



---

*Universidade Estadual de Campinas – Faculdade de Ciências Médicas – Hospital de Clínicas*

## **TRATAMENTO DE HEPATITE C CRÔNICA**

Departamento de Clínica Médica  
Disciplina de Gastroenterologia

---



## **PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE HEPATITE C CRÔNICA COM INTERFERON E RIBAVIRINA.**

### **INTRODUÇÃO**

A hepatite C vem sendo reconhecida mundialmente como um dos mais importantes problemas de saúde pública nos últimos anos. A prevalência global desta infecção é estimada em 3%, ou seja, aproximadamente 150 milhões de pessoas são infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC). Estudos realizados em centros europeus e norte-americanos revelam que o VHC está associado a grande parte dos casos de hepatite crônica (~70%), cirrose avançada (~40%) e de carcinoma hepatocelular (~60%), fazendo com que tal infecção seja responsável por, no mínimo, um terço dos transplantes hepáticos realizados mundialmente.

A história natural da infecção pelo VHC é muito variada, podendo ocorrer desde sua resolução espontânea até a evolução para cirrose e carcinoma. Na maioria das vezes (~60%) a evolução é lenta e progressiva, com alterações bioquímicas e lesões necro-inflamatórias leves ou moderadas; nestes casos, em torno de 20% irão desenvolver cirrose hepática em 10 a 20 anos. O restante dos pacientes (40%) podem ter resolução da infecção ou manter-se com transaminases normais e com lesões histológicas benignas. Fatores que podem influenciar negativamente a evolução e prognóstico da hepatite C são: idade mais elevada de contaminação, etilismo, co-infecção por HIV ou pelo vírus da hepatite B (VHB).

As fontes de infecção mais conhecidas são o uso de hemoderivados e de drogas endovenosas. A primeira vem diminuindo desde que iniciou-se o uso rotineiro de *screening* nos bancos de sangue, a partir de 1991. A transmissão sexual é incomum, principalmente em se tratando de parceiro sexual estável. Transmissão vertical é também incomum (aprox. 6%), sendo levemente maior quando há altos níveis de viremia ou co-infecção com HIV. Não há associação comprovada de aleitamento materno e transmissão do VHC.

Dentre os testes utilizados para o diagnóstico da hepatite C, o ELISA é o de escolha para iniciar investigação, sendo de menor custo e bastante confiável em pacientes imunocompetentes. Em populações de baixo risco (doadores de sangue ou outros *screenings* populacionais), o ELISA pode, no entanto, apresentar taxas elevadas de falso positivo (até 25%), sendo interessante sua confirmação com outro método (inicialmente RIBA). O PCR qualitativo pode ser usado para confirmação diagnóstica de pacientes com ELISA positivo ou em pacientes com ELISA negativo porém com hepatite crônica sem causa definida e suspeita de infecção por VHC, principalmente em

---



imunodeprimidos e pacientes em hemodiálise. O PCR quantitativo, assim como a genotipagem, devem ser reservados para avaliação pré-tratamento.

A indicação do tratamento depende de fatores variados como idade, estado geral de saúde, probabilidade de resposta terapêutica e contra-indicações ao uso do Interferon e/ou Ribavirina. No entanto, o aspecto que deve requerer maior atenção no momento da indicação é a própria doença hepática. A maioria dos consensos (europeu e brasileiro) acredita que pacientes com hepatite crônica apresentando elevação de transaminases (ao menos 1,5 ou 2 X maior que o limite normal do teste) devem ser submetidos à biópsia hepática, e devem ser tratados os que tiverem, na histologia, lesões necro-inflamatórias e/ou fibrose moderadas a acentuadas. Os pacientes que apresentam transaminases persistentemente normais costumam ter fígado normal ou com infiltrado inflamatório leve, não sendo indicado tratamento. A presença de cirrose compensada não contra-indica o tratamento, porém está associada a pior resposta terapêutica. Em casos de cirrose descompensada, o tratamento pode apresentar complicações e não tem benefícios comprovados, sendo, portanto, contra-indicado. A carga viral e genótipo não devem ser critérios usados para definir indicação de tratamento, e sim para programação de sua duração e previsão de resposta.

