

## SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

### PORTARIA Nº 34, DE 28 DE SETEMBRO DE 2007

Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C.

O SECRETÁRIO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhe confere o Art. 38, do Decreto nº. 5.974, de 29 de novembro de 2006 e a competência que lhe foi delegada pela Portaria nº. 892/GM, de 10 de junho de 2005, para editar normas referentes às ações do Programa Nacional para Prevenção e o Controle das Hepatites Virais, e

Considerando a necessidade de restabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite Viral Crônica C (HCV), que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica; que racionalize a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença; que regulamente suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleça mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, visando garantir assim a prescrição segura e eficaz; e Considerando a 3ª e a 4ª reunião do Comitê Assessor do Programa Nacional para o Controle e a Prevenção das Hepatites Virais - PNHV, ocorrida nos dias 24 e 25 de agosto de 2004, e nos dias 14 e 15 de março de 2006, que promoveu ampla revisão dos aspectos técnicos, sob a ótica da medicina baseada em evidência científica, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo I desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral C.

§ 1º Este Protocolo é de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na regulação da dispensação dos medicamentos nele previstos e contém:

- I - Conceito geral da doença;
- II - Critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento;
- III - Critérios de diagnóstico;
- IV - Esquema terapêutico preconizado;
- V - Mecanismos de acompanhamento; e
- VI - avaliação deste tratamento.

§ 2º As Secretarias de Saúde, que já tenham definido Protocolo próprio com a mesma finalidade, deverão adequá-lo de forma a observar a totalidade dos critérios técnicos estabelecidos no Protocolo aprovado pela presente Portaria.

§ 3º É obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação dos medicamentos nele previstos.

§ 4º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da Hepatite Viral Crônica C, que deverá ser formalizado mediante da assinatura do respectivo Termo de Responsabilidade, conforme disposto no Anexo II desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Ficam revogados todos os atos e normatizações técnicas referentes a Protocolos Clínicos e Diretrizes de tratamento para Hepatite viral C.

GERSON OLIVEIRA PENNA

#### ANEXO I

#### PROTÓCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS HEPATITE VIRAL C

##### 1. Introdução

A hepatite viral C é um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. No momento, o Ministério da Saúde (MS) em convênio com a Universidade de Pernambuco e Organização Panamericana de Saúde vem conduzindo junto a pesquisadores de Universidades Federais e Estaduais, de Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, inquérito nacional de base populacional

nas capitais brasileiras, que irá fornecer a real dimensão sobre a prevalência desta infecção, por macro regional. Resultados preliminares têm mostrado uma prevalência de anti-HCV variando entre 0,94 a 1, 89% na faixa etária compreendida entre 10 a 69 anos de idade.

A hepatite viral C, pela sua magnitude, diversidade virológica, formas de transmissão, evolução clínica, além da sua complexidade diagnóstica e terapêutica, demanda, por parte dos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS), políticas específicas no campo da saúde pública.

O MS por intermédio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) vem desenvolvendo diversas ações no campo da prevenção, controle, diagnóstico e tratamento das hepatites virais, que abrangem em grande parte a infecção pelo vírus C. Estas ações têm sido implementadas pelas diversas áreas do MS - Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Fundação Nacional de Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

O Programa Nacional de Hepatites Virais (PNHV/DEVEP/SVS) criado para desenvolver e executar ações específicas referentes às hepatites virais tem como objetivo coordenar as ações desenvolvidas nas outras esferas do MS. Desta forma, o PNHV, por meio desta portaria, após consulta ao seu Comitê Técnico Assessor (composto de membros das diversas sociedades científicas afins ao tema, bem como representantes das secretarias e demais órgãos do MS) promove a atualização do protocolo clínico-terapêutico para hepatite crônica C, em vista dos novos conhecimentos científicos surgidos nos últimos anos na área de conhecimento sobre a hepatite viral C.

