidemiologia, virologia, diagnóstico e história natural

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um problema de saúde pública global e uma das infecções mais frequentes em seres humanos (RUSTGI, 2007). Estima-se que a prevalência esteja em torno de 2% a 3%, ou seja, entre 123 milhões e 170 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo (SHEPARD et al., 2005; SY; JAMAL, 2006; ALTER, 2007). Constitui-se na principal causa de hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) no mundo ocidental, sendo responsável por cerca de 8.000 a 13.000 óbitos por ano nos Estados Unidos (POYNARD et al., 2003). Além disso, é a primeira causa de transplante de fígado no mundo (RAKELA; VARGAS, 2002).

A prevalência da infecção pelo HCV é considerada baixa no Reino Unido, Escandinávia, América do Norte, Europa Ocidental, Austrália e África do Sul (0,2% a 0,5%). Prevalências intermediárias são encontradas: no Leste da Europa, países do Mediterrâneo, Oriente Médio e Índia (WASLEY; ALTER, 2000). Egito, Mongólia e Paquistão possuem alta prevalência da infecção (variando de 17% a 26%) (WASLEY; ALTER, 2000; YEN et al., 2003; PERZ et al., 2004).

No Brasil, estudo de base populacional envolvendo somente as capitais, demonstrou as seguintes taxas de prevalência da infecção: Região Norte, 2,1%; Nordeste, 0,7%; Centro-Oeste, 1,3%; Sudeste, 1,3%; Sul, 1,2% e Distrito Federal, 0,8%. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O HCV é um vírus RNA da família *Flaviviridae* e do gênero *Hepacivirus*, que foi inicialmente isolado no soro de uma pessoa com hepatite não-A não-B, por Choo et al. (1989). É classificado em seis principais genótipos (designados de 1 a 6) e diversos subtipos (a, b, c ...), com base na heterogeneidade da sua sequência genômica (SIMMONDS et al., 1994; BUKH et al., 1995; LAU et al., 1996). A importância dos genótipos está principalmente na resposta ao tratamento, sendo inclusive um dos critérios para definição de qual o tipo de terapia deve ser prescrita (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Portadores da infecção pelos genótipos 1 e 4 apresentam taxas de resposta ao tratamento inferiores aos genótipos 2 e 3

(POYNARD; AFDHAL., 2010). Estudos com genótipos 5 e 6 são escassos (NGUYEN; KEEFFE, 2005).

No Brasil são encontrados, principalmente, os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3, com predominância do genótipo 1 sobre genótipos não-1, com distribuição de 70% e 30%, respectivamente (FOCACCIA et al., 2004; CAMPIOTTO et al., 2005; MARTINS et al., 2006; KERSHENOBICH et al., 2011).

A transmissão do HCV é predominantemente parenteral. A incidência da doença apresentou grande declínio nos últimos anos, porque transfusões de sangue e seus derivados, os principais fatores de risco para sua transmissão no passado, estão virtualmente controlados na grande maioria dos países. Esta informação é confirmada através do registro das taxas anuais de novas infecções pelo HCV notificadas nos Estados Unidos da América (EUA), que caíram de 2,5/100.000 habitantes no início da década de 90, para 0,3/100.000 casos em 2006 (WASLEY et al., 2008). Apesar destes dados, ainda ocorrem novas infecções através de outros mecanismos de transmissão do vírus.

Há diferenças geográficas entre os fatores de risco descritos para os novos casos notificados. Enquanto o uso de injeções não seguras por usuários de drogas ilícitas injetáveis, corresponde ao principal mecanismo nos EUA e na maioria dos países industrializados (WASLEY et al., 2008; KAMAL, 2008), procedimentos invasivos em serviços de saúde têm se tornado o fator mais importante em várias outras regiões do mundo (MARTINEZ-BAUER et al., 2008; SANTANTONIO et al., 2008).

Outros mecanismos menos freqüentemente relatados são: exposição ocupacional, transmissão vertical e contato sexual com indivíduos portadores (COX et al., 2009).

No Brasil, inquérito nacional coordenado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) demonstrou que os principais fatores de risco relacionados com novas infecções pelo HCV são procedimentos hospitalares (FERREIRA et al., 2011).

O diagnóstico da infecção pelo HCV é feito com a positividade do anti-HCV (anticorpo para o HCV) e a confirmação só pode ser efetivada com a identificação do HCV-RNA (ácido ribonucléico do HCV) por técnicas de biologia molecular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A maioria dos indivíduos (60 a 80%) que se infecta com o HCV, torna-se portador crônico, sendo que a maior parte, cerca de 80%, são assintomáticos na fase aguda (HELLER; REHERMANN, 2005).

Entre os portadores crônicos (que também não apresentam sintomas), 20 a 30% desenvolvem cirrose hepática e 5 a 10% o carcinoma hepatocelular, em um período de 20 a 30 anos (FATTOVITCH et al., 1995). Estudos recentes permitiram desenvolver um modelo de progressão da doença considerando a evolução da fibrose, o que sugere um espectro variável em que ocorre cada uma das seguintes situações: indivíduos que apresentam progressão rápida (desenvolvem cirrose hepática em menos de 20 anos), progressão intermediária (evoluem para cirrose em 20 a 50 anos) ou progressão lenta ou nula (que podem levar mais de 50 anos para desenvolverem cirrose ou nunca desenvolvê-la) (POYNARD; AFDHAL, 2010).

Vários fatores influenciam a progressão da fibrose, tais como: idade superior a 40 anos, sexo masculino, uso de álcool, co-infecção com o HBV e/ou HIV, imunossupressão, esteatose hepática, resistência insulínica e fatores genéticos (POYNARD; AFDHAL, 2010).

1.2. Tratamento da hepatite C crônica

Todo paciente portador do HCV deve ser avaliado como um candidato potencial para receber tratamento para eliminar o vírus. Sua erradicação é chamada resposta virológica sustentada (RVS), que é definida como HCV-RNA indetectável após 24 semanas do término do tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O Interferon (IFN) alfa foi o primeiro fármaco eficaz no tratamento desta infecção. Mesmo antes da identificação do HCV, estudos demonstraram que a utilização deste fármaco normalizava as aminotransferases em pacientes com hepatite não A, não B (HOOFNAGLE et al., 1986). Após a identificação do HCV, observou-se que o uso de IFN na dose de 1 a 3 milhões de unidades três vezes por semana reduzia a atividade da doença, porém a resposta era transitória e apenas uma minoria conseguia eliminar o vírus (DAVIS et al., 1989; DI BISCEGLIE et al., 1989). Posteriormente, uma metanálise realizada por Carithers e cols (1997), demonstrou que o uso prolongado (12 a 24 meses) apresentava melhora significativa na RVS, que era em torno de 20%.

No final da década de 1990, surgiram os primeiros estudos avaliando a associação de IFN + ribavirina (RBV), que mostraram resultados promissores com relação a RVS (SCHALM et al., 1997). Em 1998, três grandes estudos clínicos confirmaram estes achados, com elevação das taxas de RVS para 50% (DAVIS et al., 1998; MCHUTCHISON et al., 1998; POYNARD et al., 1998).

Logo em seguida, foi disponibilizada a forma peguila da molécula do interferon alfa (PEG-IFN). O processo consiste em acoplar uma molécula inativa de polietilenoglicol à molécula do interferon, formando um composto de grande tamanho, com as seguintes características: meia-vida longa, níveis plasmáticos uniformes entre as doses, imunogenicidade reduzida, melhor farmacocinética e maior atividade biológica (HEATHCOTE et al., 2000; ZEUZEM et al., 2000).

Utilizando PEG-IFN, os estudos de Manns et al. (2001), Fried et al. (2002) e Hadziyannis et al. (2004), demonstraram melhores resultados quando compararam com o interferon convencional (IFNC), ambos associados a ribavirina. As taxas de RVS com o esquema incluindo PEG-IFN chegaram a 63%, enquanto que com IFNC, o máximo foi de 47%. Estes três estudos, também identificaram que o tratamento para o genótipo 1 deveria ser de 48 semanas e que para os genótipos 2 e 3, apenas 24 semanas eram suficientes para alcançar a RVS.

Mais recentemente, a inclusão de inibidores de proteases ao esquema PEG-IFN + RBV, elevou as taxas de RVS para o genótipo 1 em até 75% nos pacientes virgens de tratamento. Em contrapartida, ocorre um aumento na incidência de efeitos colaterais. O boceprevir e o telaprevir são as duas drogas que já estão disponíveis no mercado, com taxas de anemia de 40 e 50%, respectivamente. Além disso, rash cutâneo é comum com telaprevir e disgeusia, com boceprevir (POORDAD; KHUNGAR, 2011). Estas drogas ainda não estão disponíveis no mercado brasileiro, porém o boceprevir já foi liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Desde 1999, o Ministério da Saúde do Brasil distribui os medicamentos para hepatite C por intermédio das Secretarias Estaduais de Saúde (SES). Em 2002 foi criado pelo Ministério da Saúde, o Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais, que em outubro de 2003 integrou-se ao Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde, considerando-se a magnitude das hepatites virais e a necessidade de desenvolver estratégias e políticas de prevenção e controle desses agravos. Neste mesmo ano, foi publicada

uma portaria do Ministério da Saúde (MS/SAS 863) definindo os critérios de inclusão e acompanhamento do tratamento destes pacientes (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – PCDT para hepatite C). Este protocolo foi atualizado em duas oportunidades: em 2007 e mais recentemente, em Julho de 2011.