O tratamento que deve ser indicado como primeira escolha é a combinação de Interferon alfa e Ribavirina, com duração que varia entre 6 meses e 1 ano, conforme o genótipo e carga viral. O tratamento com Interferon isoladamente também é possível, porém com pior resultado.

O tratamento é considerado efetivo quando há resposta virológica sustentada, ou seja, negatificação do PCR para VHC mantida por 6 meses após término do tratamento. Tal resposta ocorre em aproximadamente 40% de todos os pacientes tratados com associação de Interferon e Ribavirina (e 10 a 20% com monoterapia), podendo chegar a até 70% quando se considera somente genótipos 2 e 3, e sendo mais baixa no genótipo 1. Os pacientes que têm resposta sustentada geralmente mantêm-se sem replicação viral por tempo indefinido e apresentam melhora bioquímica e histológica. Acredita-se, porém, que mesmo os pacientes que não apresentam resposta sustentada podem ter benefícios com o tratamento, já que estudos mostram melhora do padrão histológico (em até 60%) e redução na incidência de hepatocarcinoma nos pacientes tratados.

---



## **PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE HEPATITE C CRÔNICA COM INTERFERON E RIBAVIRINA.**

### **1. INDICAÇÕES**

- a) Hepatite Crônica C (CID B18.2)
- b) Recorrência de Hepatite C em pacientes receptores de transplante de fígado.
- c) Cirrose Hepática por Hepatite C compensada.

#### **1.1 – Pacientes:**

- a) Ambos os sexos:
  - a.1) feminino
    - compromisso assinado de não engravidar
    - especial atenção à teratogenicidade
  - b.2) masculino
    - compromisso assinado de não engravidar a parceira feminina
    - especial atenção a oncogenicidade
- b) Idade:
  - Entre 18 e 65 anos.

Nota: Fora das idades indicadas, deverá ser feita avaliação especial e minuciosa

### **2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

#### **2.1. – Laboratoriais**

- a) Anti-HCV positivo(+) (ELISA 2 ou 3)
- b) PCR positivo (+) com tipagem (se disponível)
- c) ALT acima de 1,5 vezes da normalidade por pelo menos 6 meses
- d) Plaquetas > 50.000/mm<sup>3</sup>
- e) Leucócitos > 2.000/mm<sup>3</sup>

#### **2.2 – Histológicos**

- a) Hepatite C crônica com graduação de atividade necro-inflamatória de moderada a intensa histologicamente comprovada por biópsia hepática.
-



### **3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

#### **3.1. Patológicos**

- a) Transplante de órgãos, exceto de fígado e medula óssea
- b) Doença Hepática auto-imune, cirrose hepática descompensada, carcinoma hepatocelular (CHC)
- c) Cardiopatia grave (isquemia, arritmia, etc.)
- d) Neoplasia ativa
- e) Doença de Tiróide
- f) Convulsões não controladas
- g) Psicoses, esquizofrenia, depressão profunda sem condições de controle clínico.

#### **3.2 .Laboratoriais**

- a) Anemia ( $Hb \leq 10$ )- em pacientes com  $Hb < 10 > 9$  :discutir indicação só de interferon.

#### **3.3 .Outros**

- a) Gravidez (Beta HCG positivo +)
- b) Alcoolistas ativos e usuários ativos de drogas injetáveis

### **4. CASOS ESPECIAIS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO**

Grupos para os quais não existem estudos suficientes para determinar de forma categórica a inclusão ou exclusão no tratamento. Estes pacientes serão avaliados caso a caso para indicação do tratamento ou serão feitos protocolos de pesquisa.