## 2. Classificação CID 10

B17. 1 - Hepatite Viral Aguda C

B18. 2 - Hepatite Viral Crônica C

## 3. Critérios de inclusão no protocolo de tratamento

### 3.1. Critérios Gerais de Inclusão

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

#### 3.1.1 - Hepatite Viral Aguda C

a) Critérios diagnósticos para Hepatite aguda pelo HCV:

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

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

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

#### 3.1.2 - Hepatite Viral Crônica C

a) ser portador do HCV - Detecção do HCV-RNA por biologia molecular (qualitativo);

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

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

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

c) ter entre 12 e 70 anos; e

d) ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm<sup>3</sup> e de neutrófilos acima de 1.500/mm<sup>3</sup>.

### 3.2. Critérios de Inclusão para Tratamento com Interferon Alfa Peguilado

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

a) ser portador do vírus da hepatite C do genótipo 1, utilizando-se técnicas de biologia molecular para detecção e posterior caracterização genotípica do HCV; e

d) ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm<sup>3</sup>.

#### 4. Critérios de Exclusão do protocolo de tratamento

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

- a) tratamento prévio com interferon peguilado (associado ou não à ribavirina);
- b) consumo abusivo de álcool nos últimos 6 meses;
- c) hepatopatia descompensada;
- d) cardiopatia grave;
- e) doença da tireóide descompensada;
- f) neoplasias;
- g) diabetes melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada;
- h) convulsões não controladas;
- i) imunodeficiências primárias;
- j) homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo;
- k) gravidez (beta-HCG positivo); e
- l) não concordância com o Termo de Responsabilidade.

O tratamento do HCV em transplantado será tema de discussões nas reuniões do Comitê Assessor do PNHV e seguirá para posterior regulamentação.

#### 5. Situações Especiais

##### 5. 1. Pacientes com co-infecção HIV-HCV

###### 5.1. 1. Considerações gerais do manejo

- a) Em pacientes com contagem CD4 elevado, é preferível tratar o HCV antes do HIV;
- b) Em pacientes que necessitam TARV é preferível iniciar TARV e postergar o tratamento do HCV para recuperação imune do HIV;
- c) O início concomitante do tratamento é de difícil manejo pela quantidade de comprimidos, os antiretrovirais para o HIV e a Ribavirina para o HCV e pela toxicidade das drogas e interação entre elas; e
- d) Deve haver cautela no uso simultâneo de ribavirina e DDI, que pode aumentar o risco de acidose lática e pancreatite, principalmente em pacientes cirróticos. Também, sugere-se cautela na associação de zidovudina com ribavirina, pois as duas drogas têm como efeito adverso à anemia. Sempre que possível, durante o tratamento com ribavirina, deve-se utilizar esquema antiretroviral que não contenha essas drogas.

###### 5.1.2. Critérios de tratamento em pacientes com coinfeção HIV-HCV:

- a) Poderão ser tratados os pacientes que não estejam em falha terapêutica do HIV, estáveis clínica (ausência de infecção oportunista ativa ou nos últimos seis meses) e imunologicamente (contagem mantida de linfócitos T CD4+ > 200 cels/mm<sup>3</sup>); e
- b) Pacientes co-infectados pelo HCV/ HIV, com presença de qualquer grau de fibrose (de F1 a F4) deverão receber tratamento.

##### 5.2. Pacientes pediátricos:

5.2.1. Pacientes pediátricos maiores de 3 e menores de 18 anos, em que se considere o tratamento para hepatite C, poderão receber interferon alfa convencional associado à Ribavirina.

5.2.2. Quanto ao uso de interferon peguilado em pacientes pediátricos há necessidade de se aguardar a conclusão dos estudos mostrando as evidências científicas e sua aprovação pelas agências reguladoras, incluindo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Neste sentido, este protocolo não recomenda, neste momento, interferon peguilado nesta faixa etária.

##### 5.3. Paciente com distúrbios psiquiátricos

Pacientes com distúrbios psiquiátricos devem ter a sua condição psiquiátrica estabilizada, em tratamento psiquiátrico regular e com avaliação de especialista em psiquiatria, liberando o paciente para o tratamento. Sugere-se nesses casos avaliar a relação risco-benefício.

##### 5.4. Paciente com doença cérebro-vascular, coronária ou insuficiência cardíaca

Paciente com doença cérebro-vascular, coronária ou insuficiência cardíaca devem ter a sua condição clínica estabilizada. Esses pacientes são mais sujeitos a efeitos adversos e sugere-se, nesses casos, avaliar a relação risco-benefício.

