

**SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE**  
**PORTARIA Nº 863, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2002**

O Secretário de Assistência à Saúde, no uso de suas atribuições legais, Considerando a necessidade de estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite Viral Crônica C, que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalize a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença, regulamente suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleça mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz;

Considerando a Consulta Pública a que foi submetido o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica C, por meio da Consulta Pública GM/MS nº 01, de 23 de julho de 2002 - Anexo VII, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnica científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde na sua formulação, e Considerando as sugestões apresentadas ao Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais no processo de Consulta Pública acima referido, resolve:

Art. 1º - Aprovar o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS -HEPATITE VIRAL CRÔNICA C - Interferon-alfa, Interferon-alfa peguilado, Ribavirina, na forma do Anexo desta Portaria.

§ 1º - Este Protocolo, que contém o conceito geral da doença, os critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, critérios de diagnóstico, esquema terapêutico preconizado e mecanismos de acompanhamento e avaliação deste tratamento, 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.

§ 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 cientificação 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, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, conforme o modelo integrantes do Protocolo.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

**RENILSON REHEM DE SOUZA**

ANEXO

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**

**HEPATITE VIRAL CRÔNICA C**

Interferon-alfa, Interferon-alfa Peguilado, Ribavirina

**1. Introdução**

O vírus da Hepatite C (HCV) é uma importante causa de cirrose em todo mundo<sup>1</sup>. Pertence ao gênero Hepacivirus da família Flaviviridae, sendo seu genoma constituído por uma hélice simples de RNA. Possui aproximadamente 9600 nucleotídeos, com uma única região de leitura que produz uma proteína de cerca de 3000 aminoácidos. Essa proteína é após partida por proteases virais e do hospedeiro em pelo menos 10 proteínas estruturais e não estruturais. Existe uma grande variabilidade na seqüência genômica do HCV, sendo que as amostras isoladas em todo o mundo foram agrupadas em 6 genótipos, sendo no Brasil os mais freqüentes os genótipos 1, 2 e 3<sup>2</sup>. Sabe-se que dentre esses, o genótipo 1 caracteriza-se pela maior resistência ao tratamento antiviral<sup>1</sup>. Não se conhece ao certo a prevalência da infecção pelo HCV no Brasil. Em estudo transversal realizado em bancos de sangue, a prevalência de doadores com anti-HCV positivo foi de 1,23%<sup>2</sup>. Como nem todos pacientes com o anticorpo portam o vírus, estima-se que a prevalência da infecção crônica pelo HCV esteja ao redor de 1% da população em geral.

Tanto a infecção crônica quanto a infecção aguda pelo HCV são usualmente assintomáticas<sup>3,4</sup>, estimando-se que apenas um terço dos pacientes com infecção aguda pelo vírus C venham a ter sintomas ou icterícia<sup>5</sup>. A persistência do HCV-RNA por mais do que seis meses após a infecção caracteriza a infecção crônica pelo HCV. É tema controverso a proporção de pessoas infectadas pelo HCV que desenvolverá infecção crônica, mas calcula-se que esse valor em média deve ficar entre 70 a 80% dos infectados<sup>5</sup>.

As principais complicações potenciais da infecção crônica pelo vírus C, a longo prazo, são a cirrose, a insuficiência hepática terminal e o carcinoma hepatocelular<sup>5</sup>. O percentual de pacientes cronicamente infectados que evoluem para cirrose após 20 anos do contágio varia entre diversos estudos, sendo que estudos de base populacional resultaram em taxas de 4 a 10%, enquanto que em estudos realizados em clínicas especializadas em doenças hepáticas a incidência encontrada é de até cerca de 20%<sup>6</sup>, sendo que provavelmente a taxa correta situe-se entre 10 e 15%<sup>7</sup>. Entretanto pouco se sabe a respeito da evolução da infecção crônica pelo HCV em períodos mais longos do que duas décadas. Uma vez com cirrose, cerca de 1 a 4% dos pacientes por ano desenvolvem carcinoma hepatocelular.