De acordo com PCDT para hepatite C (2002) foram disponibilizados os dois tipos de IFN (PEG-IFN e IFNC): o convencional para pacientes com genótipo 2 e 3 e o PEG-IFN para pacientes com genótipo 1, sempre em associação com a ribavirina.

Para os genótipos 2 e 3 a duração do tratamento é de 24 semanas. Para o genótipo 1 o tratamento é de 48 semanas, e são critérios de interrupção do tratamento, se na 12ª semana não tiver havido negativação da carga viral ou queda de pelo menos 2 log em relação à carga viral pré-tratamento. Se houve queda de 2 log na 12ª semana, mas ainda houver carga viral detectável na 24ª semana de tratamento, isto também é um critério para interromper o tratamento.

Em 2007 houve revisão do PCDT, incluindo a disponibilização do PEG-IFN para indivíduos infectados com os genótipos 2 ou 3, que não tivessem obtido RVS com o uso de IFNC.

Mais recentemente, em julho de 2011, o Ministério da Saúde revisou novamente o protocolo, trazendo algumas modificações e entre elas a disponibilização do PEG-IFN para os genótipos 2 ou 3, já em primeiro tratamento, para aqueles que apresentarem estágios mais avançados de doença hepática (fibrose) e/ou cargas virais elevadas (mais de 600.000 UI/ml). Estas modificações foram baseadas em estudos publicados, que demonstraram a maior eficácia deste esquema para estes tipos de pacientes (BERG et al., 2006; PEARLMAN et al., 2007).

1.3. Fatores Associados à Resposta Viroológica Sustentada

Muitos fatores têm sido associados a RVS no tratamento da hepatite C, dentre eles: o genótipo, a carga viral, o estágio de fibrose, a aderência ao tratamento, o sexo, o peso, a dose de RVB, a idade, a ocorrência de esteatose hepática e raça (DAVIS et al., 2003)

O genótipo é o mais importante fator preditivo de RVS, seguido em menor extensão pela carga viral. As taxas de RVS com o genótipo 1 variam de 40 a 50%,

enquanto para o genótipo 2 e 3, estão em torno de 80%, quando utilizados PEG-IFN e ribavirina (MANNS et al., 2001; FRIED et al., 2002; HADZIYANNIS et al., 2004). Estudos de cinética viral demonstraram que os hepatócitos infectados pelo genótipo 1 apresentam resposta mais lenta após a introdução do IFN justificando a necessidade de tratamento antiviral mais agressivo e prolongado. A ação antiviral mais uniforme do PEG-IFN explicaria as taxas mais elevadas de RVS obtidas em comparação ao IFNC no tratamento do genótipo 1 (ZEUZEM, 2004). Os genótipos 2 e 3 são mais sensíveis ao interferon e apresentam quedas mais rápidas da carga viral após início do tratamento (DAVIS et al., 2003).

Altas taxas de RVS são obtidas com carga viral pré-tratamento mais baixas, isto é, abaixo de 400.000 ou 600.000 UI/ml (KAU et al., 2008, THOMPSON et al., 2010).

A raça é outro importante fator de resposta ao tratamento. Os afro-descendentes têm menor taxa de resposta do que os caucasianos. Muir e cols. (2004), estudando 200 pacientes, encontraram RVS de 19% em negros em comparação com 52% em brancos ($P < 0,0001$). Outro estudo, com amostragem de 401 pacientes, demonstrou resultados semelhantes, com taxas de RVS de 28% para negros e 52% para brancos (CONJEEVARAN et al., 2006). As diferenças encontradas na RVS com relação à raça parecem estar relacionadas ao polimorfismo de um nucleotídeo associado a interleucina 28-B (IL28B). Os pacientes com polimorfismo no genótipo CC (menos freqüentes entre os negros) apresentam taxas de RVS maiores do que os com genótipos CT ou TT (MCARTHY et al., 2010). No futuro, a determinação de rotina da IL28B poderá influenciar as decisões para o tratamento e guiar a terapia (SAKAMOTO et al., 2011).

O estágio de fibrose hepática no momento inicial do tratamento é, em seguida ao genótipo e carga viral, o mais importante fator prognóstico da RVS. É bastante consistente, dentre os estudos publicados, a evidência de que quanto mais avançado o estágio de fibrose pior a RVS. Manns et al. (2001) e McHutchinson et al. (2002) demonstraram que a ausência de cirrose é fator de bom prognóstico para RVS.

McHutchinson et al. (2009) sugeriram que a RVS era maior em mulheres, mas Manns et al. (2001) demonstraram que, quando a dose de ribavirina era ajustada pelo peso do indivíduo, tanto o peso quanto o sexo deixavam de ser fatores prognósticos de RVS.

A resistência à insulina parece estar associada a uma menor RVS. Alguns estudos têm demonstrado que o controle do peso em indivíduos com obesidade e síndrome metabólica melhora a RVS (CONJEEVARAN et al., 2007).

A aderência ao tratamento tem sido claramente associada a RVS. Indivíduos que conseguem completar o tratamento com pelo menos 80% do previsto, em tempo e em dose, apresentam maiores taxas de RVS (DAVIS et al., 2003. McHUTCHINSON et al., 2002).

O principal fator para perda de aderência ao tratamento é ocorrência de efeitos colaterais. Por outro lado, fatores que podem aumentar aderência incluem educação e motivação dos pacientes, experiência do médico assistente no manejo dos efeitos colaterais dos medicamentos e encorajamento do paciente por parte de seu médico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

1.4. Avaliação da efetividade do programa de tratamento da hepatite C crônica.

O hábito de avaliar programas com métodos e técnicas científicas é relativamente recente no mundo e no Brasil. Vem acompanhando os maciços investimentos em políticas públicas de bem estar social, visando à maior eficiência na aplicação de recursos e à efetividade nas ações institucionais, sociais e econômicas (MINAYO et al, 2005; BRAVERMAN et al, 2008).

O processo de institucionalização das tecnologias de avaliação visando a acompanhar projetos sociais e ou de mudanças institucionais, no caso do Brasil, além de ser recente, é ainda muito tímido, o que se deve principalmente à cultura autoritária e clientelista que costuma orientar a práxis política do país, independente dos governos vigentes (SILVA et al, 2000). No entanto, há exemplos notoriamente exitosos de avaliação, como são os casos das conduzidas pela CAPES e pelo CNPq (MINAYO, 2011).

Entende-se por avaliação, a realização de um conjunto de atividades técnico-científicas ou técnico-operacionais que buscam atribuir valor de eficiência, eficácia e efetividade a processos de intervenção em sua implantação, implementação e resultados (MINAYO, 2011).

Do ponto de vista da sua utilidade prática, uma boa avaliação visa a reduzir incertezas, a melhorar a efetividade das ações e a propiciar a tomada de decisões relevantes por meio de lições aprendidas no processo (CONTANDRIOPOULOS et

al., 1997; POSAVAC, 2003; MINAYO et al., 2005). Serve para consolidar entendimentos e parcerias, apoiar mudanças sucessivas, corrigir rumos, ampliar o comprometimento dos diferentes atores e promover o aperfeiçoamento dos indivíduos, grupos instituições e sistemas (MINAYO, 2011).

O desenvolvimento do campo da avaliação trouxe o aprimoramento de alguns termos próprios que devem fazer parte das abordagens quantitativas ou qualitativas. São eles: *eficiência*, *eficácia* e *efetividade*. Esses termos permeiam a linguagem de todas as estratégias e instrumentos de avaliação (MINAYO, 2011).

O conceito de efetividade varia com os autores e com o aspecto focado. Em muitos momentos, ele se confunde com o conceito de eficácia, eficiência e, até, qualidade, como colocam Silva & Formigli (1994), discutindo os vários significados dessas palavras na literatura. Concordamos que a efetividade tem a ver com o “efeito das ações e práticas de saúde implementadas”. A efetividade e o impacto estariam relacionados às modificações introduzidas por uma intervenção num contexto da vida real, que Contandriopoulos et al. (1997) chamam de eficácia de utilização.

No que diz respeito à hepatite C, o melhor indicador da efetividade de um programa de tratamento é a determinação da taxa de RVS, que é considerada a cura da infecção, refletindo a parcela de portadores desta doença que não evoluirão para a cirrose hepática com suas complicações finais (LAVANCHY, 2009; RUSSO, 2010).

A literatura médica nacional é escassa no que diz respeito à avaliação de programas estaduais de tratamento da hepatite C crônica. Existe apenas um único estudo publicado, realizado no Rio Grande do Sul, onde foram avaliados 400 pacientes tratados no período de 1999 a 2000 com interferon e ribavirina, sendo encontradas taxa de RVS de 32%. A RVS foi maior entre as mulheres e nos pacientes com genótipo não 1, não sendo observada diferença quando avaliada a idade e o grau de atividade e estágio histológico. A taxa de interrupção do tratamento foi de 11,7% (ALVES et al., 2003).

No Maranhão, o fornecimento dos medicamentos para hepatite C crônica é realizado pela Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais (FEME), órgão vinculado ao Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretária Estadual de Saúde, desde o ano 1999. É feito o fornecimento dos seguintes medicamentos: IFNC, PEG –IFN alfa 2a, PEG-IFN alfa 2b e ribavirina.

Todo paciente com indicação de tratamento para hepatite C, advindo da rede pública ou privada, está apto a apresentar-se ao Serviço Social da FEME para fazer o cadastro inicial.