##### 5.5. Pacientes com insuficiência renal crônica

Pacientes com depuração da creatinina endógena (DCE) abaixo de 50 ml/min e/ou em hemodiálise devem ser tratados em Serviços de Alta Complexidade do SUS. A ribavirina não deve ser utilizada em pacientes com clearance < 50 ou sob hemodiálise. Taxas de resposta viral sustentada mais alta são alcançadas nesses pacientes com o tratamento do interferon, comparando-se com pacientes sem insuficiência renal,

possivelmente pelo aumento da meia vida do medicamento nessa situação. A atividade do interferon peguilado é diminuída em pacientes com insuficiência renal crônica.

5.6. Pacientes com hemólise, hemoglobinopatias e supressão de medula óssea

Nestas situações pode ser considerada a possibilidade de monoterapia com interferon peguilado

5.7. Pacientes com hemofilia

Nesta situação os pacientes podem realizar o tratamento sem a necessidade da biópsia hepática.

5.8. Pacientes com cirrose compensada

Em pacientes com cirrose compensada diagnosticada clinicamente e/ou através de exames laboratoriais, e que apresentem varizes de esôfago e indícios ecográficos dessa situação, também podem realizar o tratamento sem a necessidade de biópsia hepática.

5.9. Pacientes usuários de drogas

O tratamento para usuários de drogas deverá ser individualizado, sendo necessária avaliação periódica em relação ao consumo de substâncias e sua interação com o tratamento indicado.

6. Tratamento

6.1. Fármacos e Apresentações

a) interferon alfa-2a recombinante: frasco-ampola com 3.000.000 UI, 4.500.000 UI e 9.000.000 UI para uso subcutâneo.

b) interferon alfa-2b recombinante: frasco-ampola com 3.000.000 UI, 4.500.000 UI, 5.000.000 UI, 9.000.000 UI e 10.000.000 UI para uso subcutâneo.

c) interferon peguilado alfa-2a: frasco-ampola com 135 (apesar de estar registrada na ANVISA, não está sendo comercializada atualmente no Brasil) e 180 mcg.

d) interferon peguilado alfa-2b: frasco-ampola de 50 mcg (apesar de estar registrada na ANVISA, não está sendo comercializada atualmente no Brasil), frasco-ampola de 80, 100, 120 e 150 mcg. As ampolas de 80, 100 e 120 mcg contêm, respectivamente segundo informações da bula do medicamento registrada na ANVISA, 112, 140 e 168 mcg de interferon peguilado.

e) ribavirina: cápsulas com 250 mg.

6.2. Esquemas de Administração

a) Hepatite viral aguda C

a.1. Início do tratamento: Interferon convencional alfa-2a ou alfa-2b, 5.000.000 UI, SC, 1 vez ao dia, durante 4 (quatro) semanas; e

a.2. Na seqüência: Interferon convencional alfa-2a ou alfa-2b, 3.000.000 UI, SC, 1 vez ao dia, durante 20 (vinte) semanas.

b) Hepatite viral crônica C

b.1. Interferon convencional alfa-2a ou alfa-2b, 3.000.000 UI, SC, 03 (três) vezes por semana, associado ou não à ribavirina; a não utilização da ribavirina só pode ocorrer depois de esgotadas as tentativas constantes nos item 8. A. e 8.B. ou nas situações previstas no item 5.6;

b.2. Interferon peguilado alfa-2a, 180mcg, SC, 1 vez por semana, associado ou não à ribavirina; a não utilização da ribavirina só pode ocorrer depois de esgotada as tentativas constantes nos item 8. A. e 8. B. ou nas situações previstas no item 5.6;

b.3. Interferon peguilado alfa-2b, SC, 1 vez por semana, associado (1,5 mcg/kg), ou não (1 mcg/kg) à ribavirina; a não utilização da ribavirina só pode ocorrer depois de esgotada as tentativas constantes nos item 8. A. e 8. B. ou nas situações previstas no item 5.6.

b.4. Ribavirina, 1000 a 1250mg por dia, via oral, para pacientes com genótipo tipo 1 (1000 mg por dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg por dia para pacientes com 75 kg ou mais); e

b.5. Ribavirina, 800 a 1000mg por dia, via oral, para pacientes com genótipos 2 ou 3.

