

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

## Hepatite Viral Crônica C

Interferon Alfa, Interferon Alfa Peguilado, Ribavirina

Portaria SAS/MS nº 863, de 04 de novembro de 2002.

### 1. INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV) é uma importante causa de cirrose em todo o mundo<sup>1</sup>. Pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae*, sendo seu genoma constituído por uma hélice simples de RNA. Possui aproximadamente 9.600 nucleotídeos, com uma única região de leitura que produz uma proteína de cerca de 3.000 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. 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 os 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 venha a ter sintomas ou icterícia<sup>5</sup>. A persistência do HCV-RNA por mais de 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 cirrose, insuficiência hepática terminal e 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 os de base populacional resultaram em taxas de 4% a 10%, enquanto nos 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.

O tratamento tem como objetivo primário a supressão sustentada da replicação viral. Ainda não se sabe se esse benefício irá significar, no futuro, cura da hepatite C ou 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<sup>8</sup>.

Em 1998 foram publicados dois ensaios clínicos envolvendo 1.744 pacientes que mostraram maior taxa de resposta viral sustentada com a terapia combinada de interferon alfa e ribavirina sobre a monoterapia com interferon alfa<sup>9,10</sup>, tendo sido constatado 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>11</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, sendo também utilizada na produção de alimentos. 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>12</sup>, e a sua administração, ao invés de ser três vezes por semana, passa a ser semanal.

Um ensaio clínico randomizado aberto de fase 3 comparando interferon convencional mais ribavirina *versus* interferon peguilado mais ribavirina foi publicado por Manns e colaboradores em setembro de 2001 na revista *Lancet*<sup>13</sup>, mostrando um pequeno benefício da combinação de interferon peguilado e ribavirina sobre a combinação de interferon convencional e ribavirina. O interferon peguilado na dose de 1,5 µg/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 reanalisou os dados de Manns<sup>8</sup> e concluiu 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 a ribavirina, outro utilizou interferon peguilado em monoterapia e um terceiro utilizou interferon convencional associado a ribavirina, tendo sido obtido uma taxa de resposta viral sustentada de 56% no primeiro grupo, 30% no segundo grupo e 44% no terceiro<sup>14,15</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 interferon peguilado e ribavirina 800 mg por 24 semanas, outro associando interferon peguilado e ribavirina 1000-1200 mg por 24 semanas, um terceiro utilizando interferon peguilado e ribavirina 800 mg por 48 semanas e um último grupo associando interferon peguilado e ribavirina 1000-1200 mg por 48 semanas. Nos grupos que utilizaram 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, os 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 essa a 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, tanto os pacientes como os médicos, sabiam que 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>. Também não se sabe se o interferon peguilado tem alguma superioridade em reduzir a progressão da fibrose em relação ao interferon convencional<sup>18</sup>.

O ensaio clínico de Manns e colaboradores não mostrou diferença estatística entre os tratamentos com interferon peguilado e interferon nos genótipos 2 e 3<sup>8,13</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>17</sup>.

Outra questão é a dose de interferon peguilado utilizada<sup>19</sup>. Como os pacientes que receberam interferon peguilado 1,5 µg/kg apresentaram mais efeitos adversos, Manns e colaboradores<sup>13</sup> justificaram que isso

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, será repetido após 24 semanas para avaliação da resposta virológica sustentada.

## 8. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora da qualidade de vida.
- 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 neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

## 10. AGRADECIMENTOS

Aos professores Dr. Hugo Cheinquer e Dra. Themis Reverbel da Silveira pela participação como consultores no primeiro Protocolo de Tratamento da Hepatite Crônica pelo Vírus C, publicado através da portaria GM/MS nº 639 de 16 de junho de 2000.