Para abertura de processo, exige-se o receituário médico, o preenchimento do Laudo para Medicamentos Excepcionais (LME), cópia de documentos pessoais e principais exames solicitados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite Viral C do Ministério da Saúde: pesquisa do anti-HCV e do HCV-RNA por PCR, genotipagem do HCV, hemograma, plaquetas, aminotransferases, anti-HIV, hormônios da tireóide e biópsia hepática. Esta última pode ser dispensada caso haja situações como doenças da coagulação e cirrose hepática identificada por outros testes.

Os processos são analisados por farmacêuticos, que utilizam para aprovação do cadastro, os critérios de inclusão do PCDT do Ministério da Saúde.

Ainda não há informações sobre a efetividade deste programa no Maranhão, fato que motivou a realização deste estudo.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a efetividade do programa de tratamento da hepatite C em usuários da Farmácia Estadual de Medicamentos do Maranhão.

2.2 Específicos

- Determinar a taxa de RVS
- Correlacioná-la com características demográficas, clínicas, laboratoriais, histológicas e virológicas.
- Identificar as taxas de interrupção do tratamento.

3. CAPÍTULO I

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO PROGRAMA DE TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA EM USUÁRIOS DA FARMÁCIA ESTADUAL DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DO MARANHÃO (FEME)

(a ser submetido a Revista Ciência e Saúde Coletiva®)

Fábio Gomes Teixeira¹
 Adalgisa de Souza Paiva Ferreira²
 Karlla Fernnanda Custódia Silva Leal³
 Reinaldo Izidório dos Santos Filho³

Abstract *Cohort study using retrospective data to evaluate the effectiveness of the treatment program for chronic hepatitis C in users of Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME). We analyzed data from 256 patients treated for chronic hepatitis C in FEME for the period January 2005 to July 2009, being an SVR by intention to treat 57%. Males predominated (66%). The mean age was 52.5 years, with a predominance of non-white individuals in relation to whites. Genotype 1 was the most common (77%) and 150 (58.6%) patients had viral load above 400,000 UI/ml. The regimen of pegylated interferon associated with ribavirin was used by 80.5% of patients, the rate of discontinuation of treatment of 13.3%. They were identified as factors independently associated with SVR: white, non-cirrhotic, have not a genotype 1 and viral load below 400,000 IU / ml. These findings demonstrate the effectiveness of treatment provided by FEME, which makes it possible to cure most patients, preventing progression to end-stage liver disease and its disastrous consequences.*

Key words *Chronic Hepatitis C, Treatment, Response.*

Resumo *Estudo de coorte com dados retrospectivos com o objetivo de avaliar a efetividade do programa de tratamento da hepatite C crônica em usuários da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME). Foram analisados os dados de 256 pacientes, tratados para hepatite C crônica na FEME no período de Janeiro de 2005 a Julho de 2009, encontrando-se uma RVS por intenção de tratar de 57%. O sexo masculino foi predominante (66%). A média de idade encontrada foi de 52,5 anos, havendo predomínio de indivíduos não brancos em relação aos brancos. O genótipo 1 foi o mais comum (77%) e 150 (58,6%) pacientes apresentaram carga viral superior a 400.000 UI/ml. O esquema de interferon peguilado associado ribavirina foi utilizado por 80,5% dos pacientes, sendo a taxa de interrupção do tratamento de 13,3%. Foram identificados como fatores independentemente associados à RVS : cor branca, não cirróticos, ter genótipo não 1 e carga viral abaixo de 400.000 UI/ml. Estes achados demonstram a efetividade do tratamento fornecido pela FEME, que possibilita a cura da maioria dos pacientes, prevenindo a progressão para doença hepática terminal e suas conseqüências desastrosas.*

Palavras-chave *Hepatite C Crônica, Tratamento, Resposta.*

¹Coordenador da Residência Médica de Gastroenterologia do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão. Rua Barão de Itapary, 227, Centro. 65020-070 – São Luís MA

²Professora Doutora do Departamento de Medicina I da Universidade Federal do Maranhão.

³Graduandos de Medicina da Universidade Federal do Maranhão

1. Introdução

A hepatite C é um problema de saúde pública global¹. Estudos epidemiológicos mostram que aproximadamente 180 milhões de pessoas possuem infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) no mundo,^{1,2,3} sendo esta a principal causa de morte por doença hepática e de indicação de transplante hepático em países ocidentais³.

O Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária, com prevalência da infecção situada entre 2,5% e 10%. Entretanto, estudos de base populacional e com doadores de sangue revelam prevalências inferiores às estimadas, colocando o Brasil como de baixa endemicidade⁴.

Tendo como base os dados do ano de 2002, provenientes da rede de hemocentros de pré-doadores de sangue, a distribuição da soroprevalência da hepatite C variou entre as regiões brasileiras, sendo na região nordeste de 0,55%⁵.

A transfusão sanguínea foi o maior fator de risco para infecção aguda no passado, com chance maior que 10%⁶. Com a introdução do teste de triagem de sangue a partir de 1990 nos Estados Unidos e, no Brasil, a partir de 1992, o risco estimado atual de transmissão por transfusão é menor que um por milhão de unidades transfundidas⁷. Atualmente, acredita-se que mais de 60% das infecções recentes, resultem do uso de drogas ilícitas nos seis meses que antecederam o início da doença⁸.

No Brasil, o inquérito nacional sobre hepatite C aguda, publicado recentemente por Ferreira et al.⁹, demonstrou que os principais fatores de risco associado a infecção foram os procedimentos hospitalares, como : cirurgias, hemodiálises e admissão hospitalar.

Aproximadamente 80% dos indivíduos infectados pelo HCV, evoluem para a cronicidade. Destes, em um período de aproximadamente 30 anos, 20 a 30% desenvolvem cirrose hepática e 5 a 10%, carcinoma hepatocelular, os quais representam duas das principais indicações de transplante hepático¹⁰.

O diagnóstico da infecção é feito pela presença do anti-HCV e confirmado pela presença do HCV-RNA por técnicas de biologia molecular².

O HCV, descoberto por Choo et al.¹¹ em 1989, apresenta uma frequência elevada de mutações espontâneas, que resultam em considerável diversidade genômica, que permite classificá-lo em genótipos (1 a 6), que apresentam características diferentes quanto à resposta ao tratamento². O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo, representando 60% das infecções¹². No Brasil, são encontrados, principalmente, os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3, com predominância do genótipo 1 sobre genótipos não-1, com distribuição de 70% e 30%, respectivamente^{13,14}.

O tratamento da hepatite C crônica evoluiu muito ao longo dos últimos anos, principalmente devido ao uso em grande escala do interferon (IFN) alfa e a sua associação com a ribavirina (RBV). O principal objetivo do tratamento da hepatite crônica C é a erradicação do HCV, impedindo a sua transmissão, progressão para cirrose e, consequentemente, o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular^{1,2,3,4}.

Mesmo antes da identificação do HCV e até meados da década de 1990, a única medicação disponível para o tratamento da hepatite C era o interferon convencional (IFNC)^{15,16,17}, com taxas de resposta virológica sustentada (RVS) - que significa manter a negatificação do HCV-RNA seis meses após o final do tratamento - de apenas 20%¹⁸. A ribavirina também foi usada inicialmente como monoterapia, sendo demonstrado em um estudo retrospectivo realizado por Zoulim et al.¹⁹ em 1998, que 50% dos indivíduos normalizavam as aminotransferases e que 20% reduziam os valores em relação aos observados antes do tratamento.

Com o advento da associação da ribavirina com o IFNC, e posteriormente com o interferon peguilado (PEG-IFN) no final da década de 1990 as taxas de RVS elevaram-se para

até 50%²⁰. Atualmente, a combinação de PEG-IFN e ribavirina é o tratamento de escolha para portadores de hepatite C crônica^{1,2,3}.

A principal meta da terapia antiviral é atingir a RVS^{1,2,3,21,22}. Há variáveis preditoras de má resposta ao tratamento, sendo as principais: ser portador do genótipo 1, possuir elevada carga viral, índice de massa corpórea (IMC) acima de 25, raça negra, sexo masculino e doença hepática avançada^{1,23,24}.

No Brasil, desde 1999, o Ministério da Saúde (MS) distribui as medicações para o tratamento da Hepatite C, por intermédio das Secretarias Estaduais de Saúde (SES). Em novembro de 2002, foi publicada a portaria do Ministério da Saúde (PCDT- MS/SAS 863), revisada primeiramente em 2007 e recentemente em 2011, definindo os critérios de inclusão e acompanhamento do tratamento destes pacientes^{25,26,27}.

O novo protocolo²⁷ estabelece que os pacientes portadores do genótipo 1 devem ser tratados com PEG-IFN associado à ribavirina por 48 a 72 semanas. O tratamento deve ser estendido para 72 semanas nos pacientes portadores de genótipo 1 que estejam em tratamento com PEG-IFN associado a RBV e apresentem boa adesão, com resposta virológica precoce (RVP) parcial na semana 12 (não negatificação da carga viral, mas com queda de pelo menos 100x em relação à carga inicial) e HCV-RNA indetectável na semana 24, levando em consideração aspectos de adesão, tolerabilidade e aceitabilidade.