**Tabela 1 - Modo de administração interferon peguilado alfa-2b em monoterapia (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis)**

Peso do Paciente	Apresentação	Volume total da ampola	Quantidade a ser administrada	Volume a ser administrado
40 – 51,9 kg	80 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	48 mcg	0,3 ml
52 – 69,9 kg			64 mcg	0,4 ml
70 – 87,9 kg			80 mcg	0,5 ml
88 – 99,9 kg			96 mcg	0,6 ml
100 - 115 kg			112 mcg	0,7 ml
116 - 129,9 kg	100 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	120 mcg	0,6 ml
130 - 147,9 kg			140 mcg	0,7 ml
> 148 kg	120 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	156 mcg	0,6 ml

**Tabela 2 - Modo de administração interferon peguilado alfa-2b combinado com ribavirina (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis)**

Peso do Paciente	Apresentação	Volume total da ampola	Quantidade a ser administrada	Volume a ser administrado
40-46,9 kg	80 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	64 mcg	0,4 ml
47-57,9 kg			80 mcg	0,5 ml
58-67,9 kg			96 mcg	0,6 ml
68-76,9 kg			112 mcg	0,7 ml
77-84,9 kg	100 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	120 mcg	0,6 ml
85-97,9 kg			140 mcg	0,7 ml
98-104,9 kg	120 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	156 mcg	0,6 ml
> 105 kg			168 mcg	0,7 ml

### 6.3 Esquema e tempo de tratamento

#### 6.3.1. Primeiro tratamento

##### 6.3.1.1. Interferon não peguilado

- a) pacientes portadores de genótipo 2 e 3 deverão completar 24 (vinte e quatro) semanas de tratamento.
- b) pacientes portadores de genótipo 4 e 5 deverão completar 48 (quarenta e oito) semanas de tratamento.

##### 6.3.1.2. Interferon peguilado

- a) pacientes portadores de genótipo 1 deverão completar 48 (quarenta e oito) semanas, desde que seja documentada a presença de Resposta Virológica Precoce na 12<sup>a</sup> semana de tratamento, com negatificação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao nível pré-tratamento.

b) pacientes co-infectados pelo HIV/HCV independentemente do genótipo e com qualquer grau de fibrose (F1 a F4) deverão realizar o tratamento com interferon peguilado associado ou não a ribavirina por 48 (quarenta e oito) semanas, desde que seja documentada a presença de Resposta Viroológica Precoce (negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao nível pré-tratamento, na 12ª semana de tratamento. Recomenda-se que pacientes com 75 Kg ou mais utilizem a dosagem de 1200mg (pela apresentação da ribavirina de 250 mg, usa-se na prática 1250 mg) e menores que 75 Kg, 1000 mg, independente do genótipo. Observação: A dose de ribavirina nunca deve ser inferior a 11 mg por quilo ao iniciar o tratamento.

#### 6.3.2. Retratamento

##### 6.3.2.1. Interferon peguilado

###### a) Pacientes recidivantes

Pacientes recidivantes após tratamento com interferon convencional associado ou não à ribavirina, independente do genótipo, poderão ser tratados com interferon peguilado e ribavirina devendo completar o esquema até a 48ª (quadragésima oitava) semana, desde que seja documentada a presença de Resposta Viroológica Precoce na 12ª semana de tratamento (negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) em relação ao nível pré-tratamento.

###### b) Pacientes não-respondedores

Pacientes não-respondedores após tratamento com interferon convencional associado ou não à ribavirina, independente do genótipo, poderão ser tratados com interferon peguilado e ribavirina, devendo completar o esquema até a 48ª (quadragésima oitava) semana, desde que seja documentada a presença de Resposta Viroológica Precoce na 12ª semana de tratamento (negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) em relação ao nível pré-tratamento.