Em 1998 foram publicados dois ensaios clínicos envolvendo 1744 pacientes que mostraram o maior benefício da terapia combinada de interferon-alfa e ribavirina sobre a monoterapia com interferon-alfa<sup>8,9</sup>, tendo sido mostrado maior benefício no tratamento de pacientes com genótipo 1 por 48 semanas e genótipo não-1 por 24 semanas. Essa conduta foi posteriormente ratificada pelo Consenso Internacional de Paris realizado em 1999<sup>10</sup>. Uma nova forma de interferon foi desenvolvida, que se chama interferon peguilado ou peginterferon. A peguilação é uma técnica desenvolvida pela indústria de cosméticos e também utilizada na produção de alimentos, que consiste em unir uma molécula de polietilenoglicol à molécula de interferon. Tornando-se maior, o interferon é mais dificilmente metabolizado, dessa forma suas dosagens sanguíneas permaneceriam elevadas

por um maior tempo. A atividade biológica do interferon permanece qualitativamente inalterada, porém mais fraca do que a do interferon livre<sup>11</sup>, e a sua administração, que ao invés de ser três vezes por semana, passa a ser semanal.

Um ensaio clínico randomizado aberto de fase 3 comparando-se interferon convencional mais ribavirina versus interferon peguilado mais ribavirina foi publicado por Manns e colaboradores em setembro de 2001 na revista Lancet<sup>12</sup>, mostrando um pequeno benefício da combinação utilizando interferon peguilado e ribavirina sobre a combinação interferon convencional e ribavirina. O interferon peguilado na dose de 1,5 mcg/kg mais ribavirina teve uma taxa de resposta viral sustentada de 54% versus 47% do interferon convencional. O Food and Drug Administration nos Estados Unidos da América, reanalisaram os dados de Manns<sup>13</sup> e concluíram que a diferença entre o interferon peguilado (resposta de 52%) e o interferon convencional (resposta de 46%) foi de apenas 6%. Além disso, estatisticamente (ainda com uma chance de erro de 5%) esse valor pode estar situado entre 0,18% e 11,63%.

Outro ensaio clínico randomizado aberto de fase 3 realizado por Fried e colaboradores<sup>14</sup>, comparou três grupos. Um grupo utilizou interferon peguilado associado à ribavirina, outro grupo utilizou interferon peguilado monoterapia e um terceiro grupo utilizou interferon convencional associado a ribavirina, tendo sido obtido uma taxa de resposta viral sustentada de 56% no grupo associando interferon peguilado e ribavirina, 30% no grupo utilizando interferon peguilado monoterapia e 44% no grupo associando interferon convencional e ribavirina<sup>15</sup>. Outro estudo foi realizado com a finalidade de se estabelecer a melhor dose de ribavirina para ser associada ao interferon peguilado, assim como o tempo de tratamento mais adequado<sup>16</sup>. Quatro grupos foram tratados, um associando-se interferon peguilado e ribavirina 800 mg por 24 semanas, um grupo associando interferon peguilado e ribavirina 1000-1200 mg por 24 semanas, outro grupo utilizando interferon peguilado e ribavirina 800 mg por 48 semanas e um quarto grupo tratado com interferon peguilado e ribavirina 1000-1200 mg por 48 semanas. Nos grupos utilizando dose mais alta de ribavirina, 1000 mg foi administrada para pacientes com menos de 75 kg e 1200 para pacientes com 75 kg ou mais. Os pacientes com HCV genótipo tipo 1 foram distribuídos na proporção de 1:1:4:4 e os do genótipo tipo não-1 foram distribuídos na proporção 1:1:1:1 entre os grupos. O estudo mostrou que para pacientes com genótipo tipo 1, grupos que utilizaram menores doses de ribavirina e/ou por 24 semanas tiveram um percentual de resposta viral sustentada significativamente menor, recomendando-se portanto a utilização de interferon peguilado associado a ribavirina 1000-1200 mg por 48 semanas para pacientes do genótipo tipo 1. Para pacientes com HCV tipo não-1 não houve redução da eficácia na utilização do medicamento por 24 semanas associado a doses de 800 mg de ribavirina em relação aos outros grupos, portanto podendo ser esse o tempo de tratamento e dose de ribavirina empregada.