Os portadores dos genótipos 2 e 3 devem fazer uso de IFNC associado à RBV por 24 semanas. Na existência de fatores de baixa RVS (carga viral elevada e graus mais avançados de fibrose), devem ser tratados com PEG-IFN + RBV por 24 semanas; ou 48 semanas naqueles com cirrose, independentemente da carga viral. A dose de ribavirina recomendada pelo novo protocolo é sempre de 15mg/kg/dia, independente do genótipo.

O acompanhamento do tratamento de pacientes com genótipo 1 deve incluir uma carga viral na 12ª semana de tratamento. Se houver negatificação ou queda de 100x (2 log), o

tratamento deve ser mantido. Se este alvo não for alcançado, o tratamento deve ser interrompido. Pacientes portadores dos genótipos 2 ou 3 que não responderam a um primeiro tratamento com IFNC devem ser submetidos ao tratamento com PEG-IFN por 48 semanas.

Após o final do tratamento, independente do genótipo, aqueles que apresentarem o HCV-RNA positivo serão considerados não-respondedores. Já os pacientes com este exame negativo devem repeti-lo após 24 semanas para avaliar a RVS, e, caso o apresentem positivo, serão considerados recidivantes. Pacientes que alcançam a RVS são considerados curados da infecção pelo HCV^{25,26,27}.

A avaliação das ações e programas de saúde do governo é uma importante ferramenta tanto para a promoção de conhecimento, como para servir de apoio para a tomada de decisão dos gestores de saúde.

A literatura médica nacional é escassa no que diz respeito à avaliação de programas estaduais de tratamento da hepatite C crônica, havendo poucos dados que possam auxiliar no planejamento do Programa Estadual das Hepatites Virais.

No Maranhão, a dispensação dos medicamentos para hepatite C crônica é realizada pela Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais (FEME), órgão vinculado ao Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão. É feito o fornecimento dos seguintes medicamentos: IFNC, PEG-IFN alfa 2a, PEG-IFN alfa 2b e ribavirina.

Pouco se sabe da resposta ao tratamento no âmbito do serviço público do Estado, que inclui os usuários do Programa Estadual de Medicamentos Excepcionais no Maranhão. Deste modo, este estudo visa avaliar a efetividade do tratamento para hepatite C crônica, realizado com as medicações fornecidas por este importante programa de saúde pública.

2. Métodos

2.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo de coorte com dados retrospectivos dos pacientes tratados para hepatite C crônica, usuários da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão (FEME).

2.2. Coleta de dados

Os dados foram resgatados dos registros da FEME, órgão vinculado ao departamento de Assistência Farmacêutica da Secretária Estadual da Saúde (SES), que distribui os medicamentos do Programa Estadual de Hepatites Virais no Maranhão e que tem as seguintes características: todo paciente com indicação de tratamento para hepatite C, advindo da rede pública ou privada, está apto a apresentar-se ao Serviço Social da FEME para fazer o cadastro inicial (abertura de processo).

Para abertura de processo, exige-se o receituário médico, o preenchimento do Laudo para Medicamentos Excepcionais (LME), cópia de documentos pessoais e principais exames solicitados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite Viral C do Ministério da Saúde: pesquisa do anti-HCV e do HCV-RNA por PCR, genotipagem do HCV, hemograma, plaquetas, aminotransferases, anti-HIV, hormônios da tireóide e biópsia hepática. Esta última pode ser dispensada caso haja situações como doenças da coagulação e cirrose hepática identificada por outros testes.

Os processos são analisados por farmacêuticos que utilizam para aprovação do cadastro, os critérios de inclusão do PCDT do Ministério da Saúde.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que tinham registro na FEME e que iniciaram o tratamento a partir de Janeiro de 2005 e o haviam concluído até julho de 2009.

Foram excluídos da pesquisa todos os pacientes que tinham co-infecção HBV/HCV e HIV/HCV.

Os prontuários foram analisados, tendo sido coletados: *Dados demográficos*: sexo, cor/etnia, idade; *Dados socioeconômicos*: grau de escolaridade; *Dados virológicos*: genótipo viral (1 ou não 1), HCV-RNA por metodologia quantitativa pré-tratamento e qualitativa, ao final e após seis meses do tratamento; *Relatório da biópsia hepática* (classificada de acordo com os critérios de METAVIR¹³ em: graus de fibrose: F0= ausência de fibrose, F1= expansão fibrótica periportal, F2= septos fibrosos porta-porta, F3= septos fibrosos porto-centrais, F4= cirrose; *Dados laboratoriais* (apresentados em x LSN – número de vezes o limite superior da normalidade): alaninaminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST), gama-glutamil-transferase (GGT), contagem de leucócitos, plaquetas; *Esquema Terapêutico utilizado*: IFNC isolado ou combinado à ribavirina ou PEG-IFN isolado ou combinado à ribavirina; *Se primeiro tratamento ou re-tratamento*; *Procedência do paciente*, se do serviço público ou de consultórios privados; e as *taxas de interrupção* do tratamento.

Além da análise nos prontuários da FEME, foram realizadas entrevistas com os médicos responsáveis pelo tratamento e revisão de todos os prontuários de seguimento destes pacientes.

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tendo obtido aprovação com o protocolo nº 2282/2010-60.

2.3. Análise estatística

Todas as análises foram feitas no Programa SPSS para *Windows*. As variáveis numéricas foram apresentadas como médias e desvios-padrão, e as categóricas como números

absolutos (n) e porcentagens (%). As diferenças entre as variáveis numéricas foram calculadas pelo teste t de *Student* e entre as variáveis qualitativas pelo teste do *qui-quadrado*.

Para calcular a Resposta Virológica Sustentada (RVS), calculou-se o quociente entre o número de pacientes com HCV-RNA negativo seis meses após o final do tratamento e a quantidade de indivíduos que o iniciaram (intenção de tratamento).

Calcularam-se as diferenças entre os grupos com e sem RVS, em relação à variáveis demográficas, laboratoriais, clínicas, histológicas e virológicas.

As variáveis que se mostraram associadas à RVS ($P < 0,10$) foram submetidas à análise de regressão logística multivariada, com o objetivo de se identificar aquelas independentemente associadas.

3. Resultados

Foram analisados os prontuários de 256 pacientes submetidos ao tratamento de hepatite C crônica na FEME, sendo o sexo masculino o predominante (66%). A média de idade encontrada foi de 52,5 anos. Em relação à escolaridade, a maioria possuía nível médio completo (35,5%), seguido de ensino superior completo (26,6%). Houve predomínio de indivíduos não brancos em relação aos brancos (60,2 x 39,8%). A maioria destes pacientes era procedente do serviço público (54,3%) (Tabela 1).

Em apenas um paciente não foi encontrada a genotipagem. Houve nítido predomínio do genótipo 1 (77%) em relação ao não 1 (23%). Cento e cinquenta pacientes apresentaram carga viral superior a 400.000 cópias. Este dado estava ausente em 16 prontuários. Cirrose hepática foi encontrada em 16% dos pacientes. Entretanto, 28 pacientes (10,9%) não apresentavam dados de biópsia hepática ou graus de doença em seus prontuários (Tabela 2).

O esquema terapêutico mais prescrito foi interferon peguilado associado à ribavirina (PEG-IFN+RBV), utilizado por 80,5% dos pacientes. Interferon convencional associado à

ribavirina (IFNC+RBV) foi utilizado por 18,8% dos pacientes, enquanto que IFNC isolado foi prescrito somente para dois pacientes. Dentre estes, 248 estavam sendo submetidos ao tratamento pela primeira vez, e sete estavam sendo retratados. A taxa de interrupção do tratamento foi de 13,3% (Tabela 2).

A RVS encontrada, baseando-se na intenção de tratar foi de 57% (Tabela 2). Na tabela 3, temos análise bivariada entre a RVS e os fatores de resposta dos pacientes tratados.

Após a regressão logística, foram identificados como fatores independentemente associados à RVS: cor branca, genótipo não 1, carga viral abaixo de 400.000 UI/ml e não cirróticos (Tabela 4).

3. Discussão

O desfecho desejado do tratamento da hepatite crônica C é a resposta virológica sustentada²⁸. A obtenção da RVS está associada com 99% de chance de manter o HCV-RNA negativo durante o seguimento a longo prazo e diminuição da mortalidade, da necessidade de transplante hepático, das taxas de carcinoma hepatocelular e das complicações da hepatopatia crônica^{29,30}.

Neste estudo foi observada RVS, baseando-se na intenção de tratar, de 57%. Esta taxa foi um pouco maior do que a descrita na maioria dos estudos clínicos publicados^{28,31,32}. No entanto, aproxima-se de um estudo publicado em 2004 por Hadziyannis et al.³³, em que foram estudados 1311 pacientes tratados com PEG-IFN + RBV, sendo encontrada RVS de 63%.

No Brasil, o único trabalho semelhante publicado, encontrou RVS de 32%¹⁶. Este estudo foi realizado na Secretária de Saúde no Rio Grande do Sul, onde foram avaliados 400 pacientes tratados com interferon convencional e ribavirina no período de 1999 a 2000, porém nesta época não estava disponível o PEG-IFN, que sabidamente apresenta maior RVS do que o IFNC^{28,31,33}. Em nossa pesquisa, o regime de PEG-IFN + RBV foi o mais utilizado, mesmo

para indivíduos com genótipos 2 e 3, provavelmente contribuindo para as melhores taxas de RVS observadas.