###### c) Pacientes com coinfeção HIV-HCV

Pacientes co-infectados HIV HCV, recidivantes ou não respondedores ao interferon convencional associado à ribavirina, de qualquer genótipo, deverão fazer o retratamento com interferon peguilado + ribavirina, devendo completar o esquema até a 48ª (quadragésima oitava) semana, desde que seja documentada a presença de Resposta Viroológica Precoce na 12ª semana de tratamento (negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) em relação ao nível pré-tratamento);

Observação: a recomendação em co-infectados baseia-se em similaridade com os resultados obtidos em mono-infectados.

d) pacientes portadores de genótipos 4 e 5, recidivantes ou não respondedores ao interferon convencional deverão receber retratamento com interferon peguilado + ribavirina, devendo completar o tratamento por 48 (quarenta e oito) semanas, desde que na 24ª (vigésima quarta) semana de tratamento tenham negativado o exame HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo).

Observação: Como não há evidências científicas consistentes este Protocolo não recomenda o retratamento com interferon peguilado dos portadores do genótipo 1 da hepatite C previamente tratados com interferon peguilado.

#### 6.4. Interrupção do Tratamento

##### 6.4.1. Interferon não peguilado

a) pacientes com efeitos adversos sérios.

b) pacientes intolerantes ao tratamento.

##### 6.4.2. Interferon-alfa peguilado

a) pacientes com efeitos adversos sérios.

b) pacientes intolerantes ao tratamento.

c) pacientes com HCV genótipo tipo 1, que após 12 (doze) semanas de tratamento com interferon peguilado associado à ribavirina, ou em monoterapia com interferon peguilado, não tenham negativado o exame HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) ou que não tenham obtido uma redução maior ou igual a 100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral pré-tratamento.

d) pacientes portadores de genótipos 4 e 5 que após 24 (vinte e quatro) semanas de tratamento com interferon peguilado associado à ribavirina, não tenham negativado o exame HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo).

#### 6.5. Logística

Aqueles pacientes que estiverem em tratamento com interferon peguilado devem ter suas doses semanais aplicadas em Serviços de Tratamento Assistido ou em serviço especialmente identificado para tal fim pelas Secretarias Estaduais e/ou Municipais de Saúde. Assim, as ampolas ficarão em poder dos serviços já mencionados e não dos pacientes em tratamento. Para facilitar o trabalho dos serviços identificados, sugere-se que os pacientes sejam agrupados e previamente agendados para a aplicação do medicamento. Dependendo da apresentação comercial disponível na Secretaria, indicação e peso do paciente, o uso das ampolas do medicamento poderá ser compartilhado se adotadas as medidas técnicas de segurança de manipulação e aplicação do medicamento. Os Serviços de Tratamento Assistido ou os serviços especialmente identificados para tal fim pelas Secretarias Estaduais e/ou Municipais de Saúde deverão possuir equipe multidisciplinar com o objetivo de facilitar e aumentar a adesão do paciente ao tratamento. Recomenda-se que as Secretarias procurem garantir o tratamento do seu início ao fim com a mesma molécula de alfapeinterferona-alfa 2a ou alfa 2b.

## 7. Monitoramento

### 7.1. Avaliação Inicial

Os pacientes com hepatite C, que são candidatos a tratamento, devem ser submetidos a uma avaliação inicial. Nessa avaliação devem constar anamnese completa, exame físico e os seguintes exames complementares:

- a) hemograma completo com contagem de plaquetas.
- b) ALT, AST.
- c) tempo de protrombina, bilirrubinas, albumina.
- d) creatinina, ácido úrico, glicemia de jejum.
- e) TSH.
- f) anti-HIV.
- g) HBsAg.
- h) beta-HCG para mulheres em idade fértil que usarão ribavirina.
- i) biópsia hepática e exame anátomo patológico realizado nos últimos 02 (dois) anos, salvo nos casos definidos nos itens 5.9 e 5.10 deste Protocolo.
- j) genotipagem do HCV - Biologia Molecular: o exame de genotipagem só deve ser solicitado em candidatos a tratamento, ou seja, após o paciente já ter preenchido todos os critérios de inclusão e realizado a biópsia hepática, salvo nos casos definidos nos itens 5.9 e 5.10 deste Protocolo, e não apresentar critérios de exclusão;
- k) genotipagem do HCV - Biologia Molecular: o exame de genotipagem em pacientes coinfectados HIV HCV pode ser facultativo, à medida que estes pacientes deverão utilizar interferon peguilado independente do genótipo.
- l) pacientes com genótipo tipo 1 e que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguilado-alfa associado à ribavirina ou pacientes que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguilado-alfa monoterapia (somente os descritos no item 5.6), já tendo preenchido todos outros critérios de inclusão e não apresentem critérios de exclusão, deverão realizar o exame HCV - Detecção por Tecnologia Biomolecular de Ácido Ribonucléico (teste quantitativo) antes do início do tratamento.