## 11. 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. 102-11.
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 & 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. 112-8.
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. 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).
9. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1458-92.
10. 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;352:1426-32.
11. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C - Paris Consensus Statement. J Hepatol 1999;30:956-61.
12. 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).
13. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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; 358:958-65.
14. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347:975-82.
15. Bisceglie 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, Diago M, Jensen MD, Sette JrH, 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;273:408-12.
18. Sander GB, Picon PD, Fuchs FD, Beltrame A, Souza RR. PEG-interferon versus conventional interferon and liver fibrosis: do we have evidence of superiority? Gastroenterology; No prelo 2002.
19. Picon PD, Costa AF, Kuchenbecker R, Beltrame A. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis. Lancet 2002;359:263.



peguilado alfa associado a ribavirina ou que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguilado alfa em monoterapia, já tendo preenchido todos os demais 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**

Os 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 neste 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:

- hemograma, plaquetas, ALT, AST, creatinina a cada quinze dias no primeiro mês e, após, mensalmente;
- TSH a cada 3 meses;
- para mulheres em idade fértil em uso de ribavirina:  $\beta$ -HCG a cada 3 meses.

## **7.3. Monitorização da Resposta Viroológica**

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

Os pacientes que estiverem em uso de interferon não-peguilado em 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 a 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 a 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**) positivo 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 em monoterapia**

Os pacientes que estiverem em uso de interferon peguilado associado à ribavirina com genótipo 1 ou interferon peguilado em 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

### 6.3.2. Interferon alfa peguilado

Nas situações em que for utilizado **interferon alfa peguilado**, o tratamento deve ser interrompido em pacientes:

- com efeitos adversos sérios;
- intolerantes ao tratamento;
- com HCV genótipo tipo 1, que após 12 semanas de tratamento com interferon peguilado associado a ribavirina, não tenham negativado o exame HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) ou que não tenham obtido uma redução igual ou superior a 100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral pré-tratamento<sup>14</sup>;
- em uso de interferon peguilado em 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 igual ou superior a 100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral pré-tratamento<sup>33</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, os 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 as Secretarias orientem os médicos 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, da qual devem constar anamnese completa, exame físico e os seguintes exames complementares:

- hemograma completo com contagem de plaquetas;
- ALT, AST;
- tempo de protrombina, bilirrubinas, albumina;
- creatinina, ácido úrico, glicemia de jejum;
- TSH;
- anti-HIV;
- HBsAg;
- para mulheres em idade fértil que usarão ribavirina:  $\beta$ -HCG;
- biópsia hepática dos últimos 2 anos, salvo nos casos definidos nas duas últimas situações do item 5 deste Protocolo;
- Genotipagem do HCV – Biologia Molecular. O exame de genotipagem só se justifica para pacientes que já tenham preenchido todos os critérios de inclusão, até mesmo biópsia hepática (salvo nos casos definidos nas duas últimas situações do item 5 deste Protocolo), e não apresentem critérios de exclusão.
- pacientes com genótipo tipo 1 e que estejam sendo avaliados para o uso de interferon



- c) Interferon peguilado alfa-2b em monoterapia (quando não associada a ribavirina): a dose preconizada é de 1 µg/kg SC por semana<sup>8,32</sup> (ver tabela abaixo)

Tabela 1 – Modo de administração interferon peguilado alfa-2b em monoterapia<sup>8</sup> (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis<sup>12</sup>)

Peso do paciente	Apresentação	Volume total da ampola	Quantidade a ser administrada	Volume a ser administrado
40-51,9 kg	80 µg em 0,5 ml	0,7 ml	48 µg	0,3 ml
52-69,9 kg			64 µg	0,4 ml
70-87,9 kg			80 µg	0,5 ml
88-99,9 kg			96 µg	0,6 ml
100-115 kg			112 µg	0,7 ml
116-129,9 kg	100 µg em 0,5 ml	0,7 ml	120 µg	0,6 ml
130-147,9 kg			140 µg	0,7 ml
> 148 kg	120 µg em 0,5 ml	0,7 ml	168 µg	0,7 ml

- d) Interferon peguilado alfa-2b associado a ribavirina: 1,5 µg/kg SC por semana 1000-1250 mg por dia para pacientes com genótipo tipo 1 (1000 mg/dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg/dia para pacientes com 75 kg ou mais) (ver tabela abaixo)

Tabela 2 – Modo de administração interferon peguilado alfa-2b combinado com ribavirina<sup>8</sup> (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis<sup>12</sup>)

Peso do Paciente	Apresentação	Volume total da ampola	Quantidade a ser administrada	Volume a ser administrado
40-47,9 kg	80 µg em 0,5 ml	0,7 ml	64 µg	0,4 ml
48-58,9 kg			80 µg	0,5 ml
59-67,9 kg			96 µg	0,6 ml
68-76,9 kg			112 µg	0,7 ml
77-84,9 kg	100 µg em 0,5 ml	0,7 ml	120 µg	0,6 ml
85-101,9 kg			140 µg	0,7 ml
> 102 kg	120 µg em 0,5 ml	0,7 ml	168 µg	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 em pacientes:

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

- Pacientes com distúrbios psiquiátricos: devem ter a sua condição psiquiátrica estabilizada, estando 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, reservando o tratamento para pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose<sup>21</sup>.
- Pacientes 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 avaliar a relação risco-benefício, reservando o tratamento para pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose.
- 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>29</sup>. A atividade do interferon peguillado é diminuída em pacientes com insuficiência renal crônica<sup>30</sup> e não existem estudos nessa população mostrando se o interferon peguillado é seguro e mais eficaz do que interferon convencional<sup>31</sup>.
- Hemólise, hemoglobinopatias e supressão de medula óssea: nestas situações pode ser considerada a possibilidade de monoterapia com interferon peguillado alfa;
- Pacientes com genótipo 4,5,6: devem ser tratados com interferon convencional associado a ribavirina por 48 semanas, devendo o tratamento ser suspenso se o HCV-RNA estiver positivo ao final da semana 24.
- Pacientes com hemofilia podem realizar o tratamento sem a necessidade da biópsia hepática.
- 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

- Interferon alfa-2a recombinante: frasco-ampola com 3.000.000 UI, 4.500.000 UI e 9.000.000 UI para uso subcutâneo
- 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
- Interferon peguillado alfa-2a: frasco-ampola com 135\* e 180 µg
- Interferon peguillado alfa-2b: frasco-ampola de 50\*, 80, 100, 120 e 150\* µg (as ampolas de 80, 100 e 120 µg contêm, respectivamente, segundo informações da bula do medicamento registrada na ANVISA, 112, 140 e 168 µg de interferon peguillado<sup>12</sup>)
- 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

- Interferon alfa: 3.000.000 UI a 5.000.000 UI SC, 3 vezes por semana, associado ou não a ribavirina 1.000 mg por dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg/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
- Interferon peguillado alfa-2a: 180 µg SC por semana associado ou não a ribavirina 1.000-1.250 mg/dia para pacientes **com genótipo tipo 1** (1.000 mg/dia para pacientes com menos de 75 kg e 1.250 mg/dia para pacientes com 75 kg ou mais)



- d) consumo abusivo de álcool nos últimos 6 meses;
- e) 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>7,21</sup>;
- f) pacientes transplantados (o tratamento do HCV em pacientes transplantados hepáticos deve ser considerado experimental e só realizado no âmbito de protocolos de pesquisa<sup>7,21</sup>);
- g) hepatopatia descompensada;
- h) cardiopatia grave;
- i) doença da tireóide descompensada;
- j) neoplasias;
- k) diabetes melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada;
- l) convulsões não controladas;
- m) imunodeficiências primárias;
- n) homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo;
- o) gravidez ( $\beta$ -HCG positivo);
- p) não concordância com os termos do Consentimento Informado.

## 5. SITUAÇÕES ESPECIAIS

- 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 inferior a 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 segundo 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 lática e pancreatite. Também sugere-se cautela na associação de zidovudina com ribavirina, pois as duas drogas têm como efeito adverso a anemia. Sempre que possível, durante o tratamento com ribavirina, deve-se utilizar esquema anti-retroviral que não contenha essas drogas<sup>24</sup>.
- Pacientes pediátricos: não existem estudos controlados que assegurem a eficácia e a segurança do tratamento de pacientes com menos de 18 anos com hepatite C<sup>7,8,21</sup>. Em uma revisão sistemática dos trabalhos publicados sobre tratamento de crianças com interferon convencional em monoterapia<sup>25</sup>, encontrou-se 35% de resposta virológica sustentada. Essas altas taxas de resposta, quando comparadas às taxas em adultos, podem ser devidas ao estágio inicial da doença, à dosagem elevada relativa de interferon ou à ausência de comorbidades nessa faixa etária<sup>26</sup>. Poucos estudos existem sobre o uso de interferon convencional e ribavirina em crianças. Não há estudos sobre o uso de interferon peguillado em pacientes com menos de 18 anos<sup>26</sup>. Dessa forma, pacientes com menos de 12 anos, 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.
- Pacientes já tratados com interferon em monoterapia: pacientes que tenham tido resposta, bioquímica ou virológica, ao final do tratamento, podem ser retratados com interferon convencional e ribavirina por 1 ano independentemente do genótipo, seguindo as demais recomendações deste protocolo.
- Hepatite C aguda: não existem estudos controlados avaliando essa situação. Devido à raridade do evento, tornando difícil a realização desses estudos, pode ser considerado tratamento com interferon convencional 5.000.000 UI/dia por 4 semanas e após 5.000.000 UI 3 vezes/semana por 20 semanas<sup>27</sup>, associado ou não a ribavirina<sup>28</sup>, para pacientes:
  - que tenham tido exposição ao HCV nos 4 meses prévios à 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>27</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 3 a 6 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>28</sup>.

ocorreu devido à alta dose de interferon peguilado utilizada comparada à dose de interferon convencional 3.000.000 UI 3 vezes por semana. Um estudo publicado por Mangia no *Journal of Hepatology*<sup>20</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. Nesse 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>13</sup>. Não existem estudos clínicos de fase III comparando 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 à 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>21</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, as duas apresentações de interferon peguilado, observadas as diferentes dosagens, são consideradas equivalentes neste protocolo, tendo em vista 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

### 3.1. Critérios Gerais

Serão incluídos aqueles pacientes que possuam todas as seguintes características:

- ser portador de HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (**teste qualitativo) positiva;**
- 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 6 meses;
- ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática em que tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal 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);
- ter entre 12 e 70 anos;
- 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, nos dois primeiros critérios gerais acima e nos seguintes critérios:

- ser portador do vírus da hepatite C do genótipo 1, segundo exame de reação em cadeia da polimerase com genotipagem;
- ter biópsia hepática nos últimos 24 meses com fibrose septal (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia)<sup>21</sup>;
- ter entre 18 e 70 anos de idade;
- 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

Não deverão ser incluídos no Protocolo de Tratamento, nem com interferon alfa nem com interferon peguilado, pacientes com as seguintes condições:

- tratamento prévio com interferon alfa associado a ribavirina<sup>21</sup>;
- tratamento prévio com interferon peguilado (associado ou não a ribavirina);
- tratamento prévio com interferon alfa em monoterapia, sem resposta virológica ou bioquímica ao tratamento<sup>22,23</sup>;



20. 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;37:109-16.
21. Consensus Conference – Treatment of hepatitis C. Paris 2002.
22. Kallinowski B, Liehr H, Moeller B, Stremmel W, Wechsler JG, Wiese M, 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;39:199-204,206.
23. 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; 47:1642-4.
24. 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; 16:813-28.
25. 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; 34:52-8.
26. Jonas MM. Children with hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C 2002.
27. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345:1452-7.
28. Hoofnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. *N Engl J Med* 2001; 345:1495-7.
29. Campistol JM, Esforzado N, Morales JM. Hepatitis C virus positive patients on the waiting list for transplantation. *Semin Nephrol* 2002;22:361-4.
30. Dicionário de especialidades Farmacêuticas: DEF 2002/03. 31ª edição. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas; 2001. Bula Pegasys; p. 821.
31. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002;36:3-10.
32. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, 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;34:395-403.
33. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.