A ausência de cirrose hepática é um outro fator associado a melhores taxas de RVS^{24,31,32,34,35}. Neste estudo, encontramos apenas uma pequena parcela de pacientes cirróticos tratados (16%), o que pode ter contribuído para a obtenção de taxas elevadas de RVS.

A taxa de interrupção do tratamento foi de 13,3%, semelhante à encontrada por Alves et al.¹⁶ no Rio Grande do Sul em 2003, que foi de 11,7%. As causas da interrupção do tratamento, infelizmente não puderam ser definidas, por falta de informações nos prontuários: se por falta de resposta, por efeitos colaterais ou por abandono. De qualquer modo, estas taxas foram inferiores às descritas por McHutchinson et al.³⁶, que observaram que 30% dos pacientes não conseguiram aderir ao tratamento contribuindo para uma taxa de RVS diferente entre os dois grupos: os não-aderentes a RVS foi de 34%, enquanto que os aderentes obtiveram 51%.

A aderência ao tratamento é um fator prognóstico de RVS importante. O critério de aderência, bastante utilizado em ensaios terapêuticos de hipertensão, anti-HIV e oncológicos, também aplicado ao tratamento da hepatite C, considera aderente o paciente que consumir mais de 80% da dose prescrita ou ideal por mais de 80% do período proposto para o tratamento³⁷.

O principal fator para perda de aderência ao tratamento da hepatite C crônica é ocorrência de efeitos colaterais²⁷. No outro trabalho nacional¹⁶, dos 47 casos que não completaram o tratamento, 45 o fizeram devido a efeitos colaterais das medicações e 2 por abandono.

Por outro lado, fatores que podem aumentar aderência incluem educação e motivação dos pacientes, experiência do médico assistente no manejo dos efeitos colaterais dos medicamentos e encorajamento do paciente por parte de seu médico²⁷.

Podemos supor, que o fato de a maioria dos pacientes possuir bons níveis de escolaridade e, portanto, um maior conhecimento sobre a doença e suas consequências, tenha sido responsável por uma boa adesão ao tratamento, o que culminaria em bons níveis de RVS. Outra explicação seria a maior experiência por parte dos médicos assistentes no manejo destes pacientes, adquirida ao longo do tempo, e favorecendo a não interrupção do tratamento por efeitos colaterais.

Outros fatores tais como: IMC, esteatose hepática, alcoolismo e dose de ribavirina, que se correlacionam com as taxas de RVS^{31,38,39}, não puderam ser estudados neste grupo de pacientes.

Os fatores independentemente associados com a RVS encontrados foram aqueles historicamente relatados na literatura: genótipo não 1, carga viral mais baixa, ausência de cirrose hepática e indivíduos brancos^{1,3,24,33,40,41}. No outro estudo brasileiro¹⁶, a RVS foi maior em mulheres e genótipos não 1. A menor contagem de plaquetas e maiores níveis de GGT encontrados na análise bivariada, não permaneceram na análise multivariada, provavelmente, porque estão relacionadas com a cirrose hepática, que é efetivamente um fator independentemente associado a RVS.

O Maranhão é um dos estados do Brasil com maior porcentagem de negros e pardos, chegando a 75% da população⁴². Entretanto, nesta amostra, 39,8% dos indivíduos eram brancos. Este dado pode sugerir que por apresentarem melhor condição socioeconômica, os pacientes brancos, estariam tendo acesso aos serviços públicos de alta complexidade com mais facilidade do que os pardos e negros.

A informação sobre a cor, apesar de ser um dado de difícil avaliação no Brasil, parece confiável, já que foi uma variável independentemente associada à RVS, o que já tem sido exhaustivamente demonstrado^{28,43,44,45}.

As diferenças encontradas na RVS com relação à raça parecem estar relacionadas ao polimorfismo de um nucleotídeo associado a interleucina 28-B (IL28B). Os pacientes com polimorfismo no genótipo CC apresentam taxas de RVS maiores do que os com genótipos CT ou TT⁴³. Os negros teriam uma distribuição significativamente mais prevalente entre os genótipos desfavoráveis que os brancos e asiáticos³⁸. No futuro, a determinação de rotina da IL28B poderá influenciar as decisões para o tratamento e guiar a terapia⁴⁶.

Não temos informações sobre outro estudo que tenha avaliado o resultado do programa de fornecimento de medicamentos para o tratamento de Hepatite C crônica no serviço público do Maranhão. Assim, os achados aqui relatados permitem concluir que este programa é efetivo, fazendo com que a maior parte dos portadores tratados desta infecção seja curada, prevenindo a progressão para doença hepática terminal com suas conseqüências desastrosas. A RVS associada a fatores tradicionalmente já provados em outros estudos, nos faz acreditar que os resultados são confiáveis, e que o programa está cumprindo o papel a que se propôs.

4. Referências bibliográficas

1. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. **Hepatology** 2009; 49(4):1335-74.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. **J Hepatol** 2011; 55:245-64.

3. The Italian Association for the Study of the Liver. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: Recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. **Dig Liver Dis** 2010; 42:81-91.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico: hepatites virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
5. Paltanin LF, Reiche EMV. Seroprevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among blood donors, Brazil. **Rev de Saúde Pública** 2002; 36(4):393-9.
6. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. **N Engl J Med** 1989; 321(22):1494-500.
7. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. **Curr Opin Hematol** 2003; 10(6):412-8.
8. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. **Am J Public Health** 1996; 86(5):655-61.
9. Ferreira ASP, Perez RM, Ferraz MLG, Lewis-Ximenes LL, Pereira JL, Almeida PRL, et al. Acute Hepatitis C in Brazil: Results of a National Survey. **J Med Virol** 2011; 83(10):1738-43.
10. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. **Liver Int** 2011; 31(Supl 2):18-29.

11. hoo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science** 1989; 244(4902):359-62.
12. Lau JYN, Davis GL, Prescott LE, Maertens G, Lindsay KL, Qian K, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. **Ann Intern Med** 1996; 124(10):868-76.
13. Focaccia R, Baraldo DCM, Ferraz MLG, Martinelli ALC, Carilho FJ, Gonçalves Jr, FL, et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **Braz J Infect Dis** 2004; 8(5):348-55.
14. Campiotto S, Pinho JRR, Carilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res** 2005; 38(1):41-9.
15. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones B, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. **N Engl J Med** 1986; 315(25):1575-8.
16. 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 alfa e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. **Arq de Gastroenterol** 2003; 40(4):.227-32.
17. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepó C, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. **N Engl J Med** 1995; 332(22):1457-62.

18. Carithers RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alpha-2b trials. **Hepatology** 1997; 26(suppl 1):83-8.
19. Zoulim F, Haem J, Ahmed SS, Chossegros P, Habersetzer F, Chevallier M, et al. Ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C: retrospective study of 95 patients. **J Viral Hepat** 1998; 5(3):193-8.
20. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. **N Engl J Med** 1998; 339(21):1493-9.
21. Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, et al. Outcomes of Treatment for Hepatitis C Virus Infection by Primary Care Providers. **N Engl J Med** 2011; 364(23):2199-207.
22. Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis C Working Party. **J Gastroenterol Hepatol** 2007; 22:615-33.
23. Ho SB, Aql B, Dieperink E, Liu S, Tetrack S, Falck-Ytter Y, et al. Multicenter Pilot Study of Daily Consensus Interferon (CIFN) Plus Ribavirin for “Difficult-to-Treat” HCV Genotype 1 Patients. **Dig Dis Sci** 2010; 56:880-88.
24. Teoh NC, Farrell GC, Chan HL. Individualisation of antiviral therapy for chronic hepatitis C. **J Gastroenterol Hepatol** 2010; 25(7):1206–216.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C**. Interferon-alfa, Interferon-alfa peguilado e Ribavirina. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
28. Fried MW, Schiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med** 2002; 347(13):975-82.
29. Backus L. Impact of sustained virologic response to pegylated interferon/ribavirin on all-cause mortality by HCV genotype in a large real-world cohort: The US Department of Veterans Affairs' experience. **Hepatology** 2010; 52:428A.
30. Russo MW. Antiviral therapy for hepatitis C is associated with improved clinical outcomes in patients with advanced fibrosis. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol** 2010; 4(5):535-39.
31. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **The Lancet** 2001; 358(9286):958-65.
32. Parise ER, De Oliveira AC, Conceição RDO, Amaral AC, Leite K. Response to treatment with interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic Hepatitis C virus genotypes 2 and 3 depends on the degree of hepatic fibrosis. **Braz J Infect Dis** 2006; 10(2):78-81.
33. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- α 2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C: a

- Randomized Study of Treatment Duration and Ribavirin Dose. **Ann Inter Med** 2004; 140(5):346-55.
34. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: A controlled study. **J Hepatol** 2007; 46(2):206-12.
 35. Wright TL. Treatment of Patients With Hepatitis C and Cirrhosis. **Hepatology** 2002; 36(supl 1):185-94.
 36. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. **N Engl J Med** 2009; 361(6):580-93.
 37. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology** 2003; 38(3):645-52.
 38. Tsubota A, Fujise K, Namiki Y, Tsubota NT. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C infection. **World Journal of Gastroenterology** 2011; 17(4):419-32.
 39. Jacobson IM, Brown Jr RS, McCone J, Black M, Albert C, Dragutsky MS, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. **Hepatology** 2007; 46(4):971-81.
 40. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon α -2a and ribavirin. **J Gastroenterol Hepatol** 2007; 22(7):832–36.
 41. Ferenci P, Laferi H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. **Gastroenterology** 2008; 135(2):451-58.

42. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional Por Amostra de Domicílio**. Brasília : Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2009.
43. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, et al. Replicated Association between an *IL28B* Gene Variant and a Sustained Response to Pegylated Interferon and Ribavirin. **Gastroenterology** 2010; 138(7):2307-14.
44. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, Terrault NA, Wiley-Lucas TE, Afdhal N, et al. Peginterferon and Ribavirin Treatment in African American and Caucasian America Patients with Hepatitis C Genotype 1. **Gastroenterology** 2006; 131(2):470-77.
45. Kinzie JL, Naylor PH, Nathani MG, Peleman RR, Ehrinpreis MN, Lybik M, et al. African Americans with genotype 1 treated with interferon for chronic hepatitis C have a lower end of treatment response than Caucasians. **J Viral Hepat** 2001; 8(4):264-69.
46. Sakamoto N, Nakagawa M, Tanaka Y, SekineOsajima Y, Ueyama M, Kurosaki M, et al. Association of IL28B variants with response to peglated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy reveals intersubgenotypic differences between genotypes 2a e 2b. **J Med Virol** 2011; 83(5):871-78.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas dos pacientes tratados para hepatite C crônica na Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão – FEME, 2005-2009.

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	169	66,0
Feminino	87	34,0
Idade*	52,25 ± 9,38	-
Cor		
Branco	102	39,8
Não branco	154	60,2
Escolaridade		
Não-alfabetizado	4	1,6
Ensino Fundamental Completo	43	16,8
Ensino Médio Completo	91	35,5
Ensino Superior Completo	68	26,6
Desconhecido	50	19,5
Procedência		
Serviço público	139	54,3
Serviço privado	117	45,7

*Média±DP

Tabela 2 – Características virológicas, histológicas e de tratamento dos pacientes tratados para hepatite C crônica na Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão – FEME, 2005-2009.

Variáveis	N	%
Genótipo		
1	197	77,0
Não-1	58	22,6
Ignorado	1	0,4
Carga viral		
< ou = 400.000 UI/ml	90	35,2
> 400.000 UI/ml	150	58,6
Ignorado	16	6,2
Resposta virológica sustentada		
Sim	146	57,0
Não	105	41,0
Ignorado	5	2,0
Cirrose hepática		
Sim	41	16,0
Não	187	73,0
Ignorado	28	11,0
Medicação utilizada		
PEG-IFN + Ribavirina	213	83,2
IFN CONV + Ribavirina	41	16,0
PEG isolado	2	0,8
Tratamento		
Primeiro tratamento	248	96,9
Retratamento	7	2,7
Não informado	1	0,4
Tratamento		
Completo	222	86,7
Incompleto	34	13,3

Tabela 3 – Análise bivariada entre a resposta virológica sustentada e os fatores de resposta dos pacientes tratados para hepatite C crônica pelo programa da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão - FEME, 2005-2009.

Variáveis	Resposta Virológica Sustentada		Valor de p
	Sim n (%)	Não n (%)	
Sexo			0,28
Masculino	92 (63)	73 (69,5)	
Feminino	54 (37)	32 (30,5)	
Idade*	52±10	52±8	0,65
Cor			0,009
Não branco	79 (54,1)	74 (70,5)	
Branco	67 (45,9)	31 (29,5)	
Procedência			0,251
Serviço público	83 (56,8)	52 (49,5)	
Serviço privado	63 (43,2)	53 (50,5)	
Laboratório			
Plaquetas (mediana)	202.000	176.000	0,01
GGT (xLSN**)	1,68±1,86	2,22±2,57	0,08
Cirrose			0,006
Sim	16 (11,9)	23 (26,1)	
Não	119 (88,1)	65 (73,9)	
Carga viral			0,069
< ou = 400.000 UI/ml	57 (41,9)	30 (30,3)	
> 400.000 UI/ml	79 (58,1)	69 (69,7)	
Genótipo			0,018
1	105 (71,9)	88 (84,6)	
Não-1	41 (28,1)	16 (15,4)	
Medicação utilizada			0,179
PEG-IFN + Ribavirina	116 (79,5)	86 (81,9)	
IFNC + Ribavirina	30 (20,5)	17 (16,2)	
PEG isolado	0 (0,0)	2 (1,9)	

*Média±DP

** Número de vezes o limite superior da normalidade.

Tabela 4 – Fatores independentemente associados à resposta virológica sustentada nos pacientes tratados para hepatite C crônica pelo programa da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão - FEME, 2005-2009.

Variáveis	OR	IC 95%	Valor de p
Cor Branca	2,65	1,41-4,97	0,002
Genótipo Não-1	2,69	1,23-5,90	0,013
Carga viral (< 400.000 UI/ml)	1,91	1,01-3,61	0,046
Não cirrótico	2,69	1,22-5,93	0,014

4. CONCLUSÕES

- A taxa de RVS encontrada (57%) demonstra que o programa de tratamento da hepatite C da FEME é efetivo, já que este resultado é semelhante aos melhores encontrados em estudos controlados.
- Os fatores independentemente associados à RVS foram: genótipo não 1, carga viral mais baixa, doença hepática menos avançada e cor branca. Estes achados não são diferentes daqueles já demonstrados na maioria dos estudos.
- Não foram identificadas associações de RVS com procedência do pacientes (se de serviço público ou privado) ou tipo de tratamento.
- Treze por cento dos pacientes não concluíram o tratamento.

5. LIMITAÇÕES

Este estudo foi desenhado inicialmente para abranger todos os pacientes atendidos na FEME para tratamento de hepatite C, mas os dados disponíveis para avaliação, estavam satisfatoriamente registrados apenas para os indivíduos avaliados no período estudado, diminuindo a amostra.

A característica retrospectiva do estudo, não permitiu que outros fatores preditivos de RVS (tais como: Índice de massa corporal, presença de esteatose hepática e aderência ao tratamento) pudessem ser avaliados.

Não foi possível identificar as causas de interrupção do tratamento: se por efeitos colaterais, por falta de aderência ou por falta de resposta durante o tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 17, p. 2436-2441, 2007.
- ALVES, A.V. et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon-alfa e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 40, n. 4, p. 227-232, 2003.
- BERG, T. et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. **Gastroenterology**, v. 130, n. 4, p. 1086-1097, 2006.
- BRASIL. Ministérios da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite Viral Crônica C**. Interferon-alfa, Interferon-alfa Peguilado e Ribavirina. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- BRASIL. Ministérios da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- BRAVERMAN, M.T. et al. Program Evaluation in a Complex Organizational System: lessons from cooperative extension: new directions for evaluation. **American Evaluation Association Editions**; 2008.
- CAMPIOTTO, B.S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biologic Research**, v. 38, n. 1, p. 41-49, 2005.
- CARITHERS, R.L.; EMERSON, S.S. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alpha-2b trials. **Hepatology**, v. 26, p. 83S-85S, 1997.
- CHOO, Q.L et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p. 359-362, 1989.
- CONJEEVARAM, H.S. et al. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. **Gastroenterology**, v. 131, n. 2, p. 470-477, 2006.
- CONJEERAVAM, H.S. et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 45, n. 1, p. 80-87, 2007.
- CONTANDRIOPOULOS, A.P. et al. A avaliação na área da saúde: conceitos e métodos. In: **Hartz ZMA (org). Avaliação em saúde**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1997. p. 29-48.

COX, A.L. et al. Rare birds in North America: Acute Hepatitis C Cohorts. **Gastroenterology**, v. 136, p. 26-33, 2009.

DAVIS, G.L. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. **New England Journal of Medicine**, v. 321, p. 1501-1506, 1989.

DAVIS, G.L. et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 21, p. 1493-1499, 1998.

DAVIS, G.L. et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 38, n. 3, p. 645-652, 2003.

DI BISCEGLIE, A.M. et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **New England Journal of Medicine**, v. 321, p. 1506-1510, 1989.

FATTOVITCH, G. et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. **Hepatology**, v. 21, n. 1, p. 77-82, 1995.

FERREIRA, A.S.P. et al. Acute Hepatitis C in Brazil : Results of a National Survey. **Journal of Medical Virology**, v. 83, n. 10, p. 1738-1743, 2011.

FOCACCIA, R. et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n. 5, p. 348-355, 2004.

FRIED, M.W., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 13, p. 975-982, 2002.

HADZIYANNIS, S.J. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. **Annals of Internal Medicine**, v. 140, p. 346-355, 2004.

HEATHCOTE E.J., et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 23, p. 1673-1680, 2000.

HELLER, T., REHERMANN, B. Acute hepatitis C: a multifaceted disease. **Seminars in Liver Disease**, v. 25, p. 7-17, 2005.

HOOFNAGLE, J.H. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. **New England Journal of Medicine**, v. 315, p. 1575-1578, 1986.

KAMAL, S.M. Acute Hepatitis C: A Systematic Review. **American Journal of Gastroenterology**, v. 103, n. 5, p. 1283-1297, 2008.

KAU, A. et al. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. **Journal of Hepatology**, v. 49, n. 4, p. 634-651, 2008.

KERSHENOBICH, D. et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. **Liver International**, v. 31, n. suppl 2, p.18-29, 2011.

LAU, J.Y. et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. **Annals of Internal Medicine**, v. 124, p. 868, 1996.

LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. **Liver International**, v. 29 n. suppl 1, p. 74-81, 2009.