### 7.2. Monitorização com exames laboratoriais, que não os de biologia molecular, durante o tratamento

Aqueles pacientes que, após a realização da avaliação inicial, se enquadrarem nos critérios de inclusão, e que não apresentem critérios de exclusão, poderão iniciar com um dos tratamentos propostos deste Protocolo. Os pacientes em uso da medicação deverão ser monitorizados, principalmente nas fases iniciais do tratamento. Os exames mínimos que o paciente deverá realizar durante o tratamento são:

- a) hemograma, plaquetas, ALT, AST, creatinina a cada 15 (quinze) dias no primeiro mês, sendo que após esse período, os exames devem ser realizados mensalmente.
- b) TSH a cada 03 (três) meses.
- c) para mulheres em idade fértil em uso de ribavirina: beta- HCG a cada 03 (três) meses.

### 7.3. Monitorização da Resposta Viroológica através de exames de biologia molecular

7.3.1. Nos pacientes em uso de Interferon não-peguilado associado à ribavirina nos genótipo tipo 2 e 3, deverá ser realizado o exame de HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na 24<sup>a</sup> (vigésima quarta) semana, quando deverão interromper o tratamento.

Pacientes que tiverem o exame da HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) positiva na 24<sup>a</sup> (vigésima quarta) semana de tratamento serão considerados não-respondedores. Os pacientes com esse exame negativo ao final do tratamento (24<sup>a</sup> semana) devem repeti-lo após 24 (vinte e

quatro) semanas para avaliar resposta virológica sustentada (RVS). Em casos de pacientes com resultado positivo nesta 48ª semana, considerá-los recidivantes.

#### 7.3.2. Interferon peguilado associado à ribavirina ou interferon peguilado monoterapia no genótipo 1

Nos pacientes que estiverem em uso de interferon peguilado associado à ribavirina ou interferon peguilado monoterapia deverá ser realizado o exame de HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) na 12ª (décima segunda) semana de tratamento. Pacientes que não tenham negativado o exame de carga viral ou que não tenham obtido uma redução de 100 x no número de cópias em relação à carga viral pré-tratamento deverão interromper o tratamento. Pacientes que tenham negativado o exame de carga viral ou que tenham obtido uma redução de 100 x no número de cópias em relação à carga viral pré-tratamento deverão mantê-lo, realizando HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na 48ª (quadragésima oitava) semana, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na 48ª semana seja negativo, o exame será repetido após 24 semanas para avaliação da RVS.

7.4. Considerações sobre monitorização com exame de HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na semana 4

##### 7.4.1. Pacientes com genótipo 1

Nos pacientes com genótipo 1, em tratamento com interferon peguilado associado à ribavirina, a realização do HCV-RNA por biologia molecular (qualitativo) na semana 4, para detectar a Resposta Virológica Rápida não deve servir como parâmetro para interromper o tratamento. A suspensão do tratamento, como já estabelecida, deve ser feita somente nos pacientes que não obtém Resposta Virológica Precoce na semana 12. Devido a isto, o algoritmo obrigatório de biologia molecular, diagnóstico e de acompanhamento dos portadores crônicos de hepatite C genótipo 1, ainda não inclui a realização de exame de HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na semana 4.

##### 7.4.2. Pacientes com genótipo 2 e 3

Os trabalhos que apontam para um menor período de tratamento nos pacientes com genótipo 2 e 3 levando em consideração a semana 4, utilizaram interferon peguilado no esquema terapêutico, o que presente protocolo não propõe. Devido a isto, o algoritmo obrigatório de biologia molecular, diagnóstico e de acompanhamento dos portadores crônicos de hepatite C genótipo 2 e 3, não inclui a realização de exame de HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na semana 4.