- a) Hepatite C aguda
  - b) Pacientes que não podem ser submetidos a biopsia hepática (ex. hemofílicos)
  - c) Pacientes anti-HIV reagentes.
  - d) Pacientes em hemodiálise.
  - e) Idade abaixo de 18 anos e acima de 65 anos.
  - f) Hemoglobinopatias
-



## **5. ESQUEMA DE TRATAMENTO**

### **5.1 .Avaliação Prévia**

#### **5.1.1.Laboratorial**

- a) Anti-HCV : repetir para confirmação se for grupo de baixa prevalência.  
Se positivo novamente, fazer
- b) PCR e genotipagem do HCV (quando tivermos).  
OBS: colher material para soroteca .
- c) Anti – HBC
- d) Anti- HIV
- e) Hemograma com contagem de plaquetas
- f) Bilirrubinas
- g) Transaminases, fosfatase alcalina, gama–GT
- h) Tempo de protrombina , RNI
- i) Eletroforese de proteínas
- j) Creatinina
- k) Glicemia de jejum
- l) Beta HCG para mulheres
- m) Ferritina, TIBC, Fe sérico
- n) Auto-anticorpos e crioglobulina
- o) T4 livre e TSH

#### **5.1.2. Clínica**

- a) Biopsia Hepática
- b) Ecografia de fígado e vias biliares

### **5.2. Monitorização Terapêutica**

- a) 1<sup>a</sup> semana : Hemograma com contagem de plaquetas, ALT.
  - b) 3<sup>a</sup> semana : Hemograma com contagem de plaquetas, ALT.
  - c) hemograma com contagem de plaquetas de 15 em 15 dias, até verificar estabilização da Hemoglobina e Plaquetas.
  - d) A partir do primeiro mês fazer mensalmente ALT e Hemograma com contagem de plaquetas (a partir do momento que se estabilizar o níveis de hemoglobina).
  - e) Fazer Creatinina, Glicemia de jejum, T4 livre, TSH na 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> e última semanas.
-



### 5.3. Posologia

#### 5.3.1. Doses

- a) Interferon alfa recombinante- 3 milhões de unidades SC 3xs por semana.
- b) Ribavirina – 2 comp. de 250 mg de 12 em 12 hs (1g/dia) – em pacientes com mais de 75kg dar 1250 mg/dia.

#### 5.3.2. Tempo de utilização

Genótipos:

- a) Desconhecido : 12 meses de tratamento.
- b) Tipo I : 12 meses de tratamento.  
(caso haja disponibilidade de PCR quantitativo, tratamento por 6 meses se carga viral  $< 2 \times 10^6$  e 12 meses se carga viral  $> 2 \times 10^6$ )
- c) Tipos 2, 3, 4 : 6 meses de tratamento.

OBSERVAÇÕES:

1. PCR positivo após o terceiro mês de tratamento (para qualquer genótipo, exceto o tipo I), demonstra tendência de que não haverá resposta ao tratamento e o mesmo poderá ser suspenso a critério médico.
2. Em caso de tratamento por 12 meses, suspender tratamento se mantiver PCR positivo e/ou ALT alterada até o 6º mês.
3. Se durante o tratamento houver alteração nos exames de tireóide e/ou clínica de hipo/hipertireoidismo, o paciente deverá receber cuidados especiais do endocrinologista, podendo-se optar pela interrupção do tratamento.
4. Se ocorrer hipocelularidade ao hemograma durante a terapêutica, serão tolerados níveis de até 50.000 plaquetas e 1500 leucócitos (neutrófilos  $< 750$ , diminuir dose de Interferon e  $< 500$  suspender medicação).
5. Nos casos de anemia:
  - HB  $< 10$ g/dl – reduzir Ribavirina gradativamente.
  - HB  $< 7,5$ g/dl – suspender Ribavirina.

### 6. CONTROLE PÓS-TRATAMENTO

- a) PCR qualitativo: ao final do tratamento e 6 meses, 1 e 2 anos depois.
- b) Bimestral: dosagem de ALT durante 6 meses (prolongar até 12 meses se não for possível a dosagem de PCR)
- c) 6º mês após o término do tratamento: exames de tireóide.



## **7.CRITÉRIOS DE NEGATIVAÇÃO VIRAL**

- a)negativação do PCR qualitativo ao final do tratamento, 6 meses e 1 ano depois e posteriormente anual por um período de 2 anos.
- b)fazer biopsia hepática após 6 meses e 1 ano do término do tratamento.

## **8.PROFILAXIA DAS HEPATITES A E B ANTES DO TRATAMENTO**

- a)Se HAV IgG for negativo, vacinar contra hepatite A.
- b)Se o anti-HBC for negativo, vacinar contra hepatite B.