MANNS, M.P. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet**, v. 358, n. 9286, p. 958-965, 2001.

MARTÍNEZ-BAUER, E. et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. **Journal of Hepatology**, v. 48, n. 1, p. 20-27, 2008.

MARTINS, R. M. B. et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 48, n. 1, p. 53-55, 2006.

McCARTHY, J.J. et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. **Gastroenterology**, v. 138, n. 7, p. 2307-2314, 2010.

McHUTCHISON, J.G. et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 21, p. 1485-1492, 1998.

MCHUTCHISON, J.G. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 123, n. 4, p. 1061-1069, 2002.

McHUTCHISON, J.G. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 6, p. 580-593, 2009.

MINAYO, M.C.S.; ASSIS, S.G.; SOUZA, E.R. **Avaliação por triangulação de métodos**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005.

MINAYO, M.C.S. Importância da avaliação qualitativa combinada com outras modalidades de avaliação. **Saúde & Transformação Social**, v.1, n.3, p.02-11, 2011.

MUIR, A.J. et al. Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 22, p. 2265-2271, 2004.

NGUYEN, M.H.; KEEFFE, E.B. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.3, p.S57, 2005.

PEARLMAN, B. L.; EHLEBEN, C.; SAIFEE, S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. **Hepatology**, v. 46, n. 6, p. 1688-1694, 2007.

PERZ, J.F. et al. Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection. **In: 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America**. Boston; Sept 30-Oct 3, 2004.

POORDAD, F.; KHUNGAR, V. Emerging therapeutic options in hepatitis C virus infection. **The American Journal of Managed Care**, v. 17, n. 3, p. S123-130, 2011.

POSAVAC, E.J.; CAREY, R.G. **Program evaluation: methods and case studies**. New Jersey: Upper Saddle River; 2003.

POYNARD, T. et al. randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Group (IHIT). **Lancet**, v. 352, p. 1426-1432, 1998.

POYNARD, T. et al. Viral Hepatitis C. **Lancet**, v. 362, p. 2095-2100, 2003.

POYNARD, T.; AFDHAL, N. H. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. **Antiviral Therapy**, v. 15, n. 3, p. 281-91, 2010.

RAKELA, J.; VARGAS, H. E. Hepatitis C: magnitude of the problem. **Liver Transplantation**, v. 8, p. S3-S6, 2002.

RUSSO, M.W. Antiviral therapy for hepatitis C is associated with improved clinical outcomes in patients with advanced fibrosis. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 4, p.535, 2010.

RUSTGI, V.K. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. **Journal of Gastroenterology**, v. 42, p. 513-521, 2007.

SAKAMOTO, N. et al. Association of IL28B variants with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy reveals intersubgenotypic differences between genotypes 2a e 2b. **Journal of Medical Virology**, v. 83, n. 5, p. 871-878, 2011.

SANTANTONIO, T.; WIEGAND, J.; GERLACH, JT. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. **Journal of Hepatology**, v. 49, n. 4, p.625-633, 2008.

SCHALM et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers. **Journal of Hepatology**, v. 26, p. 961-966, 1997.

SHEPARD, C.W.; FINELLI, L.; ALTER, M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **The Lancet**, v. 5, p. 558-567, 2005.

SILVA, L.M.V.; FORMIGLI, V.L.A. Avaliação em saúde: Limites e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 10, p. 80-91, 1994.

SILVA, P.L.B.; MELO, M.A.B. O processo de implementação de políticas públicas no Brasil: características e determinantes da avaliação de programas e projetos. **República Dominicana: CLADE**, 2000.

SIMMONDS, P. et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology**, v. 19, p. 1321-1324, 1994.

SY, T.; JAMAL, M.M. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. **International Journal of Medical Sciences**, v. 3, p. 41-46, 2006.

THOMPSON, A.J. et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. **Gastroenterology**, v. 139, n. 1, p. 120-U178, 2010.

VAUGHAN, R. Evaluation and public health. **American Journal of Public Health**, v. 94, p. 360, 2004..

WASLEY, A.; ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Seminars in Liver Disease**, v. 20, n. 1, p. 1-16, 2000.

WASLEY, A.; GRYTDAL, S.; GALLAGHER, K. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **MMWR Surveill Summ**, v. 57, p. 1-24, 2008.

YEN, T.; KEEFFE, E.B.; AHMED., A. The epidemiology of hepatitis C virus infection. **Journal Clinics of Gastroenterology**, v. 36, p. 47-53, 2003.

ZEUZEM, S., et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 23, p. 1666-1672, 2000.

ZEUZEM, S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? **Annals of Internal Medicine**, v. 140, n. 5, p. 370-381, 2004.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B – Questionário para avaliação da efetividade do programa de tratamento da Hepatite C Crônica em usuários da Farmácia Estadual de Medicamentos Excepcionais do Maranhão – FEME

1. Nome: _____ Telefone: _____
2. Sexo: () M () F
3. Cor/etnia: _____
4. Idade: _____ anos
5. Grau de escolaridade: _____
6. Renda: _____
7. Genótipo viral: _____
8. HCV-RNA Qualitativo () positivo () negativo
9. HCV-RNA Quantitativo: _____
10. Biópsia hepática: F: _____
- APP: () sim () não
11. ALT: _____ (x LSN)
12. AST: _____ (x LSN)
13. GGT: _____ (x LSN)
14. Leucócitos: _____ Plaquetas: _____
- Hb: _____
- Hematócrito: _____
15. Esquema terapêutico:
- () Interferon convencional
- () Interferon convencional + Ribavirina
- () Interferon peguilado + Ribavirina
16. Completou o tratamento?
- () Sim () Não
- Se não, por quê? _____
- () Não há informação
17. () Primeiro tratamento () Retratamento
18. Procedência:
- () Serviço público () Serviço privado
- Médico assistente: _____
19. Respondeu ao tratamento: () Sim () Não

ANEXO C – Normas da Revista Ciência e Saúde Coletiva

Ciência & Saúde Coletiva

ISSN 1413-8123 *versão impressa*
ISSN 1678-4561 *versão online*

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Objetivo e política editorial](#)
- [Seções da publicação](#)
- [Apresentação de manuscritos](#)

Objetivo e política editorial

Ciência & Saúde Coletiva publica debates, análises e resultados de investigações sobre um tema específico considerado relevante para a saúde coletiva; e artigos de discussão e análise do estado da arte da área e das subáreas, mesmo que não versem sobre o assunto do tema central. A revista, de periodicidade bimestral, tem como propósitos enfrentar os desafios, buscar a consolidação e promover uma permanente atualização das tendências de pensamento e das práticas na saúde coletiva, em diálogo com a agenda contemporânea da Ciência & Tecnologia.

A revista C&SC adota as "Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas", da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuja versão para o português encontra-se publicada na Rev Port Clin Geral 1997, 14:159-174. O documento está disponível em vários sítios na World Wide Web, como por exemplo, www.icmje.org ou www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf. Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta.

Seções da publicação

Editorial: responsabilidade do(s) editor(es). Este texto deve ter, no máximo, 3.500 caracteres.

Debate: encomendado pelos editores, trata-se de artigo teórico pertinente ao tema central da revista, que receberá críticas/comentários assinados de até seis especialistas, também convidados, e terá uma réplica do autor principal. O artigo deve ter, no máximo, 40.000 caracteres; os textos dos debatedores e a réplica, máximo de 10.000 caracteres cada um.

Artigos Temáticos: revisão crítica ou resultado de pesquisas de natureza empírica, experimental ou conceitual sobre o assunto em pauta no número temático. Os textos de pesquisa não deverão ultrapassar os 40.000 caracteres; os de revisão, 50.000 caracteres.

Artigos de Temas Livres: não incluídos no conteúdo focal

da revista, mas voltados para pesquisas, análises e avaliações de tendências teórico-metodológicas e conceituais da área ou das subáreas. Os números máximos de caracteres são os mesmos dos artigos temáticos.

Opinião: texto que expresse posição qualificada de um ou vários autores ou entrevistas realizadas com especialistas no assunto em debate na revista; deve ter, no máximo, 20.000 caracteres.

Resenhas: análise crítica de livro relacionado ao campo temático da revista, publicado nos últimos dois anos, com, no máximo, 10.000 caracteres. Os autores devem encaminhar à Secretaria da Revista uma reprodução de alta definição da capa do livro resenhado.

Cartas: crítica a artigo publicado em número anterior da revista ou nota curta, descrevendo criticamente situações emergentes no campo temático (máximo de 7.000 caracteres).

Observação: O limite máximo de caracteres considera os espaços e inclui texto e bibliografia; o resumo/abstract e as ilustrações (figuras e quadros) são considerados à parte.

Apresentação de manuscritos

1. Os originais podem ser escritos em português, espanhol, francês e inglês. Os textos em português e espanhol devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em inglês. Os textos em francês e inglês devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em português. Não serão aceitas notas de pé-de-página ou no final do artigo.
2. Os textos têm de ser digitados em espaço duplo, na fonte Times New Roman, no corpo 12, margens de 2,5 cm, formato Word e encaminhados apenas pelo endereço eletrônico (www.cienciaesaudecoletiva.com.br) segundo as orientações do menu Artigos e Avaliações.
3. Os artigos submetidos não podem ter sido divulgados em outra publicação, nem propostos simultaneamente para outros periódicos. Qualquer divulgação posterior do artigo em outra publicação deve ter aprovação expressa dos editores de ambos os periódicos. A publicação secundária deve indicar a fonte da publicação original.
4. As questões éticas referentes às publicações de pesquisa com seres humanos são de inteira responsabilidade dos autores e devem estar em conformidade com os princípios contidos na Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1989, 1996 e 2000).
5. Os artigos devem ser encaminhados com as autorizações

para reproduzir material publicado anteriormente, para usar ilustrações que podem identificar pessoas e para transferir direitos de autor e outros documentos que se façam necessários.