## 8. Manejo de complicações resultantes do tratamento

Pacientes em uso de interferon (convencional ou peguilado) e/ ou ribavirina, que apresentem anemia e/ ou leucopenia, devem ser manejados com uso de fatores crescimento mielóide (Eritropoetina recombinante e/ou filgrastim, molgramostim ou lenogratim ou redução da dose dos medicamentos, segundo o protocolo a seguir:

a) Até a 12ª semana do tratamento:

1º passo: Uso de Fatores estimulantes;

2º passo: Redução da dose dos medicamentos, em caso de resposta inadequada ao 1º passo.

b) pós a 12ª semana de tratamento:

1º passo: Redução da dose dos medicamentos;

2º passo: Uso de Fatores estimulantes, em caso de resposta inadequada ao 1º passo.

### 8.1. Uso de Eritropoetina recombinante

Indicação: com hemoglobina atual < 10 g/ dL ou queda > 3.0 g/ dL em relação ao nível pré-tratamento, em pacientes que se mostrem sintomáticos em relação à anemia.

Momento de uso: Ver protocolo acima (antes ou após a 12ª semana de tratamento);

Posologia: 40.000UI, SC, a cada semana.

Indicador de resposta: Elevação da hemoglobina para nível > ou = a 10 g/ dL.

Tempo de uso: Variável conforme a necessidade para manter o paciente com hemoglobina para nível > ou = a 10 g/ dL.

### 8.2. Uso de filgrastim, molgramostim ou lenogratim

Indicação: Neutrófilos < 750 cel/mm<sup>3</sup>;

Momento de uso: Ver protocolo acima (antes ou após a 12ª semana de tratamento);

Posologia: 300 mcg, SC, 1 vez por semana; Indicador de Resposta: Elevação de neutrófilos para valores > ou = a 750 cel./ mm<sup>3</sup>;

Tempo de uso: Variável conforme a necessidade para manter o paciente com neutrófilos > ou = a 750 cel/ mm<sup>3</sup>.

### 8.3 Redução da dose do Interferon

Momento: Ver protocolo acima (antes ou após a 12ª semana de tratamento);



Intensidade: Inicialmente reduzir até 20% da dose em uso. Redução superior a 20% da dose deve ser realizada, a juízo clínico, após falência de todas alternativas de manejo citadas neste protocolo.  
Critério de suspensão: Manutenção de neutrófilos < 500 cel/ mm<sup>3</sup>, em qualquer momento do tratamento, após uso de fatores estimulantes e redução da dose do medicamento, conforme o protocolo acima.

#### 8.4. Redução da dose da Ribavirina:

Momento: Ver protocolo acima (antes ou após a 12ª semana de tratamento)

Intensidade: Inicialmente reduzir até 20% da dose em uso. Caso seja necessária redução maior que 20%, deve-se tentar manter a dose mínima de 10,6 mg/Kg/dia.

Critério de suspensão: Hemoglobina < 8.0 g/dL ou manutenção de sintomas de anemia, após o uso de fatores estimulante e redução de dose do medicamento, conforme protocolo acima.

#### 8.5. Manejo da plaquetopenia

Não existem citocinas disponíveis comercialmente para o manejo da plaquetopenia induzida pelo tratamento com interferon. Deste modo, deve-se manejar os pacientes que apresentam tal alteração com redução de dose dos medicamentos, conforme protocolo a seguir:

A) Plaquetas < ou = 50.000: Reduzir dose do Interferon (convencional ou peguilado) em até 50%;

B) Plaquetas < ou = 25.000: Suspender o tratamento.

8.6. Pacientes coinfectados HIV HCV em uso de interferon (convencional ou peguilado) associado à ribavirina, que apresentem anemia (Hb < 10.0) e/ou neutropenia (neutrófilos < 1.000), devem ser manejados pela substituição da zidovudina pelo tenofovir, pelo uso de fatores crescimento mielóide (eritropoetina recombinante e/ou filgrastin, molgramostim ou lenogratin para anemia e leucopenia, respectivamente) e/ou pela redução da dose dos medicamentos, conforme o esquema apresentado nos itens 8.1 a 8.4. A redução de doses da ribavirina e interferon deve ser evitada antes da 12ª semana de tratamento.