Existem algumas dúvidas sobre a superioridade do interferon peguilado versus interferon convencional. A primeira delas é que todos os estudos realizados fazendo essa comparação foram abertos, ou seja, todos os pacientes, assim como os médicos, sabiam qual tratamento estava sendo dado para cada paciente. Estudos abertos tendem a mostrar 17 a 30% a mais de resposta para a nova terapia, mesmo que na realidade não exista diferença entre os tratamentos<sup>17</sup>.

O ensaio clínico de Manns e colaboradores não mostrou diferença estatística entre os tratamentos com interferon peguilado e interferon nesses genótipos<sup>12,13</sup>. Na versão final do documento elaborado no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos sobre o tratamento da hepatite C, de autoria de 72 dos maiores especialistas em doenças hepáticas dos Estados Unidos, França, Canadá e Itália, divulgado dia 26 de agosto de 2002, consta que: „Entre pacientes com genótipo 2 e 3, respostas virais sustentadas com interferon convencional e ribavirina foram comparáveis àquelas obtidas com interferon peguilado e ribavirina, e portanto interferon convencional e ribavirina podem ser usados no tratamento de pacientes com esses genótipos“<sup>7</sup>. Outra questão é a dose de interferon peguilado utilizada. Como os pacientes que receberam interferon peguilado 1,5 mcg/kg, apresentaram mais efeitos adversos, Manns e colaboradores<sup>12</sup> justificaram que isso ocorreu devido a alta dose de interferon peguilado utilizada comparada a dose de interferon convencional 3.000.000 UI 3 vezes por semana. Um estudo publicado por Mangia no Journal of Hepatology<sup>18</sup> comparou a utilização de 3.000.000 UI de interferon convencional associado a ribavirina versus 5.000.000 UI de interferon associado a ribavirina. Neste estudo observou-se maior taxa de resposta nos tratados com 5.000.000 UI de interferon-alfa nos pacientes com genótipo tipo 1, exatamente o mesmo grupo beneficiado com interferon peguilado no estudo de Manns<sup>12</sup>. Não existem estudos clínicos de fase III comparando-se interferon peguilado com interferon convencional 5.000.000 de UI. Dessa forma persiste a dúvida se a pequena diferença observada foi devida ao processo de peguilação ou se foi devida a maior dose de interferon molecular per se.

Não existem estudos comparativos entre os interferons peguilados alfa-2a e alfa-2b e, tanto o Consenso francês<sup>19</sup> quanto o realizado no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos<sup>7</sup>, não fazem distinção entre esses dois interferons peguilados disponíveis. Da mesma forma, estas duas apresentações de interferon peguilado, observadas as diferentes dosagens, são consideradas equivalentes neste protocolo, considerando a ausência de evidência de superioridade de uma sobre a outra.

## 2. Classificação CID 10

### 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:

- a) ser portador de HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) positiva;
- b) apresentar transaminases acima de uma vez e meia o limite superior da normalidade, em pelo menos três determinações com intervalo mínimo de um mês entre elas, sendo pelo menos uma delas nos últimos seis meses;
- c) ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou periportal grau 2 da classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e/ou presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F1 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia);
- d) ter entre 12 e 70 anos;

e) 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<sub>2</sub> do item 3.1 acima, nos seguintes critérios:

a) ser portador do vírus da hepatite C do genótipo 1, segundo exame de reação em cadeia da polimerase com genotipagem;

b) ter biópsia hepática nos últimos 24 meses com fibrose septal (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia) 19;

c) ter entre 18 e 70 anos de idade;

d) ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm<sup>3</sup> para cirróticos e de 90.000/mm<sup>3</sup> para não cirróticos e de neutrófilos acima de 1.500/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 com interferon peguilado, pacientes com as seguintes condições:

¿ tratamento prévio com interferon alfa associado à ribavirina<sup>19</sup>;

¿ tratamento prévio com interferon peguilado (associado ou não à ribavirina);

¿ tratamento prévio com monoterapia com interferon alfa previamente, não tendo tido resposta virológica ou bioquímica ao tratamento<sup>20,21</sup>;

¿ consumo abusivo de álcool nos últimos 6 meses;

¿ consumo regular de drogas ilícitas (se o paciente estiver em tratamento para dependência química com boa adesão, o tratamento para hepatite C poderá ser considerado)<sup>7,19</sup>;

¿ pacientes transplantados (o tratamento do HCV em pacientes transplantados hepáticos deve ser considerado experimental, e só realizado no âmbito de protocolos de pesquisa<sup>7,19</sup>);

¿ hepatopatia descompensada;

¿ cardiopatia grave;

¿ doença da tireóide descompensada;

¿ neoplasias;

¿ diabetes melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada;

¿ convulsões não controladas;

¿ imunodeficiências primárias;

¿ homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo;

¿ gravidez (beta-HCG positivo);

¿ não concordância com os termos do Consentimento Informado.

### 5. Situações Especiais

a) paciente com co-infecção HIV-HCV: os pacientes com HIV estáveis clínica e laboratorialmente (ausência de infecção oportunista ativa ou nos últimos seis meses e com contagem de linfócitos TCD4+ > 200 céls/mm<sup>3</sup> e com carga viral menor que 5.000 cópias/mm<sup>3</sup>, ou contagem de linfócitos TCD4+ > 500 céls/mm<sup>3</sup> independentemente da carga viral) poderão ser tratados seguindo as mesmas normas deste protocolo. Em pacientes infectados pelo HIV com doença oportunista em atividade ou sem estabilidade clínico-laboratorial, o tratamento da doença oportunista e/ou HIV é prioridade. Deve haver cautela no uso simultâneo de ribavirina e DDI, que pode aumentar o risco de acidose láctica e pancreatite. Também sugere-se cautela na associação de zidovudina com ribavirina, pois as duas drogas tem como efeito adverso a anemia. Sempre que possível, durante o tratamento com ribavirina, deve-se utilizar esquema antiretroviral que não contenha essas drogas<sup>22</sup>.

b) pacientes pediátricos: não existem estudos controlados que assegurem a eficácia e a segurança do tratamento de pacientes abaixo de 18 anos com hepatite C<sup>7,13,19</sup>. Em uma revisão sistemática dos trabalhos publicados sobre tratamento de crianças com interferon convencional monoterapia<sup>23</sup> encontrou-se 35% de resposta virológica sustentada. Essas altas taxas de resposta encontradas em crianças, quando comparadas as taxas em adultos, podem ser devidas ao estágio inicial da doença, a dosagem elevada relativa de interferon ou à ausência de comorbidades nessa faixa etária<sup>24</sup>. Poucos estudos existem sobre o uso de interferon convencional e ribavirina em crianças. Não existe nenhum estudo sobre o uso de interferon peguilado em pacientes com menos de 18 anos<sup>24</sup>. Dessa forma, pacientes abaixo de 12 anos de idade, em que se considere o tratamento para hepatite C, devem ser avaliados por um comitê de especialistas nomeado pelo Gestor Estadual do SUS para avaliar o uso de interferon convencional associado ou não a ribavirina.

c) pacientes já tratados com interferon monoterapia: pacientes que tenham tido resposta, bioquímica ou virológica, ao final do tratamento, podem ser retratados com interferon convencional e ribavirina por 1 ano independente do genótipo, seguindo as demais recomendações deste protocolo;

d) hepatite C aguda: não existem estudos controlados avaliando essa situação. Devido a raridade do evento, tornando difícil a realização desses estudos, pode ser considerado tratamento com interferon convencional 5.000.000 UI por dia por 4 semanas e após 3.000.000 UI por dia por 20 semanas<sup>25</sup>, associado ou não a ribavirina<sup>26</sup>, para pacientes:

¿ que tenham tido exposição ao HCV nos quatro meses prévios a soroconversão documentada (de anti-HCV negativo para positivo) ou;

¿ que tenham tido exposição ao HCV nos quatro meses prévios ao início de quadro de icterícia e transaminases acima de 10 vezes os valores normais<sup>25</sup>. Deve-se ter o cuidado, nesses casos, de excluir outras causas de elevação de transaminases com icterícia.

Ainda é controverso o melhor momento de iniciar-se o tratamento, mas deve-se realizar HCV-RNA após três a seis meses do momento provável do contágio e tratar apenas os positivos. Dessa forma evita-se expor uma parcela dos pacientes que eliminariam o vírus espontaneamente<sup>26</sup>.

a) paciente com distúrbios psiquiátricos: devem ter a sua condição psiquiátrica estabilizada, estando realizando 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, reservando o tratamento para pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose<sup>19</sup>;

- b) paciente com doença cerebrovascular, 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, reservando o tratamento para pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose;
- c) 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 Centros de Referência no tratamento da hepatite C. A ribavirina é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal terminal. Taxas de resposta viral sustentada com interferon mais alta do que em pacientes sem insuficiência renal são alcançadas nesses pacientes, possivelmente pelo aumento da meia vida do medicamento nessa situação<sup>27</sup>. A atividade do interferon peguilado é diminuída em pacientes com insuficiência renal crônica<sup>28</sup> e não existem estudos nessa população mostrando se o interferon peguilado é seguro e mais eficaz do que interferon convencional<sup>29</sup>.
- d) hemólise, hemoglobinopatias e supressão de medula óssea: nestas situações pode ser considerada a possibilidade de monoterapia com interferon peguilado-alfa;
- e) Pacientes com genótipo 4,5,6: devem ser tratados com interferon convencional associado à ribavirina por 48 semanas, devendo o tratamento ser suspenso de o HCV-RNA estiver positivo ao final da semana 24;
- f) pacientes com hemofilia podem realizar o tratamento sem a necessidade da biópsia hepática;
- g) 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.

## 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 sub-cutâneo;
- 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 sub-cutâneo;
- c) interferon peguilado alfa-2a: frasco-ampola com 135\* e 180 mcg;
- d) interferon peguilado alfa-2b: frasco-ampola de 50\*, 80, 100, 120 e 150\* mcg (as ampolas de 80, 100 e 120 mcg contém, respectivamente, segundo informações da bula do medicamento registrada na ANVISA, 112, 140 e 168 mcg de interferon peguilado<sup>11</sup>);
- e) ribavirina: cápsulas com 250 mg.  
(\* estas apresentações, apesar de estarem registradas na ANVISA, não estão sendo comercializadas, atualmente, no Brasil).

### 6.2. Esquemas de Administração

- a) interferon-alfa: 3.000.000 UI a 5.000.000 UI SC, três vezes por semana, associado ou não à ribavirina 1000 mg por dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg por dia para pacientes com 75 kg ou mais. A dose para pacientes com menos de 40 Kg é de 3.000.000 UI/m<sup>2</sup> de superfície corporal (não exceder 3.000.000UI) e a dose de ribavirina é de 15 mg/kg;
- b) interferon peguilado alfa-2a: 180 mcg SC por semana associado ou não à ribavirina 1000-1250 mg por dia para pacientes com genótipo tipo 1 (1000mg por dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg por dia para pacientes com 75 kg ou mais);
- c) interferon peguilado alfa-2b em monoterapia (quando não associada a ribavirina): a dose preconizada é de 1 mcg/kg SC por semana<sup>13,30</sup>.

Tabela 1 - Modo de administração interferon peguilado alfa-2b em monoterapia<sup>13</sup> (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis<sup>11</sup>)

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

- a) interferon peguilado alfa-2b associado à ribavirina: 1,5 mcg/kg SC por semana 1000-1250 mg por dia para pacientes com genótipo tipo 1 (1000mg por dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg por dia para pacientes com 75 kg ou mais).

Tabela 2 - Modo de administração interferon peguilado alfa-2b combinado com ribavirina<sup>13</sup> (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis<sup>11</sup>)

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. Tempo de Tratamento e Critérios de Interrupção do Tratamento

#### 6.3.1. Interferon-alfa não peguilado

Nas situações em que for utilizado interferon-alfa não peguilado, o tratamento deve ser interrompido nos seguintes casos:

- ¿ pacientes com efeitos adversos sérios;
- ¿ pacientes intolerantes ao tratamento;
- ¿ pacientes com genótipo viral 2 e 3 e que tenham utilizado interferon-alfa não peguilado associado à ribavirina por 24 semanas;
- ¿ pacientes com genótipo viral 4,5 e 6 utilizando interferon-alfa não peguilado associado à ribavirina e que tenham HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) positiva após 24 semanas de tratamento;
- ¿ pacientes utilizando interferon alfa monoterapia e que tenham HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) positiva após 12 semanas de tratamento;
- ¿ pacientes que tenham completado 48 semanas de tratamento em quaisquer circunstâncias.

#### 6.3.2. Interferon-alfa peguilado

Nas situações em que for utilizado interferon-alfa peguilado, o tratamento deve ser interrompido nos seguintes casos:

- ¿ pacientes com efeitos adversos sérios;
- ¿ pacientes intolerantes ao tratamento;
- ¿ pacientes com HCV genótipo tipo 1, que após 12 semanas de tratamento com interferon peguilado associado à ribavirina, 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<sup>14</sup>;
- ¿ pacientes utilizando interferon peguilado monoterapia, que após 12 semanas de tratamento 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<sup>31</sup>;
- ¿ pacientes que tenham completado 48 semanas de tratamento em quaisquer circunstâncias.

### 6.4. Logística

Por razões de fármaco-economia, racionalização de dose e aplicação, aqueles pacientes que estiverem em tratamento com interferon peguilado devem ter suas doses semanais aplicadas em serviço especialmente identificado para tal fim pela Secretaria Estadual 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, adotadas as medidas técnicas de segurança de manipulação e aplicação do medicamento.

Tendo em vista que as Secretarias de Saúde poderão dispor de apenas uma das apresentações comerciais de interferon peguilado existentes no país (alfa-2a ou alfa-2b) e o fato de as mesmas terem a mesma eficácia clínica, recomenda-se que estas Secretarias orientem os médicos prescritores a prescreverem interferon peguilado para seus pacientes de acordo com as especificidades do produto disponível, conforme preconizado neste Protocolo.

## 7. Monitorização

### 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) para mulheres em idade fértil que usarão ribavirina: beta-HCG;
- i) biópsia hepática dos últimos dois anos, salvo nos casos definidos nas alíneas 2j e 2k do item 5 deste Protocolo;

j) Genotipagem do HCV - Biologia Molecular. O exame de genotipagem só se justifica após para os pacientes que já tenham preenchido todos critérios de inclusão, inclusive biópsia hepática (salvo nos casos definidos nas alíneas 2j e 2k do item 5 deste Protocolo), e não apresentem critérios de exclusão.

k) 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, 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 Durante o Tratamento

Aqueles pacientes que, após a realização da avaliação inicial, se enquadrarem nos critérios de inclusão e não apresentarem critérios de exclusão, poderão iniciar com um dos tratamentos propostos nos itens 6.2.a a 6.2.d 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:

2 hemograma, plaquetas, ALT, AST, creatinina a cada quinze dias no primeiro mês e após mensalmente;

2 TSH a cada três meses;

2 para mulheres em idade fértil em uso de ribavirina: beta-HCG a cada três meses.

#### 7.3. Monitorização da Resposta Viroológica

##### 7.3.1. Interferon não-peguilado monoterapia

Os pacientes que estiverem em uso de interferon não-peguilado monoterapia deverão realizar os seguintes exames além dos expostos acima:

HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na semana 12 de tratamento e caso o resultado seja positivo devem interromper o tratamento, sendo considerados não-respondedores. Caso o exame seja negativo, devem manter o tratamento, repetindo o exame na semana 48, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na semana 48 seja negativo, o exame será repetido após 24 semanas para avaliar resposta virológica sustentada.

##### 7.3.2. Interferon não-peguilado associado à ribavirina com genótipo tipo 1

Os pacientes que estiverem em uso de interferon não-peguilado associado à ribavirina com genótipo tipo 1 deverão realizar os seguintes exames de monitorização da resposta virológica:

HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na semana 24 de tratamento. Pacientes que tiverem resultado negativo desse exame devem manter o tratamento, repetindo o exame na semana 48, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na semana 48 seja negativo, o exame será repetido após 24 semanas para avaliar resposta virológica sustentada. Pacientes que tiverem HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) positiva na semana 24 de tratamento deverão interromper o tratamento, sendo considerados não-respondedores.

##### 7.3.3. Interferon não-peguilado associado à ribavirina com genótipo tipo 2 e 3

Os pacientes que estiverem em uso de interferon não-peguilado associado à ribavirina com genótipo tipo 2 e 3 deverão realizar os seguintes de monitorização da resposta virológica:

HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na semana 24 quando deverão interromper o tratamento. Pacientes que tiverem o exame da HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) positiva na semana 24 de tratamento serão considerados não-respondedores. Os pacientes com esse exame negativo ao final do tratamento (semana 24) devem repeti-lo após 24 semanas para avaliar resposta virológica sustentada.

##### 7.3.4. Interferon peguilado associado à ribavirina com genótipo 1 ou interferon peguilado monoterapia

Os pacientes que estiverem em uso de interferon peguilado associado à ribavirina com genótipo 1 ou interferon peguilado monoterapia deverão realizar os seguintes exames de monitorização da resposta virológica:

HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) na semana 12 de tratamento. Pacientes que não tenham negativado o exame de carga viral ou que não tenham obtido uma redução de 100x no número de cópias virais em relação à carga viral pré-tratamento deverão interromper o tratamento. Caso contrário deverão manter o tratamento, realizando HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na semana 48, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na semana 48 seja negativo, o exame será repetido após 24 semanas para avaliação da resposta virológica sustentada.

#### 8. Benefícios Esperados com o Tratamento

2 aumento da expectativa de vida;

2 melhora da qualidade de vida;

2 redução da probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal que necessite de transplante hepático;

2 diminuição do risco de transmissão da doença;

2 resposta viral sustentada, definida pela reação em cadeia da polimerase qualitativa negativa após 24 semanas do final do tratamento.

#### 9. Consentimento Informado

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados nesse protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado, de acordo com o modelo constante neste Protocolo.

#### 10. Referências Bibliográficas

1. Bukh, J. The hepatitis C virus. In: Schiff E, Hoofnagle JH. Postgraduate Course 2000: update on viral hepatitis. Dallas: American Association for the Study of the Liver; 2000. pp. 102-111.
2. Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. [consultado em 11 de julho de 2002], disponível em [www.sbhepatologia.org.br](http://www.sbhepatologia.org.br).
3. Davis G. Hepatitis C. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC. Schiff's Disease of the Liver. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 1998. pp. 793-836.
4. Seeff, LB. Natural History of Hepatitis C. In: Schiff E, Hoofnagle JH. Postgraduate Course 2000: update on viral hepatitis. Dallas: American Association for the Study of the Liver; 2000. pp. 112-118.
5. Hoofnagle JH. The Course and Outcome of Hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement - Management of Hepatitis C 2002.
6. Seef L. Natural History of Chronic Hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement - Management of Hepatitis C 2002.
7. National Institute of Health consensus Development Conference Statement - Management of Hepatitis C 2002 - Final Statement.
8. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1458-1492.
9. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet.* 1998; 352(9138): 1426-32.
10. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C - Paris Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.
11. Schering-Plough. Pegintron - Bula do Medicamento. [consultado em 29 de outubro de 2002], disponível em [www.pegintron.com.br/bula.asp](http://www.pegintron.com.br/bula.asp).
12. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peg-interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358(9285): 958-65.
13. Food and Drug Administration. Peg-Intron (Peginterferon alfa-2b) Package Insert. [consultado em 24 de maio de 2002], disponível em [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
14. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 975-982.
15. isceglie AM. Optimal therapy of hepatitis C. In: National Institute of Health consensus Development Conference Statement - Management of Hepatitis C 2002.
16. Hadziyannis SJ, H. Cheinquer, T. Morgan et al. Peginterferon alfa-2a (40kd) (Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *Hepatology* 2002 (abstract).
17. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995; 273(5): 408-12.
18. Mangia A, Santoro R, Piattelli M et al. High doses of interferon in combination with ribavirin are more effective than the standard regimen in patients with HCV genotype 1 chronic hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 109-116.
19. Consensus Conference - Treatment of hepatitis C. Paris 2002.
20. Kallinowski B, Liehr H, Moeller B et al. Combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for the treatment of relapse patients and non-responders with chronic HCV infection. *Z Gastroenterol* 2001; 39(3): 199-204, 206.
21. Hasan F, Asker H, Al Shamali M, al Kalaoui M, Al Nakib B. Interferon-alpha plus ribavirin combination therapy for the treatment of chronic hepatitis C in interferon non-responders. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(36): 1642-1644.
22. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16(6): 813-828.
23. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34(1): 52-58.
24. Jonas MM. Children with hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement - Management of Hepatitis C 2002.
25. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345(20): 1452-1457.
26. Hoofnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. *N Engl J Med* 2001; 345(20): 1495-1497.
27. Campistol JM, Esforzado N, Morales JM. Hepatitis C virus positive patients on the waiting list for transplantation. *Semin Nephrol* 2002; 22(4): 361-4.
28. Dicionário de especialidades Farmacêuticas: DEF 2002/03. 31ª edição. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas; 2001. Bula Pegasys; p. 821.
29. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36(1): 3-10.
30. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34(2): 395-403.
31. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343(23): 1673-1680.

#### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

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 Crônica 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 Crônica C:

- Redução da replicação viral;
- Melhora da inflamação e fibrose hepáticas;

Ainda não se sabe se esses benefícios irão significar no futuro cura da hepatite C, prevenção de cirrose, de insuficiência hepática ou do câncer do fígado. Também não está estabelecido se o tratamento previne a transmissão do vírus da hepatite C para outras pessoas, mesmo em pacientes que tiveram boa resposta ao tratamento.

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:

- Medicamentos classificadas 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);

- 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;

- Não é recomendada a amamentação durante o tratamento com ribavirina, interferon alfa e interferon peguilado;

- Deve-se evitar a gravidez durante a vigência do tratamento e por 6 meses após seu término;

- O paciente não deve doar sangue;

- 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.

- 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.

- 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 ajuste de dose;

- 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, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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 Consentimento Informado.

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: (    ) _____
_____ Assinatura e carimbo do médico		_____ Data

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.