6. Os conceitos e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações são de exclusiva responsabilidade do(s) autor(es).

7. Os artigos publicados serão de propriedade da revista C&SC, ficando proibida a reprodução total ou parcial em qualquer meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem a prévia autorização da Revista.

8. Os textos são em geral (mas não necessariamente) divididos em seções com os títulos Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, às vezes, sendo necessária a inclusão de subtítulos em algumas seções. Os títulos e subtítulos das seções não devem estar organizados com numeração progressiva, mas com recursos gráficos (caixa alta, recuo na margem, etc.).

9. O **resumo/abstract**, com no máximo 1.400 caracteres com espaço (incluindo palavras-chave/key words), deve explicitar o objeto, objetivos, metodologia, abordagem teórica e resultados do estudo ou investigação. Logo abaixo do resumo os autores devem indicar até no máximo seis palavras-chave/key words. Chamamos a atenção para a importância da clareza e objetividade na redação do resumo, que certamente contribuirá no interesse do leitor pelo artigo, e das palavras-chave, que auxiliarão a indexação múltipla do artigo.

Autoria

1. As pessoas designadas como autores devem ter participado na elaboração dos artigos de modo que possam assumir publicamente a responsabilidade pelo seu conteúdo. A qualificação como autor deve pressupor: a) concepção e o delineamento ou a análise e interpretação dos dados, b) redação do artigo ou a sua revisão crítica, e c) aprovação da versão a ser publicada.

2. No final do texto devem ser especificadas as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo (ex. LM Fernandes trabalhou na concepção e na redação final e CM Guimarães, na pesquisa e na metodologia).

Nomenclaturas

1. Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura biológica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

2. Devem ser evitadas abreviaturas no título e no resumo.

3. A designação completa à qual se refere uma abreviatura deve preceder a primeira ocorrência desta no texto, a menos que se trate de uma unidade de medida padrão.

Ilustrações

1. O material ilustrativo da revista *C&SC* compreende tabela (elementos demonstrativos como números, medidas, percentagens, etc.), quadro (elementos demonstrativos com informações textuais), gráficos (demonstração esquemática de um fato e suas variações), figura (demonstração esquemática de informações por meio de mapas, diagramas, fluxogramas, como também por meio de desenhos ou fotografias). Vale lembrar que a revista é impressa em uma cor, o preto, e caso o material ilustrativo esteja em cor, será convertido para tons de cinza.

2. O número de material ilustrativo deve ser de, no máximo, cinco por artigo, salvo exceções referentes a artigos de sistematização de áreas específicas do campo temático, quando deverá haver negociação prévia entre editor e autor(es).

3. Todo o material ilustrativo deve ser numerado consecutivamente em algarismos arábicos, com suas respectivas legendas e fontes, e a cada um deve ser atribuído um breve título. Todas as ilustrações devem ser citadas no texto.

4. As tabelas e os quadros devem ser confeccionados no mesmo programa utilizado na confecção do artigo (Word).

5. Os gráficos devem estar no programa Excel, e os dados numéricos devem ser enviados, de preferência, em separado no programa Word ou em outra planilha como texto, para facilitar o recurso de copiar e colar.

6. Os arquivos das figuras (mapa, por ex.) devem ser salvos no (ou exportados para o) formato Illustrator ou Corel Draw. Estes formatos conservam a informação VETORIAL, ou seja, conservam as linhas de desenho dos mapas. Se for impossível salvar nesses formatos; os arquivos podem ser enviados nos formatos TIFF ou BMP, que são formatos de imagem e NÃO conservam sua informação vetorial, o que prejudica a qualidade do resultado. Se usar o formato TIFF ou BMP, salvar na maior resolução (300 ou mais DPI) e maior tamanho (lado maior = 18cm). O mesmo se aplica para o material que estiver em fotografia. Caso não seja possível enviar as ilustrações no meio digital, deve ser enviado o material original em boas condições para reprodução

Agradecimentos

1. Quando existirem, devem ser colocados antes das referências bibliográficas.
2. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, dado que os leitores podem inferir que tais pessoas subscrevem os dados e as conclusões.
3. O agradecimento ao apoio técnico deve estar em parágrafo diferente daqueles a outros tipos de contribuição.

Referências

1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. No caso de as referências serem de mais de dois autores, no corpo do texto deve ser citado apenas o nome do primeiro autor seguido da expressão *et al.*

2. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos, conforme exemplos abaixo:

ex. 1: ... Outro indicador analisado foi o de !maturidade do PSF" ¹¹ ...

ex. 2: ... Como alerta Maria Adélia de Souza ⁴, a cidade...

As referências citadas somente nos quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto.

3. As referências citadas devem ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos *Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos* (<http://www.icmje.org>).

4. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/>).

5. O nome de pessoa, cidades e países devem ser citados na língua original da publicação.

Exemplos de como citar referências

Artigos em periódicos

1. Artigo padrão (inclua até 6 autores, seguidos de *et al.* se exceder a esse número)

Pelegrini MLM, Castro JD, Drachler ML. Eqüidade na alocação de recursos para a saúde: a experiência no Rio Grande do

Sul, Brasil. *Rev C S Col* 2005; 10(2):275-86.

Maximiano AA, Fernandes RO, Nunes FP, Assis MP, Matos RV, Barbosa CGS, *et al.* Utilização de drogas veterinárias, agrotóxicos e afins em ambientes hídricos: demandas, regulamentação e considerações sobre riscos à saúde humana e ambiental. *Rev C S Col* 2005; 10(2):483-91.

2. Instituição como autor

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4

3. Sem indicação de autoria

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Número com suplemento

Duarte MFS. Maturação física: uma revisão de literatura, com especial atenção à criança brasileira. *Cad Saúde Pública* 1993; 9(Supl 1):71-84.

5. Indicação do tipo de texto, se necessário

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Livros e outras monografias

6. Indivíduo como autor

Cecchetto FR. *Violência, cultura e poder*. Rio de Janeiro: FGV; 2004.

Minayo MCS. *O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde*. 8ª ed. São Paulo: Hucitec; Rio de Janeiro: Abrasco; 2004.

7. Organizador ou compilador como autor

Bosi MLM, Mercado FJ, organizadores. *Pesquisa qualitativa de serviços de saúde*. Petrópolis: Vozes; 2004.

8. Instituição como autor

Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama). *Controle de plantas aquáticas por meio de agrotóxicos e afins*. Brasília: DILIQ/Ibama; 2001.

9. Capítulo de livro

Sarcinelli PN. A exposição de crianças e adolescentes a

agrotóxicos. In: Peres F, Moreira JC, organizadores. *É veneno ou é remédio. Agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 43-58.

10. Resumo em Anais de congressos

Kimura J, Shibasaki H, organizadores. Recent advances in clinical neurophysiology. *Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology*; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

11. Trabalhos completos publicados em eventos científicos

Coates V, Correa MM. Características de 462 adolescentes grávidas em São Paulo. In: *Anais do V Congresso Brasileiro de adolescência*; 1993; Belo Horizonte. p. 581-2.

12. Dissertação e tese

Carvalho GCM. *O financiamento público federal do Sistema Único de Saúde 1988-2001* [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2002.

Gomes WA. *Adolescência, desenvolvimento puberal e sexualidade: nível de informação de adolescentes e professores das escolas municipais de Feira de Santana - BA* [dissertação]. Feira de Santana (BA): Universidade Estadual de Feira de Santana; 2001.

Outros trabalhos publicados

13. Artigo de jornal

Novas técnicas de reprodução assistida possibilitam a maternidade após os 40 anos. *Jornal do Brasil* 2004 Jan 31; p. 12

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

14. Material audiovisual

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

15. Documentos legais

Lei nº 8.080 de 19 de Setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1990; 19 set.

Material no prelo ou não publicado

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Cronemberg S, Santos DVV, Ramos LFF, Oliveira ACM, Maestrini HA, Calixto N. Trabeculectomia com mitomicina C em pacientes com glaucoma congênito refratário. *Arq Bras Oftalmol*. No prelo 2004.

Material eletrônico

16. Artigo em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[about 24 p.]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Lucena AR, Velasco e Cruz AA, Cavalcante R. Estudo epidemiológico do tracoma em comunidade da Chapada do Araripe - PE - Brasil. *Arq Bras Oftalmol* [periódico na Internet]. 2004 Mar-Abr [acessado 2004 Jul 12];67(2): [cerca de 4 p.]. Disponível em: <http://www.abonet.com.br/abo/672/197-200.pdf>

17. Monografia em formato eletrônico

CDI, clinical dermatology illustrated [CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2ª ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

18. Programa de computador

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

[[Home](#)] [[Sobre esta revista](#)] [[Corpo editorial](#)] [[Assinaturas](#)]



Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

**Av. Brasil, 4036 - sala 700 Manguinhos
21040-361 Rio de Janeiro RJ - Brazil
Tel.: +55 21 2290-4893 / 3882-9151**