#### 9. Benefícios Esperados com o Tratamento

a) resposta virológica sustentada, definida pelo exame de HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na semana 24 após o final do tratamento negativo;

b) aumento da expectativa de vida;

c) melhora da qualidade de vida;

d) redução da probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal que necessite de transplante hepático; e

e) diminuição do risco de transmissão da doença.

## ANEXO II TERMO DE RESPONSABILIDADE

Interferon alfa, Interferon alfa Peguilado e Ribavirina

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do (a) paciente), abaixo identificado (a) e firmado (a), declaro ter sido informado (a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de interferon alfa ou interferon alfa peguilado, associados ou não com ribavirina, preconizados para o tratamento da Hepatite viral C.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente poderá ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado que a associação de ribavirina + interferon alfa ou ribavirina + Interferon peguilado podem trazer os seguintes benefícios no tratamento da Hepatite viral C:

1) Redução da replicação viral;

2) Melhora da inflamação e fibrose hepáticas;

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos, riscos e advertências a respeito da associação de ribavirina + interferon alfa ou ribavirina + interferon peguilado no tratamento da Hepatite Viral Crônica C:

- 1) Medicamentos classificados na gestação como fator de risco X para ribavirina (contra-indicada durante a gestação por causar graves defeitos, efeitos teratogênicos, oncogênicos, mutagênicos e embriotóxicos significativos nos bebês) e fator de risco C para interferon alfa e interferon peguilado (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- 2) É contra-indicado o uso da ribavirina em pacientes de ambos os sexos nos quais o controle da contracepção não pode ser feito de maneira adequada e rigorosa, devendo ser utilizado método seguro de contracepção para pacientes em idade fértil até seis meses do final do tratamento;
- 3) Não é recomendada a amamentação durante o tratamento com ribavirina, interferon alfa e interferon peguilado;
- 4) Deve-se evitar a gravidez durante a vigência do tratamento e por 6 meses após seu término;
- 5) O paciente não deve doar sangue;
- 6) Os principais efeitos adversos relatados para o interferon alfa e interferon peguilado são dor de cabeça, fadiga, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, febre, tontura, dor torácica dificuldade de concentração, dor, perda de cabelo, coceiras, secura na pele, borramento da visão, alteração no paladar gosto metálico na boca, estomatite, náuseas, perda de apetite, diarreia, dor abdominal, perda de peso, dor muscular, infecções virais, reações alérgicas de pele, hipertireoidismo e hipotireoidismo, vômitos, indigestão, diminuição das células do sangue (plaquetas, neutrófilos, hemácias), tosse, faringite, sinusite. Os efeitos adversos menos frequentes incluem comportamento agressivo, aumento da atividade de doenças auto-imunes, infarto do miocárdio, pneumonia, arritmias, isquemias;
- 7) Os principais efeitos adversos relatados para ribavirina incluem cansaço, fadiga, dor de cabeça, insônia, náuseas, perda de apetite, anemia. Os efeitos adversos menos frequentes são: dificuldade na respiração, conjuntivite, pressão baixa, alergias de pele, rinite, faringite, lacrimejamento;
- 8) É necessária a realização de exames hematológicos, especialmente durante as 4 primeiras semanas de tratamento, para detecção de alterações nas células do sangue e, desta forma, quando for necessário, proceder a ajuste de dose; e
- 9) Estes medicamentos podem interagir com vários outros medicamentos. Por isso, em caso de uso de outros medicamentos, comunique ao médico. Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Termo de Responsabilidade.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente: \_\_\_\_\_

R.G. do paciente: \_\_\_\_\_

Sexo do paciente: Masculino ( ) Feminino ( ) Idade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: ( ) \_\_\_\_\_

Responsável legal (quando for o caso): \_\_\_\_\_

R.G. do responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente ou do responsável legal.

Médico Responsável: \_\_\_\_\_

CRM: \_\_\_\_\_

Endereço do consultório: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Telefone: ( ) \_\_\_\_\_

Data

Assinatura e carimbo do médico

Observações:

- a) o preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento;

b) este Termo ficará arquivado na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos.