UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

A EFETIVIDADE DO RETRATAMENTO COM ALFAPEGINTERFERONA EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE VIRAL CRÔNICA C GENÓTIPO 2 E 3 EM UM SERVIÇO ESPECIALIZADO DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL

Autora: Simara Artico

Orientador: Dr. Paulo Dornelles Picon

Dissertação de Mestrado

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

A EFETIVIDADE DO RETRATAMENTO COM ALFAPEGINTERFERONA EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE VIRAL CRÔNICA C GENÓTIPO 2 E 3 EM UM SERVIÇO ESPECIALIZADO DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL

Autora: Simara Artico

Orientador: Dr. Paulo Dornelles Picon

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Faculdade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas.

2011

AGRADECIMENTOS

Ao meu professor orientador **Paulo Dornelles Picon** pelo exemplo de ética, caráter, determinação, e por sempre acreditar que a realização deste trabalho era possível. Muito obrigada pela oportunidade e conhecimentos transmitidos.

À minha amiga e colega **Karine Medeiros Amaral** pela paciência, estímulo e principalmente pelo exemplo de dedicação e profissionalismo.

À minhas amigas e colegas **Lisandra Pereira** e **Candice Beatriz Treter Gonçalves** pela amizade, incentivo e auxílio em todos os momentos.

Ao **Serviço de Farmácia do Hospital Moinhos de Vento**, pelo apoio e liberação na realização das disciplinas.

A minha colega farmacêutica **Ana Cristina Diefenthäler** pelo apoio, incentivo e compreensão nas trocas de horários para a realização das disciplinas, mas principalmente pela amizade sincera.

À Direção do **Hospital Sanatório Partenon**, pelo apoio e por ter permitido a realização do estudo.

A toda equipe de **Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis – CAMMI** – pelo incentivo e pela amizade durante toda a minha permanência no serviço.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, por oportunizar meu aperfeiçoamento com qualidade e excelência.

À minha querida irmã **Sinara Artico**, um exemplo de dedicação e persistência, que mesmo distante, sempre está presente me incentivando a continuar.

Ao meu marido **Moisés Brandalise** pelo carinho e amor.

Aos meus pais, **Saul e Idelma Artico**, por sempre acreditarem em mim e me apoiarem em todos os momentos.

Aos **pacientes** que participaram do estudo, por sua disponibilidade, carinho e vivências compartilhadas.

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos meus amigos e familiares que me incentivaram e contribuíram de alguma forma para a realização desta nova conquista.

RESUMO

Introdução: Mais do que 50% dos pacientes infectados pelo vírus da hepatite crônica C (HCV) não respondem ao tratamento com interferon convencional (IFN) associado a ribavirina (RBV). O objetivo do nosso estudo foi avaliar a efetividade do retratamento com alfapeginterferona 2a ou 2b (PEG-IFN 2a ou 2b) concomitantemente com RBV, em pacientes com HCV, genótipo 2 e 3, que foram não-respondedores ou recidivantes ao primeiro tratamento convencional com IFN/RBV e identificar possíveis fatores preditivos de resposta virológica sustentada (RVS).

Métodos: No período de setembro de 2003 a março de 2009 uma coorte de 216 pacientes portadores de hepatite C foram acompanhados em um serviço especializado, implementado no Sistema Único de Saúde-Rio Grande do Sul/Brasil. Todos os pacientes foram retratados com PEG-IFN 2a ou 2b, na dose de 180 mcg ou 1,5 mcg/Kg de peso corporal por semana, respectivamente, associado a RBV na dose de 1.000-1.250mg/dia por 48 semanas. O HCV-RNA foi testado por Polymerase Chain Reaction (PCR) nas semanas 12 (por PCR quantitativo), 48 e 72 (por PCR qualitativo). A resposta virológica (RV) nas 48 semanas e a RVS nas 72 semanas foram considerados para avaliação de eficácia do tratamento. As análises foram realizadas nos pacientes que receberam pelo menos 1 dose de PEG-IFN 2a ou 2b.

Resultados: A taxa de RVS para os não-respondedores ao primeiro tratamento foi de 34,4% e para os recidivantes foi de 50% (*P*=0,031) através do teste exato de Fisher. Foram identificados como fatores preditivos que contribuem na melhora da RVS, a idade (*P*=0,005), ser recidivante ao tratamento anterior (*P*=0,023) e apresentar exame de biópsia hepática Metavir F0-F2 (*P*=0,004), os demais fatores avaliados não demonstraram diferença estatística significativa. Na avaliação do perfil de segurança 51 pacientes (23,6%) interromperam precocemente o tratamento. Destes, 18,5% por eventos adversos onde os mais freqüentes foram anormalidades laboratoriais (40%), óbito (20%) e cirrose descompensada (17,5%).

Conclusões: Este é o primeiro estudo pragmático realizado no cenário da realidade do SUS brasileiro que avalia a efetividade do retratamento com PEG-IFN 2a ou 2b e RBV. Esta alternativa de retratamento para pacientes que falharam à terapias prévias anti-HCV, tem demonstrado uma promissora taxa de RVS, desde que seja feita uma seleção cuidadosa dos pacientes com fatores preditivos de resposta e monitorizados os eventos adversos.

Palavras chaves: Hepatite C crônica, genótipo 2 e 3, retratamento, alfapeginterferona, ribavirina.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMD: amantadina
AF: Atenção Farmacêutica
ALT/TGP: alanina aminotransferase
AST/TGO: aspartato aminotransferase
anti-HCV: anticorpos contra o vírus da hepatite C
CAMMI: Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis
Creat: creatinina
EA: eventos adversos
FFT: ficha farmacoterapêutica
GO: guia de orientação ao paciente
Hb: hemoglobina
HCC: carcinoma hepatocelular
HCV: vírus da hepatite C
HSP: Hospital Sanatório Partenon
IFN-α: alfa-interferonas
IFN-β: beta-interferonas
IFN-γ: gama-interferonas
IFN: alfainterferona
IFN-2a: alfainterferona-2a
IFN-2b: alfainterferona-2b
MMF: micofenolato de mofetila
NIH: Instituto Nacional de Saúde
OMS: Organização Mundial de Saúde
PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PCDT - HCV: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica C
PCR: *Polimerase Chain Reaction* - reação de cadeia polimerase
PEG: polietilenoglicóis
PEG-IFN: alfapeginterferona
PEG-IFN-2a: alfapeginterferona 2a
PEG-IFN-2b: alfapeginterferona 2b
RBV: ribavirina
RR: Risco relativo
RV: resposta virológica
RVS: resposta virológica sustentada
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
ß-HCG: hormônio gonadotrofina coriônica
TP: tempo de protrombina
TSH: hormônio estimulante da tireóide

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais dos pacientes 68
Tabela 2. Interrupções de tratamento, n % 69
Tabela 3. Eventos adversos que causaram interrupção de tratamento 70
Tabela 4. Freqüência dos principais eventos adversos que causaram interrupção de tratamento 71
Tabela 5. Taxas de RV e RVS de pacientes tratados por 48 semanas 72
Tabela 6. Análise Bivariada de fatores Preditivos x RVS 73
Tabela 7. Análise Multivariada de Fatores Preditivos X RVS através da Regressão de Poisson 74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Partícula viral do HCV formada pelo envelope viral, glicoproteínas, nucleocapsídeo e RNA fita simples..... 13

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS

DEDICATÓRIA

RESUMO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

1 INTRODUÇÃO

2 REVISÃO

2.1 Hepatite C

2.2 Tratamentos da Hepatite C

2.3 Estudos sobre retratamento

2.4 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

3.2 Objetivos específicos

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5 ARTIGO EM INGLÊS

6 CONSIDERAÇÕES GERAIS

7 ANEXOS

7 Anexo I. Guia de Orientação ao Paciente

Anexo II. Ficha Farmacoterapêutica

Anexo III. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Portaria Ministerial n° 863 de 4 de novembro de 2002: Hepatite Viral Crônica C.

Anexo IV. Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Portaria Ministerial n° 34 de 28 de setembro de 2007.

1. INTRODUÇÃO

Desde a identificação de seu agente causal em 1989, a hepatite C tem sido reconhecida como um dos principais problemas em saúde pública, com grande impacto econômico e na qualidade de vida das populações. Estima-se que cerca de 3% da população mundial esteja cronicamente infectada por este agente viral. O vírus da hepatite C (HCV) constitui, atualmente, a principal causa de hepatite crônica e é uma importante causa de cirrose em todo mundo (1). A cronificação é a característica mais marcante do HCV, sendo observada em aproximadamente 90% dos casos. Embora a história natural da hepatite C ainda não tenha sido totalmente elucidada, sabe-se que cerca de 20 a 30% dos pacientes progridem para cirrose em período médio de 20 anos, sendo observado o surgimento de carcinoma hepatocelular (HCC) em 2 a 5% desses indivíduos anualmente (2,3). No mundo, entre 30 e 75% dos casos de cirrose estão relacionados ao HCV, sendo esta etiologia responsável por cerca de 30 a 50% dos transplantes hepáticos em adultos (3,4). Não há, até o momento, vacina ou imunoglobulina disponível para prevenir a transmissão; portanto, o tratamento com antivirais e imunomoduladores tem sido uma das principais medidas usadas para diminuir o impacto desta doença na população (1).

O tratamento tem como objetivo primário a supressão sustentada da replicação viral, avaliada 6 meses após o término das 48 semanas de terapia (5). Em alguns estudos, o tratamento com interferon também tem demonstrado a redução da mortalidade, obtida pela prevenção do desenvolvimento de complicações tais como cirrose descompensada e HCC (6,7,8,9,10,11). Estes desfechos, todavia, são obviamente difíceis de mensurar dada a longa evolução desta enfermidade. Assim, desfechos intermediários têm sido usados para avaliar o sucesso do tratamento, tais como o desaparecimento do HCV-RNA do soro e a melhora na histologia hepática. Na prática, a resposta virológica sustentada (RVS) tem sido usada como uma medida indireta destes objetivos. Esta, definida como o desaparecimento do HCV-RNA do soro por mais de 6 meses após o término do tratamento, é um excelente marcador indireto da resolução da infecção. Vários estudos tem claramente demonstrado que a resposta assim definida é duradoura na imensa maioria dos pacientes e

está associada com melhora clínica e/ou estabilização da progressão da doença (10,11).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica C do Brasil (PCDT-HVC) – Portaria Ministerial n° 863 de 4 de novembro de 2002, o tratamento da Hepatite C genótipo 2 e 3 deve ser feito com alfainterferona 2a (IFN-2a) ou alfainterferona 2b (IFN-2b) na dose de 3.000.000 UI, três vezes por semana, por via subcutânea, combinado com dose oral de 1.000 a 1.250mg/dia de ribavirina por 24 semanas. Para pacientes portadores de hepatite C genótipo 1, que apresentam maior resistência ao tratamento antiviral, o tratamento preconizado é com alfapeginterferona 2a (PEG-IFN-2a) na dose de 180mcg ou alfapeginterferona 2b (PEG-IFN-2b) na dose de 1,5mcg/Kg de peso corporal, uma vez por semana, por via subcutânea, associada com dose oral de 1.000 a 1250mg/dia de ribavirina por 48 semanas (12). Em 28 de setembro de 2007, através da publicação da Portaria n° 34, este Protocolo sofreu uma atualização, incluindo a possibilidade de uso do PEG-IFN-2a ou PEG-IFN-2b no retratamento de pacientes genótipo 2 e 3 recidivantes ou não-respondedores após tratamento com IFN-2a ou IFN-2b, associado ou não à ribavirina (13).

A adição de uma molécula ramificada e móvel de polietilenoglicol ao IFN produziu uma molécula biologicamente ativa, o PEG-IFN, resultando em melhora do perfil farmacocinético, com diminuição de sua taxa de eliminação e aumento da eficácia terapêutica. Assim, duas formulações de PEG-IFN com estruturas químicas e propriedades farmacológicas distintas foram desenvolvidas diferenciando-se pelo peso molecular da molécula de polietilenoglicol, a PEG-IFN-2a com peso molecular de 40 kd e a PEG-IFN-2b com 12 kd. Estas características dos PEG-IFN têm prolongado à meia-vida sérica, permitindo que a administração passasse a ser 1x/semana (14,15,16). Estudos clínicos tem demonstrado perfis de resposta similares, apesar das diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas estabelecidas para as 2 formulações de PEG-IFN (17,18,19).

Para a implementação efetiva do PCDT-HVC, a Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul criou em setembro de 2003, no Hospital Sanatório Partenon, um serviço voltado para o atendimento e monitorização dos pacientes portadores de hepatite C. Em março de 2004, um segundo centro, no

Hospital Nossa Senhora da Conceição, foi criado para o atendimento da demanda excedente ao primeiro (20).

Estes centros foram estruturados a fim de atender os usuários moradores de Porto Alegre e Região Metropolitana portadores de hepatite crônica C genótipo 1 com indicação de tratamento com PEG-IFN-2a ou 2b e RBV. Além da aplicação subcutânea semanal do medicamento PEG-IFN e do fornecimento da RBV, o serviço foi dimensionado para a implementação da Atenção Farmacêutica (AF). Criou-se, assim um ambiente assistencial qualificado que tem permitido o exercício pleno da AF no SUS com resultados aferidos tanto do ponto de vista de custo-efetividade e da adesão dos pacientes ao tratamento quanto da satisfação e gratificação dos usuários com relação aos serviços prestados (20).

A AF representa um conjunto de ações e atitudes, promovidas pelo profissional farmacêutico, em colaboração com os demais profissionais de saúde, visando à promoção do uso racional de medicamentos e a manutenção da efetividade e segurança dos regimes de tratamento com resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente (21).

Jamall e colaboradores (2008) realizaram um estudo de revisão com o objetivo de identificar a superioridade ou não nas taxas de RVS com o uso de PEG-IFN em relação ao IFN no tratamento de pacientes portadores de hepatite viral crônica C genótipos 2 e 3. Os autores demonstraram não haver benefício clínico mensurável no tratamento com PEG-IFN, uma vez que publicações clínicas sugerem que pacientes genótipos 2 e 3 virgens de tratamento tratados com IFN e RBV tem apresentado taxas de RVS variando de 70% a 88%. Estes achados são muito importantes, uma vez que o custo de um tratamento com PEG-IFN é cerca de 6 a 30 vezes maior do que o tratamento com IFN, especialmente nos países menos desenvolvidos (22).

Entretanto, para os casos de pacientes portadores de hepatite viral crônica C genótipo 2 e 3 recidivantes ou não-respondedores ao primeiro tratamento com IFN e RBV, vários autores tem defendido o uso do PEG-IFN como uma nova tentativa de se obter melhoras nas taxas de RVS. Dados da literatura demonstram que se tem conseguido uma resposta global com o retratamento entre 30-60% (23-35).

Baseado nestes últimos achados, juntamente com os dados de prevalência mundial apresentados para o vírus da hepatite C genótipos 2 e 3 e considerando o alto custo dos regimes de tratamento com a utilização das formulações de PEG-IFN (PEG-IFN-2a ou PEG-IFN-2b) e do benefício clínico entre as moléculas de IFN e PEG-IFN ainda não estarem tão bem definidas nas publicações da literatura, que este estudo sobre a efetividade dos regimes de retratamento com PEG-IFN torna-se relevante.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hepatite C

A identificação do vírus da hepatite C (HCV) em 1989, mediante técnicas de biologia molecular, por Choo e colaboradores, constituiu um marco na história da virologia. O desenvolvimento de testes sorológicos, baseados na pesquisa de anticorpos contra antígenos do HCV, permitiu demonstrar que este agente etiológico era responsável pela maioria (80 a 90%) das hepatites pós-transfusionais não A e não B (36).

O HCV pertence ao gênero Hepacivirus da família Flaviviridae, sendo seu genoma constituído por uma hélice simples de RNA. A partícula viral tem em média 50 nm de diâmetro e é composta por um envelope onde estão inseridas as glicoproteínas E1 e E2, possui genoma constituído por uma molécula de RNA fita simples e linear de polaridade positiva com aproximadamente 9.500 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 (Figura 1) (37).

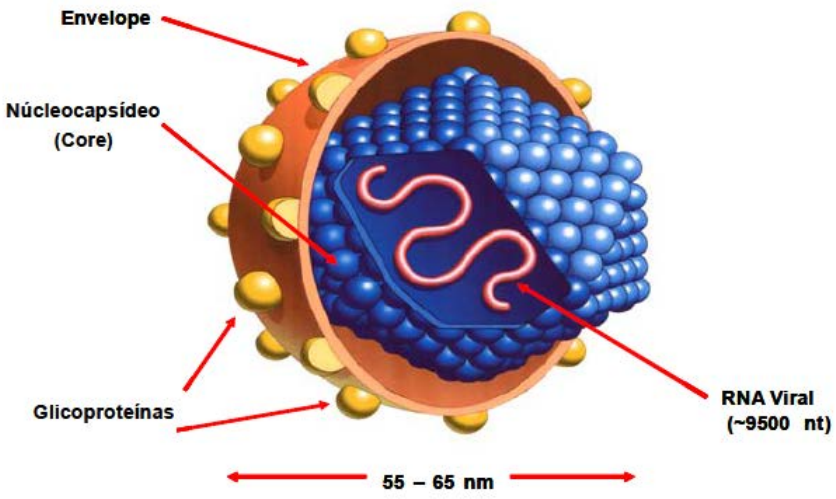

Figura 1: Partícula viral do HCV formada pelo envelope viral, glicoproteínas, nucleocapsídeo e RNA fita simples. Fonte: James A, 200, modificado.

Existe uma grande variabilidade na seqüência genômica do HCV, sendo o sistema de classificação mais utilizado o proposto por Simmonds e colaboradores (1994a) (37). Neste sistema, o HCV é agrupado em 6 genótipos identificados por números arábicos (de 1 a 6) e vários subtipos identificados por letras minúsculas (a, b, c...). Os genótipos diferem entre si de 31% a 34% nas seqüencias de nucleotídeos e os subtipos diferem de 20% a 23%, sendo que essa diferença varia de acordo com a região do genoma (38).

Os genótipos do HCV apresentam uma distribuição geográfica variável nas diferentes regiões do mundo, refletindo provavelmente, a origem epidemiológica do vírus e o modo de transmissão da doença entre os hospedeiros (39,40).

Os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3a apresentam distribuição universal, enquanto o 4, 5 e 6 são restritos a determinadas regiões. O tipo 4 é encontrado freqüentemente no Oriente Médio e o 5 predomina na África do Sul. O genótipo 3 é o mais freqüente na Ásia e é também encontrado com freqüência entre os usuários de drogas endovenosas (41).

No Brasil, Campiotto e colaboradores (2005) determinaram a freqüência dos genótipos do HCV nas diferentes regiões do país: o genótipo 1 foi o mais freqüente (64,9%), seguido do genótipo 3 (30,2%). Os genótipos 2, 4 e 5 foram

encontrados em menor freqüência: 4,6%, 0,2% e 0,1%, respectivamente (42). Em geral, pacientes infectados com HCV genótipos 2 e 3 respondem melhor à terapia com IFN do que pacientes infectados com o genótipo 1 (43, 44), mas o fundamento virológico que justifique essa diferença na resposta ao IFN entre os diferentes genótipos permanece desconhecido (45).

A determinação do genótipo, realizada através da reação de cadeia polimerase (Polimerase Chain Reaction – PCR), é útil não só para estudos epidemiológicos, mas também na prática clínica para a determinação da dose e do tempo de duração da terapêutica antiviral (46).

A infecção pelo HCV é um grave problema de saúde pública mundial, sendo considerada a maior causa de doença hepática crônica. Estima-se que 3% da população global esteja infectada pelo HCV, ou seja, mais de 170 milhões de indivíduos (47). O HCV é quase cinco vezes mais disseminado pelo mundo que o HIV e calcula-se que de três a quatro milhões de novas pessoas se infectem a cada ano (48).

No Brasil, a maioria dos estudos sobre a prevalência da infecção pelo HCV envolve grupos específicos como usuários de drogas, pacientes hemodialisados e doadores de sangue, o que não representa a população em geral. Assim, a prevalência relatada pelos bancos de sangue que fazem teste de triagem em todos os doadores está entre 1,4% e 2,3% (48).

Não se conhece, com precisão, a prevalência do VHC no nosso país. Focaccia e colaboradores (1998) realizaram um estudo populacional na cidade de São Paulo, utilizando uma amostra randomizada, estratificada por classes sociais, idade e sexo que apontou a prevalência de 1,42% (IC 0,70% - 2,42%) de indivíduos infectados pelo HCV, e, quando analisados indivíduos com 30 anos ou mais, esta prevalência aumentou para 3,5% (48). Como nem todos os pacientes com o anticorpo portam o vírus C estima-se que a prevalência da infecção crônica pelo HCV esteja ao redor de 1% da população em geral (49).

Sua transmissão ocorre principalmente por via parenteral. É importante ressaltar que, em percentual significativo de casos, não é possível identificar a via de infecção. São consideradas populações de risco acrescido para a infecção pelo HCV por via parenteral: indivíduos que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993, usuários de drogas intravenosas ou usuários de cocaína inalada que compartilham os equipamentos de uso,

pessoas com tatuagem, piercings ou que apresentem outras formas de exposição percutânea (p. ex. consultórios odontológicos, podólogos, manicures, etc., que não obedecem às normas de biossegurança) (50). Nos Estados Unidos, estudos em caráter prospectivo e realizados pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) revelaram um decréscimo importantíssimo da infecção pelo HCV após a realização do teste para a detecção do anti-HCV, como rotina nos bancos de sangue, em meados de 1992 (51). A transmissão sexual é pouco freqüente, com menos de 3% em parceiros estáveis e, ocorre principalmente em pessoas com múltiplos parceiros e com prática sexual de risco (sem uso de preservativo), sendo que a coexistência de alguma DST – inclusive o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) constitui-se em um importante facilitador dessa transmissão. A transmissão de mãe para filho (vertical) é rara quando comparada à hepatite B. Entretanto, já se demonstrou que gestantes com carga viral do HCV elevada ou co-infectadas pelo HIV apresentam maior risco de transmissão da doença para os recém-nascidos (50).

A história natural da hepatite C é heterogênea, pois a progressão da doença está diretamente relacionada a fatores virais, tais como, genótipo, carga viral, e também a características do indivíduo como o tempo de infecção, idade, sexo, consumo de álcool, co-infecção com o Vírus da Hepatite B (HBV) e com o HIV (2, 40, 52).

A hepatite C é raramente diagnosticada na fase aguda, isto porque a maioria das infecções agudas são assintomáticas (60% a 70%) ou acompanhadas de sintomas leves (10% a 20%), muitas vezes, inespecíficos podendo confundir-se com um quadro gripal. Em 20 a 30% dos casos, pode haver icterícia, mal estar geral e náusea (4).

Estudos mostram que em 20% a 50% dos indivíduos infectados pelo HCV, o sistema imune consegue eliminar o vírus resolvendo a infecção na fase aguda, mas na maioria dos casos (50% a 80%) a infecção evolui para a forma crônica, que é definida pela persistência do ácido ribonucléico viral (HCV-RNA) no sangue por mais de 6 meses (2,53). De maneira geral, cerca de 20% dos indivíduos cronicamente infectados pelo HCV desenvolverão num período de 20 anos cirrose hepática, e a cada ano, aproximadamente de 3% a 6% dos

indivíduos com cirrose terão doença hepática descompensada, e de 1% a 4% dos cirróticos poderão desenvolver HCC (54).

Os quadros clínicos agudos das hepatites virais são muito diversificados, variando desde formas subclínicas ou oligossintomáticas até formas fulminantes. As aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO) são marcadores sensíveis de lesão do parênquima hepático, porém não são específicas para nenhum tipo de hepatite. A elevação da ALT/TGP geralmente é maior que da AST/TGO e já é encontrada durante o período prodrômico. Níveis mais elevados de ALT/TGP quando presentes não guardam correlação direta com a gravidade da doença. As aminotransferases, na fase mais aguda da doença, podem elevar-se dez vezes acima do limite superior da normalidade. Também são encontradas outras alterações inespecíficas como elevação de bilirrubinas, fosfatase alcalina e discreta linfocitose – eventualmente com atipia linfocitária (50).

Não existem manifestações clínicas ou padrões de evolução patognomônicos dos diferentes agentes. O diagnóstico da infecção pelo HCV baseia-se em dados clínicos, laboratoriais, sorológicos e histológicos. Laboratorialmente, as alterações séricas mais freqüentes referem-se às alterações dos níveis de transaminases alanino aminotransferase (ALT/TGO) e aspartato aminotransferase (AST/TGP) (55).

Os testes sorológicos (anti-HCV) baseiam-se na detecção de anticorpos dirigidos contra antígenos virais, estruturais e não-estruturais, no plasma do indivíduo infectado, indicando apenas contato prévio com o vírus, sem definir se existe presença do vírus no organismo. Os anticorpos são detectados por vários métodos, sendo o mais utilizado a reação imunoenzimática (ELISA) (56).

Em pacientes positivos nos testes sorológicos é recomendada a pesquisa do HCV-RNA utilizando-se a técnica de biologia molecular através da PCR. Esta técnica pode ser utilizada não só para a detecção do HCV-RNA (PCR Qualitativo), como também para sua quantificação (PCR Quantitativo), e tem se tornado um procedimento de grande importância no acompanhamento de pacientes durante o tratamento (57, 58).

Os principais riscos associados à infecção crônica pelo vírus C, a longo prazo, são cirrose hepática, insuficiência hepática terminal e HCC (53). 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%. Um estudo realizado nos Estados Unidos demonstrou que morrem oito mil pessoas infectadas pelo HCV anualmente. Conforme estes autores é possível fazer uma estimativa de que nos próximos 10 anos morrerão 24 mil e em 20 anos, 74 mil pessoas, uma vez que pouco se sabe a respeito da evolução da infecção crônica pelo HCV em períodos mais longos do que duas décadas (4, 59).

Uma vez que a cirrose esteja estabelecida, cerca de 1% a 4% dos pacientes por ano podem desenvolver HCC (tumor primário do fígado), definido como a maior complicação da infecção crônica pelo HCV (60). O aparecimento desta doença na população é diferente de acordo com a distribuição geográfica da mesma, diferenças genéticas e fatores ambientais (2). No Japão e na Itália, por exemplo, o HCV é responsável pelo aparecimento de mais de 50% dos casos de HCC, enquanto que nos países da Ásia e África, este número fica em torno de 15% (61,62).

A maior parte das doenças crônicas do fígado provoca lesões que levam à cirrose, um processo caracterizado por inflamação e formação de nódulos regenerativos cercados por bandas fibrosas que alteram a arquitetura do órgão. Esta alteração da morfologia do fígado resulta em alterações da vasculatura hepática, levando ao desvio do suprimento de sangue portal e arterial, comprometendo a troca entre os sinusóides hepáticos e o hepatócitos (parênquima hepático) (63).

A formação da fibrose progride a taxas variáveis, dependendo da causa da doença hepática e de fatores ambientais (64). É caracterizada pelo encapsulamento ou substituição do tecido lesado por uma matriz colagenosa. O fígado com fibrose é resultado de um processo anormal da fibrogênese, caracterizada pela produção e deposição de tecido conjuntivo (63).

As principais conseqüências clínicas da cirrose são prejudicar a função dos hepatócitos (fígado), aumentar a resistência intra-hepática (hipertensão portal) e desenvolver HCC. À medida que a cirrose for avançando começam a se manifestar os sintomas decorrentes da descompensação da cirrose, caracterizados por complicações dramáticas e risco de vida ao paciente, tais como varizes hemorrágicas, ascite, peritonite bacteriana espontânea ou encefalopatia hepática (63).

Estudos epidemiológicos identificaram múltiplos fatores etiológicos contribuindo para o desenvolvimento de cirrose em pacientes HCV como idade avançada à época do contágio, sexo masculino, ingestão de álcool e drogas hepatotóxicas, obesidade, presença de comorbidades como diabetes do tipo 2, hipertensão e hiperlipidemia; contaminantes ambientais, co-infecção com o vírus da hepatite B (HBV), sobrecarga de ferro, esquistossomose e doença gordurosa do fígado de etiologia não alcoólica. A progressão da hepatite C também pode ser mais rápida em pacientes com deficiência imune, incluindo os portadores da infecção pelo HIV (52,65).

A avaliação histológica, através da realização da biópsia hepática, é o método padrão para determinar a atividade da doença e o prognóstico e é, ainda, um dos critérios de decisão terapêutica (4). Dois sistemas de pontuação são utilizados para definir o grau de inflamação e extensão da fibrose (estadiamento): O sistema Metavir e a classificação de Ishak. Na classificação pelo sistema Metavir a pontuação representa: F0 – Fibrose portal ausente; F1 – Fibrose portal discreta, sem formação de septos; F2 – Fibrose portal com septos porta-porta; F3 – Fibrose portal com septos porta-porta e porta-centro, esboçando formação de nódulos e F4 – cirrose. Pela classificação Ishak: F0 - Fibrose portal ausente; F1 - Expansão fibrosa em algumas áreas portais, com ou sem septos fibrosos curtos; F2 - Expansão fibrosa na maioria das áreas portais, com ou sem septos fibrosos curtos; F3 - Expansão fibrosa na maioria das áreas portais, com ocasionais pontes porta-porta; F4 - Expansão fibrosa de áreas portais, com marcada fibrose em ponte, porta-porta e/ou porta-centro; F5 - marcada fibrose em ponte - porta-porta e/ou porta-centro - com nódulos ocasionais e F6 - Cirrose provável ou definida. Usando o grau de fibrose, como um componente da base para a terapia, o tratamento geralmente é recomendado se a biópsia hepática apresentar pontuação ≥ 2 pelo sistema Metavir ou ≥ 3 pela classificação de Ishak. Alguns especialistas, ao considerar a necessidade de tratamento, também avaliam a intensidade da inflamação do fígado. No entanto, não há diretrizes estabelecidas para a forma de combinar os graus de fibrose hepática e inflamação (5).

Estudos recentes indicam importante impacto das hepatites virais crônicas em pacientes infectados pelo HIV/AIDS. Estudos realizados no Brasil indicam uma prevalência em torno de 17 a 36% de coinfecção de HIV HCV.

Nos últimos anos, estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa têm mostrado que as hepatopatias (insuficiência hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma) estão se tornando importante causa de hospitalização e de óbito entre estes pacientes, sendo hoje a maior causa de morte entre os infectados pelo HIV segundo alguns centros. Nos pacientes co-infectados ocorre aceleração do acometimento hepático, observa-se piores taxas de resposta ao tratamento das hepatites e interações entre os medicamentos para o HIV e o VHC potencialmente graves, além de índices maiores de recidiva. Outro fato de preocupação é o risco de toxicidade hepática dos anti-retrovirais nos co-infectados. O tratamento das hepatites crônicas virais em pacientes infectados pelo HIV é complexo e deve ser realizado, preferencialmente, em centros de referência e por profissionais que tenham experiência com as duas doenças. Pacientes com HIV só podem ser tratados se estiverem em bom estado clínico e imunológico. Uma alternativa preconizada nessa população é tratar, sempre que possível, inicialmente o VHC, evitando os riscos de interações medicamentosas e hepatotoxicidade futuras (50).

Com relação à associação álcool e vírus C, sabe-se que o consumo crônico de bebidas alcoólicas (30 g/dia para homens e 20 g/dia para mulheres) pode modificar a história natural da hepatite crônica por este vírus, acelerando a fibrose, aumentando o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC), uma vez que, o consumo de álcool favorece a replicação do vírus C, agravando a lesão hepática ao causar danos aditivos (66,67).

Diferentes manifestações extra-hepáticas têm sido descritas em pacientes com hepatite C. Não obstante, na maioria dos casos a relação causal direta é difícil de ser estabelecida e, portanto, a maioria dessas manifestações são, ainda, controversas de acordo com Agnello e De Rosa (2004) e os aspectos da patogênese dessas doenças permanecem desconhecidos (68,69). Acredita-se que a maioria das doenças esteja relacionada a fenômenos mediados pelo sistema imune, através da proliferação de linfócitos T monoclonais e policlonais desencadeada pelo HCV, com conseqüente deposição de imunocomplexos em vários órgãos, especialmente na pele e nos rins. Assim, as principais manifestações extra-hepáticas descritas, incluídas doenças de pele e das mucosas, são: crioglobulinemia mista (70), elevação dos níveis de auto-anticorpos (71), glomerulonefrite (72) linfoma de células B

(69), líquen plano (73), porfiria cutânea tardia (74), sialoadenite e síndrone de Sjögren (75).

2.2 Tratamentos da Hepatite C

O tratamento tem como objetivo primário a supressão sustentada da replicação viral, ou seja, obtenção de níveis não detectáveis do vírus HCV 6 meses após o término do tratamento, resultando assim, no desfecho laboratorial de maior relevância que é a Resposta Virológica Sustentada (RVS). 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 (5).

Em 1997, Consensus Panel recomendou o uso de IFN convencional na dose de 3.000.000 UI, 3x/semana por 48 semanas, como a terapia ideal para o tratamento da Hepatite Viral Crônica C com capacidade de promover RVS. Infelizmente, a taxa de RVS no final das 48 semanas de tratamento com IFN em monoterapia foi de apenas 12% a 16%, e as taxas foram ainda menores em pacientes genótipo 1 (43,76,77). Pouco tempo depois, vários grandes estudos clínicos demonstraram a superioridade da terapia combinada entre IFN e RBV em relação ao IFN em monoterapia e em 1998 este regime combinado foi aprovado nos EUA pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da hepatite crônica C (43,77). Este esquema terapêutico envolvendo a associação do IFN à ribavirina tornou o tratamento mais efetivo, apresentando 40% de RVS, atingindo 50% entre os pacientes que tinham recidivado sob monoterapia (43,78). McHutchison e colaboradores (1998), mostraram que apenas 28% dos pacientes infectados com HCV genótipo 1 contra 66% dos pacientes genótipos não-1 tiveram RVS após 48 semanas de tratamento com IFN e ribavirina (77).

A ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida) é um análogo nucleosídico da guanosina, com atividade in vitro contra vários vírus DNA e RNA, incluindo flaviviridae. Seu mecanismo de ação, exato, é

desconhecido. Os mecanismos propostos para explicar sua atividade antiviral foram: inibição da inosina monofosfato desidrogenase, efeito supressivo direto sobre a RNA-polimerase viral, e atividade mutagênica sobre o vírus. Além disso, a ribavirina possui efeitos imunomoduladores que também podem contribuir para sua eficácia. A ribavirina, por outro lado, acumula-se nos eritrócitos, resultando em hemólise destas células e, conseqüentemente, ocasionando anemia hemolítica de forma dose dependente, sendo este o tipo de toxicidade mais significativa no uso deste medicamento. Durante o período de tratamento da hepatite C, o uso da ribavirina em associação com IFN, pode levar a uma concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL criando a necessidade de ajuste de dose do medicamento. Além disso, a ribavirina possui como característica ser teratogênica, não sendo indicado seu uso durante a gestação (79).

No ano de 1957 foram descobertas as interferonas, glicoproteínas produzidas in vivo por leucócitos em resposta a infecções virais. Possuem assim, um amplo espectro antiviral, sendo importantes mediadoras da resposta imune natural inata (imunomoduladoras) (80). A família das interferonas apresenta-se em 5 classes, porém somente as alfa-interferonas (IFN-α), derivadas de linfócitos e macrófagos; beta-interferonas (IFN-β), produzidas por células epiteliais e fibroblastos e as gama-interferonas (IFN-γ), derivadas de linfócitos T e macrófagos após estimulação mitogênica e antigênica são utilizadas na prática clínica. A IFN-α é a de maior uso terapêutico, tendo sido aprovada como medicamento antiviral para o tratamento de sarcoma de Kaposi, condiloma acuminado e da hepatite B e C. O medicamento IFN-α é produzido por tecnologia de DNA recombinante e purificado por cromatografia de alta afinidade (81,82).

As IFN-α inibem a replicação de muitos vírus, incluindo o vírus da hepatite C, através de uma variedade de mecanismos, incluindo mecanismos diretos antivirais (inibição da ligação do vírus em receptores de superfície da célula e seu desencapsulamento e indução de ribonucleases e proteínas intracelulares) e pela amplificação de resposta imune específica (atuação sobre os linfócitos B e T) e inespecífica (células *natural killer*). Estes mecanismos provavelmente contam para a resposta a infecção pelo HCV. A absorção do IFN quando administrada pelas vias intramuscular e subcutânea é grande

(acima de 80%). O metabolismo e a eliminação plasmática ocorrem principalmente pelos rins com tempo de meia-vida de 3-8 horas, sendo que o pico de concentração no plasma é atingido em 3-12 horas após a administração, podendo persistir por vários dias (83, 84). Os efeitos adversos já extensamente relatados com o uso de IFN-α são sintomas do tipo gripais (febre, fadiga, calafrios, mialgia, cefaléia, altralgias e sudorese), desordens hematológicas, neurológicas, alterações das funções hepáticas caracterizada por elevação da AST/TGO, fosfatase alcalina, desidrogenase lática e bilirrubinas (85).

Os polietilenoglicóis são moléculas biologicamente inertes que podem ser ligadas a proteínas para reduzir sua degradação e ao mesmo tempo manter sua atividade biológica. A incorporação de uma destas moléculas à molécula de IFN produziu um novo medicamento para o tratamento da hepatite C, o PEG-IFN com diminuição do clereance renal (eliminação mais lenta), alteração do metabolismo (absorção mais lenta) e aumento na meia-vida. A peguilação do IFN permitiu o uso da droga em intervalos maiores que os preconizados para o IFN-α, permitindo que sua administração passasse a ser 1 vez por semana ao invés de 3 vezes (14).

Assim, duas formulações de PEG-IFN com melhores características farmacocinéticas e melhores taxas de resposta sustentada foram desenvolvidas diferenciando-se pelo peso molecular e estrutura química da molécula de polietilenoglicol. A PEG-IFN-2b com 12 kd e cadeia linear é mais suscetível à hidrólise e, uma vez injetado, libera o IFN da molécula de polietilenoglicol, circulando amplamente pelos tecidos. Sua meia-vida de eliminação é de cerca de 40 horas e a PEG-IFN-2a com peso molecular de 40 kd e cadeia ramificada que, por outro lado, não está sujeito à hidrólise e sua molécula circula intacta, permanecendo restrita principalmente ao espaço intravascular e aos tecidos bem perfundidos. Sua meia-vida de eliminação é de 65 horas. É possível que essas diferenças na absorção e na eliminação das drogas possam influenciar no tempo para o aparecimento de efeitos adversos (14,15,16).

Estudos clínicos tem demonstrado perfis de resposta similares, com a terapia combinada de PEG-IFN com ribavirina, alcançando taxas de RVS entre

54%-56%, apesar das diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas estabelecidas para as 2 formulações de PEG-IFN (17,18,19).

Manns e colaboradores (2001) realizaram um ensaio clínico multicêntrico (n=1530), randomizado e aberto de fase III, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança em 3 regimes de tratamento: 1°) alfapeginterferona-2b na dose de 1,5 μg/kg por semana e ribavirina na dose de 800 mg/dia; 2°) alfapeginterferona-2b na dose de 1,5 μg/kg por semana até a 4° semana e, após, 0,5 μg/kg por semana e ribavirina na dose de 1.000-1.200 mg/dia e 3°) alfainterferona-2b na dose de 3.000.000 UI 3 vezes por semana e ribavirina na dose 1.000-1.200 mg/dia. Todos pacientes foram tratados por 48 semanas. A taxa de RVS foi significativamente maior no grupo tratado com alta dose de alfapeginterferona-2b (1,5 μg/kg por semana) em comparação com o grupo tratado com baixa dose de alfapeginterferona-2b (0,5 μg/kg por semana) ou alfainterferona-2b (54% versus 47% e 47%, p=0,001). Entre pacientes com infecção pelo genótipo 1 a taxa de RVS correspondente foi 42%, 34% e 33%, para os 3 diferentes regimes, respectivamente. A taxa de RVS para pacientes genótipo 2 e 3 foi aproximadamente 80% para todos os grupos, não demonstrando diferença estatisticamente significativa entre os diferentes regimes de tratamento. O perfil de efeitos adversos foi similar entre os diferentes grupos tratados (17).

Em ensaio clínico multicêntrico, aberto de fase III, Fried e colaboradores (2002) randomizaram um total de 1121 pacientes com o objetivo de comparar a eficácia e segurança em três grupos de tratamento: (1) alfapeginterferona-2a na dose de 180 μg, 1 vez por semana associada à ribavirina na dose de 1000-1200 mg/dia (dependendo do peso corporal); (2) alfainterferona-2b 3.000.000 UI, 3 vezes por semana associada à ribavirina na dose de 1000-1200 mg/dia e (3) alfapeginterferona-2a na dose de 180 μg, 1 vez por semana em monoterapia (utilizando placebo). Os pacientes foram tratados por 48 semanas e acompanhados por 24 semanas após término da terapia. Os autores demonstraram uma alta taxa de RVS em pacientes que receberam alfapeginterferona-2a associada à ribavirina em relação aos pacientes que receberam alfainterferona-2b associada à ribavirina (56% versus 44%, p<0,001) ou alfapeginterferona-2a em monoterapia (56% versus 29%,

p<0,001). A proporção de RVS obtida considerando apenas pacientes genótipo 1 foi de 46%, 36% e 21% para os 3 diferentes regimes, respectivamente. Entre os pacientes com genótipo 1 e carga viral inicial HCV-RNA alta foram encontradas as taxas de RVS de 41%, 33% e 13%, respectivamente. Entre os pacientes com genótipo 2 ou 3 foram obtidas maiores taxas de RVS nos pacientes tratados com alfapeginterferona-2a associada à ribavirina em comparação com o grupo tratado com alfainterferona-2b associada à ribavirina (76% versus 61%, p=0,005) alfapeginterferona-2a em monoterapia (76% versus 45%, p=0,005). No geral o perfil de segurança foi similar entre os 3 regimes de tratamento. A incidência de efeitos adversos como sintomas gripais e depressão foi mais baixo nos grupos que receberam alfapeginterferona-2a em comparação com os que receberam alfainterferona-2b associada à ribavirina (18).

Hadziyannis e colaboradores (2004) realizaram um ensaio clínico multicêntrico (n=1.311) e duplo cego. Os pacientes foram randomizados com o objetivo de se estabelecer a eficácia e segurança, assim como o tempo de tratamento mais adequado e a melhor dose de ribavirina a ser associada à molécula de alfapeginterferona-2a em 4 grupos de tratamento: alfapeginterferona-2a 180µg/semana associada à ribavirina na dose de 800 mg por dia, por 24 semanas; alfapeginterferona-2a 180µg/semana associada à ribavirina na dose de 1.000-1.200 mg (dependendo do peso corporal), por 24 semanas; alfapeginterferona-2a 180µg/semana associada à ribavirina na dose de 800 mg por dia, por 48 semanas; alfapeginterferona-2a 180µg/semana associada à ribavirina na dose de 1.000-1.200 mg por dia (dependendo do peso corporal), por 48 semanas. Este estudo demonstrou que pacientes com genótipo 1, tratados com alfapeginterferona-2a 180µg/semana associada a ribavirina na dose de 1.000-1.200 mg/dia, por 48 semanas apresentaram taxa de RVS de 52%, representando o regime terapêutico mais adequado para este genótipo. Para pacientes com genótipo 2 ou 3 as taxas de RVS foram semelhantes, apresentando a maior taxa de RV no grupo da alfapeginterferona-2a associada à ribavirina na dose de 800 mg por dia, por 24 semanas (84%) e a menor taxa de RVS no grupo da alfapeginterferona-2a associada à ribavirina na dose de 800 mg por dia, por 48 semanas (79%), não demonstrando, assim, diferença estatisticamente significativa. Em relação ao

perfil se segurança, os pacientes tratados por 24 semanas apresentaram menos eventos adversos se comparado com aqueles tratados por 48 semanas. (19).

Jamall e colaboradores (2008) realizaram um estudo de revisão com o objetivo de identificar a superioridade ou não nas taxas de RVS com o uso de PEG-IFN em relação ao IFN no tratamento de pacientes portadores de hepatite viral crônica C genótipos 2 e 3. Os autores demonstraram não haver benefício clínico mensurável no tratamento com PEG-IFN, uma vez que publicações clínicas sugerem que pacientes genótipos 2 e 3 virgens de tratamento tratados com IFN e RBV tem apresentado taxas de RVS variando de 70% a 88%. Estes achados são muito importantes, uma vez que o custo de um tratamento com PEG-IFN é cerca de 6 a 30 vezes maior do que o tratamento com IFN, especialmente nos países menos desenvolvidos (22). Porém, para os casos de pacientes portadores de hepatite viral crônica C genótipo 2 e 3 recidivantes ou não-respondedores ao primeiro tratamento com IFN e RBV, vários autores tem defendido o uso do PEG-IFN como uma nova tentativa de se obter melhoras nas taxas de RVS.

Dados da literatura demonstram que se tem conseguido uma resposta global com o retratamento entre 30-60% (23-35). Baseado nestes últimos achados, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde do Brasil para Hepatite Viral C sofreu uma atualização através da publicação da Portaria n° 34, de 28 de setembro de 2007 incluindo a possibilidade de uso do alfapeginterferona 2a ou 2b no retratamento de pacientes genótipo 2 e 3 recidivantes ou não-respondedores após tratamento com alfainterferona, associado ou não à ribavirina (13).

2.3 Estudos sobre Retratamento

Muitos pacientes infectados pelo vírus C ainda não conseguiram obter RVS com as terapias anti-HCV disponíveis para tratamento, e se tornam, assim candidatos susceptíveis a desenvolver uma doença hepática progressiva em longo prazo, como cirrose ou HCC com possibilidade de necessitar, no futuro, transplante hepático [4,5,54]. Assim, a permanência da infecção em pacientes

portadores de hepatite C recidivantes ao tratamento anterior, ou seja. que apresentaram não detecção de níveis séricos de HCV-RNA (PCR qualitativo) durante e no final do tratamento, mas recidivaram 6 meses após o término ou em pacientes não-respondedores, ou seja, que nunca obtiveram a não detecção de níveis séricos de HCV-RNA durante o tratamento anterior tem sido um importante problema de saúde pública e a possibilidade de existir uma alternativa para retratamento tem sido o foco das investigações clínicas.

O estudo HALT-C, prospectivo, controlado e randomizado desenvolvido por Shiffman e colaboradores (2004) envolveram 10 centros clínicos de Estados Unidos, com o objetivo de descrever o efeito do retratamento com PEG-IFN-2a mais RBV em pacientes não-respondedores ao tratamento inicial com interferon convencional associado ou não à ribavirina e os fatores associados com a RVS nesta população de pacientes não-respondedores e com fibrose avançada ou cirrose (Metavir F3 ou F4). Somente foi avaliada a continuidade do tratamento por 48 semanas daqueles pacientes que apresentaram HCV-RNA negativo na semana 20 de tratamento. Um total de 604 pacientes foram retratados com PEG-IFN-2a na dose de 180 mcg/semana, por via subcutânea, e RBV na dose de 1000 mg (peso corporal ≤ 75Kg) ou 1200 mg (peso corporal > 75 Kg) por via oral por 48 semanas. A maior parte da amostra estudada eram do sexo masculino (73%), apresentavam genótipo 1 (89%) e mais da metade apresentou carga viral inicial > 1.500.000UI/mL (75%). No geral 39% dos pacientes eram cirróticos. Os pacientes (60%) que apresentaram HCV-RNA positivo na semana 20 interromperam este esquema de tratamento e foram randomizados para a fase de manutenção do estudo HALT-C. Na análise por intenção de tratar, 192 pacientes (32%) apresentaram RV na semana 48, destes apenas 109 pacientes (18%) mantiveram a RVS. Para a análise por genótipo a taxa de RVS para pacientes com genótipo 2 (n=31) é 65%, para genótipo 3 (n=26) é 54% e para genótipo 1 (n=539) cai para 14%. Na análise multivariada foram identificados como fatores preditores de RVS o tratamento anterior com interferon convencional em monoterapia ($p<0,0001$), genótipo 2 ou 3 ($p<0,0001$), carga viral inicial HCV-RNA < 1.500.000UI/mL ($p=0,0012$), relação AST/ALT não menor a 1,0 ($p<0,0001$) e ausência de cirrose na biópsia hepática ($p=0,0004$). Em relação ao perfil de segurança 84 (15%) pacientes necessitaram reduzir a dose do PEG-IFN-2a,

103 (18%) a dose da ribavirina e 122 (21%) necessitaram reduzir a dose de ambos os medicamentos. Somente 7% dos pacientes suspenderam o uso da ribavirina, 0,3% o uso de PEG-IFN-2a e 3% ambos os medicamentos. Os efeitos adversos mais comuns que levaram a redução de dose ou descontinuação dos medicamentos incluíram anormalidades laboratoriais, eventos neuropsiquiátricos, fadiga e sintomas gripais (23).

Krawitt e colaboradores (2005) em estudo multicêntrico (n=182), aberto e prospectivo avaliaram na prática clínica a eficácia e segurança do uso de PEG-IFN 2b em combinação com RBV em pacientes com hepatite crônica C refratários ao tratamento anterior com IFN convencional em monoterapia ou combinado com RBV. Neste estudo, 116 (64%) dos pacientes foram classificados como não-respondedores e 66 (36%) como recidivantes ao primeiro tratamento. A maior parte da amostra estudada constituiu-se do genótipo 1 (94% no grupo dos não-respondedores *versus* 74% nos recidivantes). Os pacientes foram tratados com alfapeginterferona-2b (100 mcg/semana, para pacientes <75Kg e 150 mcg/semana, para pacientes ≥75Kg) por via subcutânea e RBV 1000 mg/dia por via oral durante 48 semanas. Os pacientes foram avaliados através do HCV-RNA na semana 24 de tratamento, com interrupção de tratamento se não houvesse redução da carga viral. A taxa geral de RV foi de 84/182 (46%): No grupo dos não-respondedores foi de 38/116 (33%); 32/109 (29%) para genótipo 1 e 6/7 (86%) para genótipo 2 e 3. No grupo dos recidivantes a taxa geral de RV foi de 46/66 (70%); 34/49 (69%) para genótipo 1 e 12/17 (71%) para genótipo 2 e 3. Em relação a RVS a taxa geral foi de 59/182 (32%): No grupo dos não-respondedores foi de 23/116 (20%), significativamente menor do que no grupo dos recidivantes 36/66 (55%), p<0,001. Na análise por genótipo a taxa de RVS foi significativamente menor, 45/158 (29%) para genótipo 1 quando comparado com genótipos 2 e 3 14/24 (58%), p=0,009. Na avaliação da segurança um percentual de 24/182 (13%) de pacientes interrompeu precocemente o tratamento por efeitos adversos ou não cumprimento do regime de tratamento. A maior taxa de abandono foi encontrada no grupo de não-respondedores 18/116 (16%) se comparado com 6/66 (9%) no grupo recidivante (27).

Steven e colaboradores (2005) realizaram um estudo piloto,

multicêntrico, randomizado e aberto, com 124 pacientes com a finalidade de estabelecer a eficácia e segurança do alfapeginterferona-2a em combinação com ribavirina, micofenolato de mofetila (MMD), amantadina (AMD) ou AMD + RBV, por 48 semanas. Quatro grupos foram estabelecidos: alfapeginterferona-2a associada à RBV na dose de 800-1.000 mg por dia, por 48 semanas; alfapeginterferona-2a associada à MMD na dose de 2.000 mg, por 48 semanas; alfapeginterferona-2a associada à AMD na dose de 200 mg por dia, por 48 semanas; alfapeginterferona-2a associada à ribavirina e amantadina, por 48 semanas. Nos grupos que utilizaram dose mais alta de ribavirina, 800 mg foram administrados a pacientes com menos de 75 kg e 1.000 mg a pacientes com 75 kg ou mais. Este estudo demonstrou que o melhor regime terapêutico foi a utilização de alfapeginterferona-2a associada a ribavirina 1.000-1.200 mg, por 48 semanas, com RVS de 38% ou a utilização de alfapeginterferona-2a associada a ribavirina + amantadina com RVS de 45%. Assim, como em estudos anteriores os pacientes com genótipo não-1 e menor carga viral (≤ 800.000UI/mL) apresentaram melhores taxas de RVS em comparação com pacientes genótipo 1 e alta carga viral (>800.000UI/mL). Os quatro regimes de tratamento tiveram perfis de segurança similares, exceto para os pacientes que receberam ribavirina que apresentaram maior diminuição no valor máximo de hemoglobina (31).

Carnicer F e colaboradores (2005) participaram de um estudo observacional prospectivo num período de 2 anos, envolvendo 5 hospitais com o objetivo de avaliar a resposta ao retratamento em pacientes divididos em 4 grupos: grupo I – 55 pacientes não-respondedores à IFN em monoterapia, grupo II – 35 pacientes não-respondedores à IFN + RBV, grupo III – 14 pacientes recidivantes à IFN em monoterapia e grupo IV – 20 pacientes recidivantes à IFN + RBV. Um total de 124 pacientes foram tratados com alfapeginterferona 2b na dose de 1,5 mcg/Kg, por via subcutânea, 1x/semana e RBV na dose de 1000 mg (peso corporal < 75Kg) ou 1250 mg (peso corporal > 75 Kg) por via oral por 48 semanas. Os autores avaliaram a influência de parâmetros como fatores preditivos de resposta: o peso corporal, a idade, viremia, genótipo do vírus C, níveis de transaminases hepáticas e tipo de resposta ao tratamento anterior. A distribuição de genótipos entre os grupos foi

similar, com predominância para genótipo 1 (70% em todos os grupos, exceto no grupo III que foi de 57%). No geral as taxas de RV e RVS entre os grupos foram 35,4% e 29,8%, respectivamente. Em cada grupo as taxas de RV foram: grupo I (31%), grupo II (40%), grupo III (36%) e grupo IV (44%) (p=0,74). A percentagem de biópsia hepática em fibrose F3/F4 foi de 20% naqueles pacientes com RV e 23% naqueles sem RV (p=0,69). Diferenças similares foram encontradas em relação ao gênero (73% versus 66%, p=0,46) e entre genótipo 1 e não-1 (64% versus 79%, p=0,08) não mostrando diferenças estatisticamente significativas. Em relação à viremia 44% dos pacientes com baixa viremia (<850.000UI/mL) mostraram RV se comparado com 28% dos pacientes com alta viremia (> 850.000UI/mL) (p=0,084). Em relação as taxas de RVS entre os grupos foram: grupo I (28,8%), grupo II (27,3%), grupo III (40%) e grupo IV (33,3%) (p=0,59). A proporção de pacientes com biópsia hepática em fibrose F3/F4 foi de 17,6% naqueles pacientes com RV e 23% naqueles sem RV (p=0,64). Na avaliação entre os genótipos virais, as taxas de RVS foram maiores em pacientes genótipo 2 e 3 (45%), se comparado com genótipo 1 (24%) (p=0,03). Não houve diferenças significativas nas avaliações de idade e peso corporal em pacientes com ou sem RVS. Em relação à viremia 41% dos pacientes com baixa viremia (<850.000UI/mL) mostraram RV se comparado com 21% dos pacientes com alta viremia (> 850.000UI/mL) (p=0,088). Em relação ao perfil de segurança, somente 6 pacientes (5%) interromperam precocemente o tratamento devido a efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns foram sintomas gripais (febre, mialgia, cansaço), lesões cutâneas no local de aplicação, depressão e mudanças na personalidade. Houve redução na dose do medicamento em 22 pacientes (18%) (24).

Taliani e colaboradores (2006) realizaram um estudo multicêntrico (n=143) envolvendo 14 centros na Itália com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade da terapia com PEG-IFN-2b em combinação com ribavirina por 48 semanas em pacientes com hepatite crônica C que falharam a resposta ao tratamento anterior com IFN convencional e ribavirina (não-respondedores) e identificar fatores preditivos de RVS. Também avaliaram a continuidade do tratamento por 48 semanas daqueles pacientes que apresentaram HCV-RNA

positivo na semana 24 de tratamento. Todos os pacientes retratados eram não-respondedores ao tratamento anterior com IFN convencional + RBV e receberam PEG-IFN-2b na dose de 1,5 mcg/Kg, por via subcutânea, 1x/semana e RBV na dose de 1000 mg (peso corporal < 75Kg) ou 1200 mg (peso corporal > 75 Kg) por via oral por 48 semanas. A maior parte da amostra estudada eram do sexo masculino (77,3%), apresentavam genótipo 1 ou 4 (86%) e mais da metade apresentou carga viral inicial > 800.000UI/mL (52%). No geral 22% dos pacientes eram cirróticos. Na análise por intenção de tratar, 42 pacientes (30%) apresentaram RV na semana 48, destes apenas 28 pacientes (20%) mantiveram a RVS. Para a análise por genótipo a taxa de RVS para genótipo 2 e 3 (n=20) é 30% e para genótipo 1 e 4 (n=120) cai para 20,8%. Como fatores preditivos de melhora nas taxas de RVS foram encontrados a carga viral inicial HCV-RNA < 800.000UI/mL (p=0,02) e nível basal de gama-glutamiltransferase (gama-GT) < 39,5 U/L(p=0,001). Dos 51 pacientes (63%) que apresentaram HCV-RNA positivo na semana 24, 39 pacientes (76,5%) continuaram HCV-RNA positivo na semana 48 e 12 pacientes (23,5%) apresentaram RV na semana 48. Destes 12 pacientes, 7 (58,3) recidivaram e apenas 5 (9,8%) apresentaram RVS. Em relação a tolerabilidade do tratamento, um total de 27 pacientes (19,1%) retiraram-se do estudo. O efeitos adversos mais comuns para a descontinuação do tratamento foram anormalidades hematológicas (n=9), eventos neuropsiquiátricos (n=8), psoríase (n=2), perda em mais do que 10% do peso corporal (n=2) e outros motivos como disfunção da tireóide, oclusão intestinal, urticária e parestesias graves (28).

Parise e colaboradores (2006) em estudo multicêntrico (n=134), aberto, não-randomizado envolvendo 14 centros Brasileiros avaliaram a eficácia e a tolerabilidade do PEG-IFN-2a + RBV em pacientes não-respondedores ou recidivantes ao tratamento anterior com IFN convencional (3 a 6.000.000UI, 3x/semana) + RBV (800-1200mg) tratados por pelo menos 24 semanas. Dois grupos foram estabelecidos: Grupo A: não-respondedores (n=97) e Grupo B: Recidivantes (n=37). Todos os pacientes foram tratados com PEG-IFN-2a na dose de 180 mcg/semana, por via subcutânea + RBV na dose de 800 mg/dia, por via oral durante 48 semanas. Foi obtida uma taxa de RV ao final do tratamento de 57% no grupo A (não-respondedores) e 78% no grupo B

(recidivantes). Para a RVS foi obtida uma taxa de 26% no grupo A (não-respondedores) e 51% no grupo B (recidivantes). RVS foi menor em pacientes genótipo 1 (25%), comparado com pacientes genótipo não-1 (53%). No grupo dos não-respondedores 46% dos pacientes genótipo não-1 obtiveram RVS (*versus* 17% para genótipo 1, p=0,0048) e no grupo dos recidivantes, 70% dos pacientes genótipo não-1 obtiveram RVS (*versus* 44 para genótipo 1, p=0,2691). No grupo de pacientes não-respondedores, as taxas de RVS também foram mais freqüentes em pacientes não-cirróticos se comparada com pacientes cirróticos (33% *versus* 11%, p=0,0269). Contudo no grupo de recidivantes, as taxas de RVS foram similares (50% *versus* 48%, p=1,000). Entre o grupo de não-respondedores não houve diferenças nas taxas de RVS para pacientes com HCV-RNA (≤800.000UI/mL ou >800.000UI/mL), já entre o grupo recidivante, pacientes com HCV-RNA basal apresentaram melhores taxas de RVS, quando comparado com aqueles com alto HCV-RNA basal (71 *versus* 37%, p=0,0813). Na avaliação da segurança e tolerabilidade, 17% dos pacientes interromperam o tratamento precocemente (4% devido a eventos adversos, 7% por resposta insuficiente e 6% devido a perda de seguimento) (25).

Mathew e colaboradores (2006) realizaram um estudo randomizado e aberto comparando 2 grupos de tratamento: 1) alfapeginterferona-2b na dose de 1,5 μg/Kg, 1 vez por semana associada à ribavirina na dose de 1000-1200 mg/dia; (2) alfapeginterferona-2b na dose de 0,5 μg/Kg, 1 vez por semana associada à ribavirina na dose de 1000-1200 mg/dia. Um total de 152 pacientes foram randomizados e tratados por 48 semanas. Foi obtida uma taxa de resposta viral sustentada de 21% e 12%, respectivamente. Quando considerada a análise por genótipos foram obtidas as taxas de 15% para genótipo 1 e 35% para genótipo não-1 (p=0,06). De acordo com a resposta ao tratamento anterior, as taxas de RVS foram de 8% para não-respondedores e 37% para recidivantes (p<0,0001). Na avaliação dos fatores preditivos a maior taxa de RVS foi de 50% obtida em pacientes infectados pelo vírus da Hepatite C genótipo não-1 e recidivantes ao tratamento anterior *versus* 8% para pacientes genótipo 1 e não-respondedores ao tratamento anterior (p=0,0003) (29).

Basso e colaboradores (2007) em estudo multicêntrico e aberto

avaliaram na prática clínica a eficácia e segurança do uso de PEG-IFN 2b em combinação com RBV em 78 pacientes com hepatite crônica C recidivantes ao tratamento anterior com IFN convencional combinado com RBV. A maior parte da amostra estudada constituiu-se do genótipo 1 (64,1%). Os pacientes foram tratados com alfapeginterferona-2b na dose de 1 µg/Kg/semana por via subcutânea e RBV na dose de 800mg para pacientes <65Kg, 1000mg para pacientes de 65 a 85Kg e 1200mg para pacientes com ≥85Kg. Pacientes genótipo 1 e 4 trataram por 48 semanas e pacientes genótipo 2 e 3 por 24 semanas. Os pacientes foram avaliados através do RNA-HCV na semana 2 de tratamento, com intenção de avaliar se este parâmetro exercia influência na taxa de RVS. A taxa geral de RV foi de 43/78 (55%): Na análise por genótipo a taxa de RV foi significativamente maior para genótipo 2 e 3 (85,7%) se comparado com genótipo 1 e 4 (38%). Para a taxa de RVS pacientes genótipo 2 e 3 apresentaram 78,6% *versus* 20% para genótipo 1 e 4. Na avaliação da segurança 9 pacientes (11,5%) interromperam o tratamento precocemente devido e eventos adversos como fadiga severa, anemia, erupção cutânea (35).

Cammà e colaboradores (2009) realizaram uma meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade do retratamento com PEG-IFN combinado com RBV na obtenção de RVS em pacientes não-respondedores ao IFN convencional + RBV, analisar a variabilidade nas taxas de RVS através da heterogeneidade dos estudos e finalmente, identificar possíveis preditores de RVS. Foram incluídos 14 estudos nesta meta-análise, com um total de 3898 pacientes. A percentagem de machos variou de 60% a 84% e o tamanho das amostras em cada estudo variou de 20 a 1385 pacientes. A média de idade dos pacientes foi 47,8 anos, variando de 41,8 a 50,2 anos e a proporção de pacientes com cirrose variou de 0% a 39%. A taxa geral de RVS entre os estudos foi de 16,3%, variando de 7% a 30%. Dados da taxa de RVS de acordo com o genótipo (genótipo 1 e genótipo não-1) foram encontrados em apenas 7 estudos demonstrando uma taxa de 15,6% para genótipo 1 e 33,9% para genótipo não-1 (p=0,0001). Melhoras (> 20%) nas taxas de RVS foram observadas nos estudos que incluíam: menos do que 100 pacientes; pacientes com média de IMC < e igual 28Kg/m2; percentagem de genótipo 1 < e igual a 80%; percentagem de pacientes com cirrose < 20% e pacientes retratados com

PEG-IFN alfa-2a. Na análise de regressão logística utilizada para identificar potenciais fontes de heterogeneidade entre os estudos apenas 3 variáveis foram significativamente associadas com melhoras nas taxas de RVS: baixa média de IMC (p=0,0005); baixa percentagem de pacientes com genótipo 1 (p=0,005) e tratamento com PEG-IFN alfa-2a (p=0,029). O retratamento com PEG-IFN + RBV por 48 semanas não foi universalmente tolerado entre os estudos. Um percentual de 22% de pacientes necessitou redução de dose de um ou de ambos os medicamentos por efeitos adversos, 12% dos pacientes interromperam o retratamento e 6% dos pacientes apresentaram efeitos adversos graves (34).

Gonçalves e colaboradores (2010) em estudo retrospectivo com 130 pacientes realizado no Brasil avaliaram a eficácia do retratamento de pacientes com hepatite crônica C, genótipo 1 e 3. Os pacientes foram retratados com PEG-IFN-2b na dose de 1,5 mcg/Kg, por via subcutânea, 1x/semana e RBV na dose de 1000 mg (peso corporal < 75Kg) ou 1250 mg (peso corporal > 75 Kg) por via oral. Pacientes com genótipo 1 receberam tratamento por 48 semanas e pacientes genótipo 3 por 24 semanas. Dos 130 pacientes, 90 (70%) eram infectados com genótipo 1 e 40 (30%) com genótipo 3. De acordo com a classificação de Metavir para a biópsia hepática 40% apresentaram grau de fibrose F3/F4. Foi obtida uma alta taxa de RV para genótipo 3 (64%) quando comparado com genótipo 1 (25%). Na análise por intenção de tratar a taxa de RVS também foi maior para pacientes genótipo 3 (40%) quando comparado com genótipo 1 (22,2%). Um total de 11 pacientes (8,5%) não concluiu o término do tratamento devido a efeitos adversos (32).

Com objetivo de avaliar a segurança e eficácia da alfapeginterferona-2a no retratamento de pacientes adultos com detecção do vírus da hepatite C, Sherman e colaboradores (2010) realizaram um estudo multicêntrico, aberto, não-controlado, envolvendo 312 pacientes (45 não-respondedores e 23 recidivantes ao tratamento anterior com interferon convencional em monoterapia e 167 não-respondedores e 77 recidivantes ao tratamento anterior com IFN convencional + RBV). Destes, 28 pacientes foram retratados por 24 semanas e 284 por 48 semanas com PEG-IFN-2a 180mcg/semana, por via subcutânea, combinado com RBV 800mg/dia, por via oral. As características

basais entre o grupo dos não-respondedores e recidivantes foram similares, embora houvesse predomínio de infecção pelo genótipo 1 no grupo dos não-respondedores (87% *versus* 69%). As taxas de RVS de acordo com o tratamento anterior foram: No grupo anteriormente tratado com interferon convencional em monoterapia; não-respondedores apresentaram uma taxa de RVS geral de 27% (22% para genótipo 1 e 44% para genótipo 2/3) e recidivantes apresentaram uma taxa de RVS geral de 52% (47% para genótipo 1 e 63% para genótipo 2/3). Já para o grupo anteriormente tratado com IFN convencional + RBV; não-respondedores apresentaram uma taxa de RVS geral de 22% (20% para genótipo 1 e 37% para genótipo 2/3) e recidivantes apresentaram uma taxa de RVS geral de 38% (31% para genótipo 1 e 52% para genótipo 2/3) (59). Na avaliação da segurança e tolerabilidade, 12 pacientes (6%) no grupo dos não-respondedores e 5 pacientes (5%) no grupo dos recidivantes retiraram-se prematuramente do estudo, devido a eventos adversos. A taxa de retirada no grupo que tratou por 24 semanas (3/28;11%) foi maior do que no grupo que tratou por 48 semanas (14/284;5%). Os eventos adversos mais freqüentes foram: neutropenia (24%), anemia (9%) e trombocitopenia (7%). A incidência de neutropenia, trombocitopenia, anemia, e elevação ALT foram maiores no grupo tratado por 48 semanas do que no grupo que tratou por 24 semanas. Quinze pacientes (5%) apresentaram um total de 16 diferentes eventos adversos graves. Nenhuma diferença na freqüência de eventos adversos graves e não-graves foi identificada entre o grupo de não-respondedores e recidivantes (33).

2.4 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde

Ampliar o acesso da população a medicamentos tem sido um dos grandes desafios impostos ao poder público brasileiro. O Ministério da Saúde (MS) assumiu com determinação, o compromisso de promover o acesso da população brasileira a medicamentos de qualidade em quantidade adequada ao menor preço possível. Para tanto, vem implementando, desde 1998 ações que expressam de forma articulada os eixos assumidos no desenho da Política Nacional de Medicamentos.

Assim, em plena conformidade com a Política Nacional de Medicamentos foram criados pelo Ministério da Saúde em 2002 os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Medicamentos Excepcionais (86). Esses protocolos tiveram como objetivo esclarecer os critérios de diagnóstico de doenças crônicas, critérios de inclusão e exclusão para o tratamento, esquemas terapêuticos (o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas), monitorização, acompanhamento farmacoterapêutico, verificação dos resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos. Nesses PCDT foram incorporados os princípios da Medicina Baseada em Evidências, fundamentando as condutas na melhor evidência científica disponível (20).

Para a prática do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica C do Brasil (PCDT-HVC) – Portaria Ministerial n° 863 de 4 de novembro de 2002, a Secretaria Estadual de Saúde (SES), em parceria com o MS e o Hospital Sanatório Partenon (HSP), criou, em setembro de 2003, o primeiro Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis (CAMMI), um serviço voltado para o atendimento e monitorização dos pacientes portadores de hepatite C com indicação de tratamento com alfapeginterferona e ribavirina. Além da aplicação subcutânea semanal do medicamento alfapeginterferona e o fornecimento da ribavirina, administrada oralmente diariamente, o serviço foi dimensionado para a implementação da Atenção Farmacêutica (20).

A Atenção Farmacêutica consiste em entrevistas iniciais e mensais realizadas pelo profissional farmacêutico. Na entrevista inicial os pacientes são orientados sobre o serviço (como funciona e os objetivos), sobre a doença (o que é e como se transmite) e sobre o tratamento (chance de resposta ao tratamento, reações adversas, exames laboratoriais necessários para monitorização, riscos do tratamento e outros cuidados específicos). Nas entrevistas mensais a monitorização é feita por questionamento de reações adversas experimentadas pelo paciente, bem como análise de exames laboratoriais que devam ser realizados mensalmente (hemograma, plaquetas, transaminases hepáticas e creatinina) e trimestralmente (TSH e β-HCG para mulheres em idade fértil). Em caso de alterações significativas dos exames laboratoriais ou ocorrência de reações adversas que estejam trazendo

desconforto significativo para o paciente, o farmacêutico encaminha carta ao médico assistente para avaliação clínica. Desta interação com o profissional médico resultam os ajustes de dose, suspensão dos tratamentos e manejo dos efeitos adversos (20).

Como material de apoio ao processo de Atenção farmacêutica são utilizados “Guia de Orientação ao Paciente” (anexos), o qual se constitui de informações que devem ser repassadas oralmente e por escrito ao paciente, e “Ficha Farmacoterapêutica” (anexos), na qual são registradas todas as informações do paciente e intervenções realizadas (20).

Atualmente o Estado do Rio Grande do Sul possui quatro serviços estruturados nos moldes do CAMMI-HSP para realizar o atendimento dos pacientes portadores de hepatite crônica C com indicação de tratamento com PEG-IFN.

Criou-se nestes serviços, um ambiente assistencial qualificado que tem permitido o exercício pleno da atenção farmacêutica no SUS com resultados aferidos tanto do ponto de vista de custo-efetividade e da adesão dos pacientes ao tratamento quanto da satisfação e gratificação dos usuários com relação aos serviços prestados, contribuindo, assim para o desenvolvimento de estudos com dados farmacoepidemiológicos (20).

Amaral e colaboradores (HTAi-2010) apresentaram estudo com o objetivo de avaliar a efetividade do PEG-IFN no tratamento de pacientes portadores de hepatite crônica C genótipo 1 (87). Não existe ainda estudo brasileiro que avalie a efetividade do retratamento com PEG-IFN em pacientes portadores de HCV genótipo 2 e 3 no âmbito do Sistema Único de Saúde.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Avaliar a efetividade do retratamento com alfapeginterferona em pacientes portadores de hepatite viral crônica C genótipos 2 e 3 acompanhados em serviço especializado da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul.

3.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar a resposta virológica (RV) e resposta virológica sustentada (RVS) no retratamento de pacientes com hepatite viral crônica C genótipo 2 e 3;
- Avaliar se existe associação da taxa de resposta virológica nas 24 semanas do primeiro tratamento com IFN (não-respondedor ou recidivante) com a taxa de RVS ao retratamento com PEG-IFN;
- Avaliar a associação de variáveis clínicas e demográficas como: idade, sexo, índice de massa corporal, ALT/TGO, carga viral inicial e grau de fibrose hepática com a taxa de RVS ao retratamento com PEG-IFN.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World health organization – Who. Global surveillance and control of hepatitis C. J. Viral Hepat., Oxford, v.6, n.1, p.35-47, Jan. 1999.
2. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology. 2002 Nov;36 (5 Suppl 1):S35-46.
3. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med. 1999 Mar 11; 340 (10):745-50.
4. National Institute of Health. Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements. 2002 Jun 10-12; 19(3): 1-46.
5. Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. J Hepatol. 2003; 38 Suppl 1:S104-18.
6. Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxi A: Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: An evidence-based approach. J Hepatol 2001; 34:593.
7. Esteban R: Can interferon prolong life? Hepatology 2003; 38:292.
8. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Saisho S: Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. Hepatology 2003; 38:493.
9. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, et al: Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. Gastroenterology 2002; 123:483.
10. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, et al: Long- term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV-RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alfa therapy. Ann Intern Méd 1997; 127:875-881.
11. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodmann Z, et al: Impacto of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002;122:1303-1313.

12. Sander GB, Kuchenbecker RS, Amaral KM, Krug BC, Picon PD. Hepatite Viral Crônica C. In: Picon, PD, Beltrame A, editors. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais. Porto Alegre: Gráfica Pallotti, 2002: 431-454.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral Crônica C. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF; 2007.
14. Foster, GR. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. Aliment Pharmacol. Ther., Oxford,v.20, n.8, p.825-830, Oct. 2004.
15. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl L Med 2000; 343:1666-72.
16. 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; 34:395-403.
17. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001 Sep 22; 358 (9286):958-65.
18. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002 Sep 26; 347(13):975-82.
19. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004 Mar 2; 140 (5):346-55.
20. Amaral KM, Reis JG, Picon PD. Atenção Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: um exemplo de experiência bem sucedida com pacientes portadores de hepatite C. Revista Brasileira de Farmácia 2006; 87(1): 19-21.

21. Hepler, C. D.; Strand, L. M. Oportunidades y Responsabilidades em Atención Farmacéutica. Pharmaceutical Care España, v. 1, p. 35-47, 1999.
22. Jamall IS, Yusuf S, Azhar M, Jamall S. Is pegylated interferon superior to interferon, with ribavarin, in chronic hepatitis C genotypes 2/3? World J Gastroenterol. 2008 Nov 21; 14(43):6627-31.
23. Shiffman ML, Adrian M. et al. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. Gastroenterology 2004; 126:1015-1023.
24. Carnicer F, Zapater P, Gutiérrez A. et al. Treatment with pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in patients unresponsive to previous treatment with standard interferon as monotherapy or combined with ribavirin. Rev Esp Enferm Dtg 2005; 97:306-316.
25. Parise E, Cheinquer H, Crespo D, Meirelles A, Martinelli A, Sette H, Gallizi J, Silva R, Lacet C, Correa E, Cotrim H, Fonseca J, Parana R, Spinelli V, Amorim W, Tatsch F, Pessoa M, Brazilian Pegasys Cooperative Study Group:Peginterferon alfa- 2 a(40 KD) (PEGASYS®) plus Ribavirin (COPEGUS®) in retreatment of chronic hepatitis C patients nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. Braz J Infect Dis 2006, 10:11-16.
26. Shiffman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. Hepatology, Vol.36, No. 5, Suppl.1,2002.
27. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment – refractory chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 2005; 43:243-249.
28. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartolozzi D, Blanc PL, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. Gastroenterology 2006; 130:1098–1106.
29. Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, McGarrity T. Sustained viral response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C refractory to prior treatment. Dig Dis Sci 2006; 51:1956–1961.
30. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N, Ray MA, Lidofsky SD, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatmentrefractory chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;43:243–249.

31. Steven K, Herrine MD, Robert S, Brown JR MD, Bernstein D MD, Ondovik MS, Lentz E. Peginterferon α-2a Combination Therapies in Chronic Hepatitis C Patients Who Relapsed After or Had a Viral Breakthrough on Therapy with Standard Interferon α-2b Plus Ribavirin: A Pilot Study of Efficacy and Safety. Digestive Diseases and Sciences, Vol. 50, N° 4 (April 2005), pp. 719-726.
32. Gonçalves Jr F.L, Moma C, Vigani A, Angerami A, Gonçalves E, Tozzo R, Pavan M and Golçalves N. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? BMC Infectious Diseases 2010, 10:212.
33. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Krajden M, Bain VG, Peltekian K, Anderson F, Kaita K, Simonyi S, Balshaw R, Lee SS, Canadian Pegasys Study Group: Peginterferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. Gut 2006, 55:1631-8.
34. Cammà C, Bruno S, Schepis F, Lo Iacono O, Andreone P, Gramenzi AG, Mangia A, Andriulli A, Puoti M, Spadaro A, Freni M, Di Marco V, Cino L, Saracco G, Chiesa A, Crosignani A, Caporaso N, Morisco F, Rumi MG, Craxì A. Retreatment with interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C nonresponders to interferon monotherapy: a meta-analysis of individual patient data. Gut 2002; 51: 864–869.
35. Basso M, Torre F, Grasso A, Percario G, Azzola E, Artioli S, Blanchi S, Pelli N, Picciotto A. Pegylated interferon and ribavirin in re-treatment of responder-relapser HCV patients. Digestive and Liver Diseases 39 (2007):47-51.
36. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989 Apr 21; 244(4902):359-62.
37. Simmonds P, Smith DB, Mc Omish F, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS, Holmes EC. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. J Gen Virol. 1994a; 75 (Pt5): 1053-61.

38. Pawlotsky JM. Pathophysiologyof hepatitis C vírus infection and related liver disease. Trends Microbiol.2004; 12(2):96-102.
39. Simmonds O, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, Brouwer JT, Chan SW, Chayama K, Chen DS, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. Hepatology.1994b; 19(5): 1321-4.
40. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C vírus genotypes and quasispecies. Semin Liver Dis. 2000; 20(1): 103-26.
41. Silini E, Bono F, Cividini et al. 1995 A, Cerino A, Maccabruni A, Tinelli C, Bruno S, Bellobuono A, Mondelli M. Molecular epidemiology of hepatitis C vírus infection among intravenous drugs users. J Hepatol. 1995; 22(6): 691-5.
42. Campiotto S. Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, Pereira LM, Coelho HS, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CM, Bernardini AP. Geografic distribution of hepatitis C genotypes in Brazil. Braz J Med Biol Res. 2005; 38(1): 41-9.
43. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, et al. Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon crab plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426- 1432.
44. Pozzato G, Kaneko S, Moretti M, Croce LS, Franzin F, Unoura M, Bercich L, Tiribelli C, Crovatto M, Santini G, et al. Different genotypes of hepatitis C virus are associated with different severity of chronic liver disease. J Med Virol. 1994; 43(3):291-6.
45. Murphy MD, Rosen HR, Marousek GI, Chou S. Analisys of sequence configurations of the ISDR, PKR-blinding domain, and V3 region as predictors of response to induction interferon-alpha and ribavirina therapy in chronic hepatitis C infection. Dig Dis Sci. 2002; 47(6):1195-205.
46. Mc Hutchison JG. Understanding hepatitis C. AM J Manag Care. 2004; 10 (Suppl): S21-9.
47. WHO Fact Sheet 164, 2011. Disponível na URL: www.who.int/inf-fs/en/fact164.html.

48. Focaccia R, Conceição OJG, Junior HS, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population – Braz J Infect Dis 1998;2:269-284.
49. Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil. Disponível em www.sbhepatologia.org.br.
50. Ministério da Saúde. Hepatites virais: o Brasil está atento. 3 ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2008.
51. Alter HJ, Purcell RH, Shih J, et al. Detection of antibody to hepatitis C vírus in prospectively followed transfusion recepients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. The New England Journal of Medicine (1989);321: 1494-1500.
52. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet. 1997 Mar 22; 349 (9055): 825-32.
53. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. Hepatology. 2002; 36(5 Suppl 1): S21-9.
54. Pawlotsky JM. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. Trends Microbiol. 2004; 12(2): 96-102.
55. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of diseases. Hepatology.1997; 26(3 Suppl 1): 15S-20S.
56. Okamoto H, Munekata E, Tsuda F, Takahashi K, yotsumoto S, Tanaka T, tachibana K, Akahane Y, Sugai Y, Miyakawa Y, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies against tha capsid protein of hepatitis c virus with a synthetic oligopeptide. Jpn J Exp Med. 1990; 60(4): 223-33.
57. Nakatsuji Y, Matsumoto A, Tanaka E, Ogata H, Kiyosawa K. Detection of chronic hepatitis C vírus infection by four diagnostic systems: first-generation and second-generation enzyme-linked immunosorbent assay,

second- generation recombinant immunoblot assay and nested polymerase chain reaction analisys. Hepatology.1992; 16(2):300-5.

58. Medeiros – Filho JEM, Neumann AU, Pinho JR, et al. IFN-α dosing frequency and HCV genotype affect early viral kinetcs more than addition of ribavirin. Anais VII International Symposium on hepatitis C and realated viruses. Sydney, Austrália, 2000.
59. Alter Mj. Epidemiology of hepatitis C. Program and Abstracts of NIH Consensus Development Conference (Bethesda, Maryland-USA, March 24-26.1997) Management of hepatitis C. (1997): 67-70.
60. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997 Feb; 112 (2):463-72.
61. Cady, B.: Natural history of primary and secondary tumors of the liver. Semin. Oncol.10: 127-134, 1983. Confirmar referências 34, 35, 36
62. Kato Y, Hamasaki K, Aritomi T, Nakao K, Nakata K, Eguchi K. Most of the patients with cirrhosis in Japan die from hepatocellular carcinoma. Oncol Rep. 1999 Nov-Dec; 6 (6):1273-6.
63. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet. 2008 Mar 8;371 (9615):838-51.
64. Schiff, ER.; Sorrell, MF.; Maddrey, EC., editors. Schiff's Diseases of the Liver. 9th Edition. Lippincott,Williams & Wilkins; Philadelphia: 2003.
65. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. The Dionysos Study Group. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. Gut 1997; 41:845–50.
66. Cardo D. Transmissão ocupacional de Hepatite pelo vírus C. In Focaccia R. Tratado das Hepatites Virais. São Paulo; Atheneu; 2003. p. 75-9.
67. Frieden TR, Ozick L, McCord C, Nainan OV, Workman S, Comer G, et al. Chronic liver disease in central Harlem: the role of alcohol and viral hepatitis. Hepatology. 1999 Mar; 29 (3):883-8.
68. Agnello, V.; De Rosa, F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. J. Hepatol., Amsterdam, v.40, n.2, p.341-352, Feb. 2004.

69. Bonkovsky, H.L.; Mehta, S. Hepatitis C: a review and update. J. Am. Acad. Dermatol., St. Louis, v.44, n.2, p.159-182, Feb. 2001.
70. Agnello, V.; Chung, R.T.; Kaplan, L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N. Engl. J. Med., Boston, v.327, n.21, p.1490-1495, Nov. 1992.
71. Cacoub, P. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. Medicine, Baltimore, v.79, n.1, p.47-56, Jan. 2000.
72. Meyers, C.M. et al. Hepatitis C and renal disease: an update. Am. J. Kidney Dis., Duluth, v.42, n.4, p.631-657, Oct. 2003.
73. Lodi, G. et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. Br. J. Dermatol., London, v.151, n.6, p.1172-1181, Dec. 2004.
74. Chuang, T.Y.; Brashear, R.; Lewis, C. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. J. Am. Acad. Dermatol., St. Louis, v.41, n.1, p.31-36, July 1999.
75. Ramos-Casals, M. et al. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. Medicine, Baltimore, v.84, n.2, p.81-89, Mar. 2005b.
76. Management of hepatitis C. NIH Consensus Statement. 1997 March 24-26; 15(3): 1-41.
77. McHutchinson JG, Gordon S, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman Z, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C N Engl J Med 1998; 339:1485-1492.
78. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon S, Trepo C, Shiffman ML, et al. Recombinant interferon alfa-2b alone or in Combination with rihavirin for retreatment of interferon relapse in chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339:1493-1499.
79. Meier, V. et al. Ribavirin inhibits DNA, RNA, and protein synthesis in PHA-stimulated human peripheral blood mononuclear cell: possible

explanation for therapeutic efficacy in patients with chronic HCV infection. J Med. Virol., New York, v.69, n.1, p.50-58, Jan. 2003.

80. Davis GL. Current Therapy for Chronic Hepatitis. Gastroenterology 2000; 118: S104-S114.
81. Bittencourt HNS, Brunstein C, Moreira LB. Hematopoiéticos e Imunomoduladores. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (eds). Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro Guanabara Koogan 2009 (4): 746-57.
82. Vial T, Chevrel G, Descotes J. Drug acting on the imune system. Dukes MNG, Aronson JK (eds) Meyler's Side Effects of Drugs. Elsevier Science, 2000.
83. Melo CE, de Araújo ESA, Barone AA. Basic Aspects of the Treatment for Hepatitis C: Mechanisms of Action of Interferon Alpha and Ribavirin and the Bases os Individualization. The Brazilian Journal of Infectious Disease 2007; 5(1):43-4.
84. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin Pharmacol Ther. 2000; 68(5):556-67.
85. Aronson JK. Meyler's side effects of drugs 14 ed. Netherlands; 2000.
86. Picon, Paulo Dornelles; Beltrame, Alberto. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, Medicamentos Excepcionais / Ministério da Saúde. Porto Alegre: Gráfica e Editora Pallotti, 2002.
87. Amaral KM, Gonçalves CB, Artico S, Picon PD et al. Pharmacovigilance of the treatment of chronic hepatitis C as part of a effectiveness public health program: A comparative study in Brazil. M1-32 RDS Conference Centre Dublin, Ireland 6-9th June 2010.

5. ARTIGO EM INGLÊS

The effectiveness of retreatment with peginterferon alfa in patients with chronic hepatitis C genotype 2 and 3: a prospective cohort.

Simara Artico[1], Karine Medeiros Amaral[2], Candice Beatriz Treter Gonçalves[3], Paulo Dornelles Picon[4].

[1]Post-Graduation course in Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul State, Porto Alegre/Brazil.
[2]Doctor in Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul State, Porto Alegre/Brazil.
[3]Master in Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul State, Porto Alegre/Brazil.
[4]Department of Internal Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul State, Porto Alegre/Brazil, Clinical Hospital of Porto Alegre and Health Department of the State of Rio Grande do Sul, Porto Alegre/Brazil.

Corresponding author:

Simara Artico
Hospital Sanatório Partenon
Centro de Monitorização de Medicamentos Injetáveis – CAMMI
Av. Bento Gonçalves, 3722
CEP: 90450-020, Porto Alegre, RS, Brazil
Phone: +55-51-3901-1356
Fax: +55-51-3901-1331
E-mail: simaraartico@ibest.com.br

Abstract

Background: More than 50% of patients infected with chronic hepatitis C virus (HCV) did not respond to treatment with conventional interferon (IFN) combined with ribavirin (RBV). The aim of our study was to evaluate the effectiveness of retreatment with peginterferon alfa-2a or 2b (PEG-IFN 2a or 2b) concomitantly with RBV in patients with HCV genotype 2 and 3, which were non-responders or relapsers to initial treatment with conventional IFN / RBV and to identify possible predictors of sustained virologic response (SVR).

Methods: From September 2003 to March 2009 a cohort of 216 patients with hepatitis C were followed in a specialized service implemented in the Brazilian Unified Health System, Rio Grande do Sul. All patients were retreated with PEG-IFN 2a or 2b at a dose of 180 µg or 1.5 µg/kg body weight per week, respectively, associated with the dose of RBV 1.000-1.250mg/day for 48 weeks. The HCV-RNA was tested by Polymerase Chain Reaction (PCR) at week 12 (quantitative PCR), 48 and 72 (qualitative PCR). Virological response (VR) within 48 weeks and SVR in the 72 weeks was considered for evaluation of treatment efficacy. Analyses were performed in patients who received at least one dose of PEG-IFN 2a or 2b.

Results: The SVR rate for non-responders to previous treatment was 34.4% and for relapsers was 50% ($p = 0.031$). As predictive factors that contribute to improve SVR, were identified the age ($p = 0.005$), to be relapsers to previous treatment ($p = 0.023$) and present liver biopsy examination Metavir F0-F2 ($p = 0.004$), the other factors evaluated showed no statistically significant difference. In assessing the safety profile of 51 patients (23.6%) discontinued treatment prematurely. Of these, 18.5% for adverse events which were the most frequent laboratory abnormalities (35%), death (20%) and decompensated cirrhosis (17.5%).

Conclusions: This is the first study performed on the stage of pragmatic reality of the Brazilian Health Care System that evaluates the effectiveness of retreatment with PEG IFN-2a or 2b and RBV. This alternative retreatment for patients who have failed prior therapies for anti-HCV, has demonstrated promising SVR rate, provided that it includes a careful selection of patients with predictors of response and adverse events monitored.

Keywords: Chronic hepatitis C, genotype 2 and 3, retreatment, peginterferon alpha, ribavirin.

Introduction

Since identification of its causative agent in 1989, hepatitis C has been recognized as a major public health problem, with major economic and quality of life impact on peoples [1]. The hepatitis C virus (HCV) is currently the leading cause of chronic hepatitis and is a major cause of cirrhosis worldwide [2]. It is estimated that about 3% of world population are chronically infected by this agent, with at least six types of viral genotypes, and in Brazil the types 1, 2 and 3 are more prevalent [3].

Initially, the ideal treatment for chronic hepatitis C was the use of interferon alpha (IFN-α) monotherapy at a dose of 3 million units, thrice weekly for 48 weeks, with rates of sustained virologic response (SVR) of only 12 to 16 % [4-8]. Shortly after, there are several clinical studies demonstrating the superiority of combination therapy with ribavirin (RBV) on IFN-α monotherapy and in 1998 the scheme is approved by the Food and Drug Administration (FDA) for treatment of chronic viral hepatitis C. Using this combined regimen for 24 or 48 weeks resulted in an increase of 2 to 3 times the SVR rates ranging from 36% to 47% [9,10,11].

More recently, the incorporation of an inert molecule of polyethylene glycol molecule to IFN produced a new drug to treat hepatitis C, peginterferon alfa (2a or 2b) with reduced kidney clereance (slower elimination), altered metabolism (more slow absorption) and increase in half-life, allowing his administration to become once a week instead of three times [12,13,14]. Using this new molecule has shown SVR rates of 54% to 56%, according to some clinical trials [15,16,17].

When the pegylated interferon was introduced in the market, a sizeable proportion of patients had not been successful with conventional interferon-based regimens. As chronic hepatitis C virus infection can result in long term complications (cirrhosis, terminal liver failure and hepatocellular carcinoma), these patients remain at risk of developing progressive liver disease and the possibility of an alternative to retreatment has been the focus of clinical investigations [18,19,20]. Literature data show that it has achieved a global response to retreatment of 30-60% [21-32].

According to the Chronic Viral Hepatitis C Protocol and Therapeutic Guidelines (CVH-PTG) - Ministerial Decree N°. 863 of November 4, 2002, the treatment of hepatitis C genotype 2 and 3 should be done with interferon alfa-2a (IFN-2a) or interferon alfa-2b (IFN-2b) at a dose of 3 million units, thrice weekly subcutaneously combined with an oral dose daily ribavirin (1000 or 1250mg, depending on body weight) for 24 weeks. For patients with hepatitis C genotype 1, with higher resistance to antiviral therapy, the recommended treatment is with peginterferon alfa-2a (PEG-IFN-2a) at a dose of 180µg or peginterferon alfa-2b (PEG-IFN-2b) at a dose of 1.5µg/Kg body weight once a week subcutaneously, associated with oral dose daily ribavirin (1000 or 1250mg, depending on body weight) for 48 weeks [33]. On September 28, 2007, through the publication of Ordinance N°. 34, this Protocol was updated, including the possible use of PEG-IFN-2a or 2b in the retreatment of patients genotypes 2 and 3 non-responders or relapsed after treatment with interferon alfa [34].

For the effective implementation of CVH-PTG, the State Health Secretariat of Rio Grande do Sul established in Parthenon Sanatorium Hospital (PSH), the first Center for Application and Monitoring of Injecting Drugs – CAMID, a service aimed at the care of patients with hepatitis C. This service is aimed at improving the pharmaceutical assistance with the implementation of pharmaceutical care to administer and systematically monitor patients receiving PEG-IFN and ribavirin [35].

The Pharmaceutical Care (PC) represents a set of actions and attitudes promoted by the pharmacist, in collaboration with other health professionals, aiming at promoting the rational use of drugs and maintaining the effectiveness and safety of treatment regimens with defined therapeutic results in health and quality of life of patients [36].

Therefore, the aim of this study was to evaluate the effectiveness of retreatment with peginterferon alfa-2a or 2b combined with ribavirin for 48 weeks in patients with chronic hepatitis C non-responders or relapsers to previous treatment with interferon alfa followed by a pharmaceutical care program of the State Department of Health of Rio Grande do Sul, Brazil and to identify possible predictors of SVR.

Methods

Design

All patients with chronic hepatitis C genotypes 2 and 3 were studied in a prospective cohort study in the CAMID - Parthenon Sanatorium Hospital from September 2003 to March 2009.

Patient selection

Two hundred and sixteen patients with chronic hepatitis C genotype 2 and 3 who underwent the first treatment for 24 weeks with interferon alfa-2a or 2b at a dose of 3 million units thrice weekly subcutaneously and oral dose daily ribavirin (1000 or 1250mg, depending on body weight). Of these, 128 patients never achieved undetectable HCV RNA serum levels (qualitative PCR testing) during the first treatment (non-responders) and 88 patients showed undetectable HCV RNA during the first therapy but became HCV RNA positive after discontinuing medication (relapsers). All patients enrolled in the study who received at least one dose of medication were included in the statistical analysis. The study excluded all patients who did not agree to participate in interviews of monitoring during treatment.

Sampling

Patients in the study were sequentially allocated according to demand.

Accompaniments of patients and data collection

The monitoring of patients was performed by a multidisciplinary team, with the presence of the pharmacist through monthly interviews. In these interviews, patients were informed about the disease, treatment and monitored for adverse events and laboratory tests needed for continuing care. The nursing staff performed the weekly applications of PEG-IFN, monthly monitoring body weight for possible dose adjustments where necessary.

Patient information and interventions were recorded on a specific Pharmacotherapeutics file, which contributed to the clinical and laboratory data such as prior treatment hepatitis C, virus C genotype, comorbidities, use of

other medications, alcohol use, initial laboratory tests [albumin, prothrombin time, bilirubin, glucose, uric acid, ALT, AST, creatinine, TSH, hemoglobin, platelets, an initial quantitative PCR and liver biopsy that were recorded on the database developed especially for the service, allowing the pharmacoepidemiological study data [35].

As material to support the process of pharmaceutical care was used a "Patient Orientation Guide" containing information that was conveyed orally and in writing to the patient [35].

Adverse events presented by the patients were collected in a systematic way of monthly interviews with structured questions in advance, first questioning the patient about his condition and then about possible previously reported effects. The events were also classified according to intensity as mild, moderate or severe.

According to the protocol of the Ministry of Health, the quantitative PCR test at 12 weeks or 24 weeks in the qualitative PCR determined whether to proceed the treatment. Those patients who did not decrease by at least 100 times the viral load became negative or had their treatment suspended. Treatment response was evaluated by qualitative PCR tests of the end of treatment (48 weeks Virological Response - RFT) and 24 weeks after its completion (72 weeks Sustained Virological Response - SVR) [33].

The interventions performed during the monitoring of treatment were backed by the Ministerial Decree N°. 863 of November 4, 2002, the first edition of the Brazilian protocol that established the treatment of hepatitis C with peginterferon alfa in the National Health System [33] and the Ministerial Decree N°. 34 of 28 November 2007, an update of the first ordinance described above [34].

Treatment

All study participants (n = 216) were retreated with peginterferon alfa-2a (PEG-IFN-2a) at a dose of 180µg or peginterferon alfa-2b (PEG-IFN-2b) at a dose of 1.5 µg/kg body weight, once a week subcutaneously, associated with oral dose of ribavirin 1.000 mg (body weight <75kg) or 1.250 mg (weight ≥ 75

kg) for 48 weeks. The doses of PEG-IFN and ribavirin were adjusted because of adverse effects and as medical advice.

Effectiveness and Safety

A quantitative PCR test was obtained at week 12 of retreatment with the objective of observing a reduction of at least 100 times in viral load compared to the result of pre-treatment. Some patients also showed the qualitative PCR test at 24 weeks of retreatment, and if the result was positive there should be discontinuation of treatment.

For the efficacy analysis percentage of virological response (RFT) and sustained virological response (SVR) were calculated.

We studied the predictive value of various parameters such as gender, age, body mass index, initial viral load, type of response to previous treatment (non-responder and relapsed), grade of hepatic fibrosis and transaminases regarding response to treatment (SVR).

The main safety parameters analyzed from the patients' reports on monthly interviews were body weight, adverse events and laboratory tests (neutropenia / neutrophils count <750/mm^3, leucopenia / leukocytes count <1.500/mm^3 and thrombocytopenia / platelet count <50.000/μL, anemia / hemoglobin level <8.5 g/dL, creatinine, TSH, ALT e AST) and total discontinuation due to adverse events. We also analyzed the adverse events that led to discontinuation of treatment.

Statistical analysis

We performed a descriptive analysis of demographic and clinical variables, and SVR. For quantitative variables we used the mean and standard deviation (symmetric distribution) or median and interquartile range (asymmetric distribution). For the qualitative variables were used as absolute and relative frequencies. The SVR rate was compared in different groups using the chi-square test or Fisher exact test. Follow-up losses were treated as treatment failures.

For comparison of means was applied Student t test for independent samples (eg average age between SVR and failure in SVR). In case of

asymmetry, the Mann-Whitney test was used (eg median ALT initial between SVR and failure in SVR).

In multivariate analysis, controlling for confounding and assess factors independently associated with SVR rate, the Poisson regression analysis was applied. The criterion for entering the variable in the model was to produce a p value less than 0.20 in bivariate analysis. We calculated relative risks (RR) and corresponding 95% confidence.

The level of significance was 5% ($p \leq 0.05$) and analyses were performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 17.0.

Ethical Aspects

This project was approved by the Ethics Committee of the School of Public Health of Rio Grande do Sul, under number 421/08. All subjects signed a consent form in which information was provided on risks and benefits of the drug and confidentiality of data.

Results

Patient characteristics

Between September 2003 and March 2009, 216 patients were included in the study. All patients had viral genotype 2 (5.6%) or three (94.4%) and had been treated before for at least 24 weeks with conventional interferon in combination with ribavirin.

Most of the sample (51.9%) had retreatment through legal proceedings, and 48.1% for the administrative process, however all patients completed the treatment regimen recommended by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Hepatitis C in Brazil by Ministerial Decree N°. 34, November 28, 2007, in which retreatment is done with PEG-IFN-2a or 2b and ribavirin for 48 weeks.

The demographic, virological and histological characteristics of the sample are presented in Table 1. Of the 216 patients, 123 (56.9%) were male and mean age between genders was 53.6±9.0 years. Patients had a baseline

alanine aminotransferase (ALT) of 95 U/L (61-165) and aspartate aminotransferase (AST) 84.5 U/L (52-123). The mean body mass index (BMI) was 27.5±4.7 kg/m^2 among patients (n = 143) and 100 (64.5%) patients had HCV baseline viral load ≥ 800.000UI/mL (n = 155).

The completion of the examination of the liver biopsy showed fibrosis and inflammatory activity and results were presented according to the classification of Metavir. Of the 216 patients retreated it was possible to determine the degree of fibrosis in 196 patients and the inflammatory activity of 170 patients. Forty-seven (24%) had fibrosis grade F0-F2 and 149 patients (76%) had fibrosis F3-F4 (Table 1).

Of the patients who participated in the study 128 (59.3%) were classified as non-responders and 88 (40.7%) as relapsers to previous therapy with conventional interferon combined with ribavirin (Table 1). The group of non-responders comprised 60% of patients who underwent retreatment through legal proceedings, while the group of relapsed only 45% of patients used the courts to gain access to retreatment.

Safety evaluation

The reasons for discontinuation of treatment are shown in Table 2. In the total sample 51 (23.6%) patients prematurely discontinued treatment. A percentage of 18.5% discontinued due to adverse events, 2.3% for presenting Qualitative PCR positive at week 24 of treatment and 2.8% for other reasons such as no reduction in viral load at 12 weeks of treatment and withdrawal by the patient. The need for dose reduction of peginterferon alfa and/or ribavirin due to laboratory abnormalities (anaemia, neutropenia or thrombocytopenia) occurred in 28 (13%) patients.

Tables 3 and 4 presents the adverse events that led to discontinuation of treatment. Laboratory abnormalities were the event that led to more treatment interruption (40%) and thrombocytopenia and leukopenia or neutropenia is more frequent than anemia. The death was the second most frequent event (20%). The decompensated cirrhosis, characterized by encephalopathy and ascites, representing 17.5% of these interruptions. The other events leading to discontinuation were disabling symptoms (fatigue, malaise, diarrhea) (10%),

acute renal failure (7.5%), psychiatric disorders (5.0%), psoriasis (2.5%) and diagnosis of hepatocellular carcinoma (2.5%).

Viral response and RVS predictive factors

One hundred sixty-five patients (76.4%) completed 48 weeks of retreatment. The overall rate obtained from ETR was 140/216 (64.8%) and from SVR was 88/216 (40.7%). For the group of non-responders patients the ETR rate was 81/128 (63.3%) and the group of relapsed patients the ETR rate was 59/88 (67%), p = 0.671, not showing statistically significant difference between the two groups. In the evaluation of the SVR group of patients non-responders had a rate of 44/128 (34.4%) significantly lower than the SVR rate for the relapsers group 44/88 (50%), p = 0.031(Table 5).

Efficacy data for each group of parameters were analyzed separately in the bivariate analysis of possible predictors versus SVR and are presented in table 6. The mean age of patients with SVR was 51.3 ± 9.7 years, significantly lower compared with the group of patients who failed to achieve SVR that was 55.2 ± 8.2 years (p = 0.002). When analyzed by gender, male patients showed a SVR rate 50/123 (40.7%) females and 38/93 (40.9%), p = 1.000, showing the same response profile. Among patients with initial BMI <30Kg/m^2 or ≥ 30Kg/m^2 SVR rates were 41/104 (39.4%) and 18/39 (46.2%), p = 0.591, respectively, showing equal response between the groups. The mean baseline pre-treatment ALT of patients with SVR was 93 ± 108 U/L no statistically significant difference compared with the group of patients who failed to obtain that SVR was 97 ± 110 U/L (p = 0.144). Among patients with histological diagnosis in liver biopsy F0-F2 fibrosis in the SVR rate was 29/47 (61.7%) significantly increased compared with F3-F4 fibrosis where the SVR rate was 48/149 (32.2 %), p = 0.001. In assessing the baseline level of serum HCV-RNA there was no significant difference between patients with baseline viral load <800.000UI/mL that showed SVR rate 25/55 (45.5%) compared with a baseline viral load ≥ 800.000 IU / mL where the SVR rate was 41/100 (41%), p = 0.714.

In multivariate analysis, in order to control the confusion and assess factors independently associated with SVR rate was applied to the Poisson regression analysis, using as criteria for variable entry into the model p-value

less than 0.20 bivariate analyses (Table 7). Thus, in this study were identified as predictors of SVR age (mean age 51.3 ± 9.4 years, p = 0.005), the type of response to previous treatment (non-responder or relapsed, p = 0.023) and degree fibrosis shown on histological (fibrosis F0-F2 or F3-F4 fibrosis, p = 0.004), indicating that patients with less advanced age, relapsed to previous treatment and degree of fibrosis F0-F2 have a better chance of obtaining SVR. For the analysis of variable average initial pretreatment ALT (p = 0.216) the difference was not statistically significant, indicating that this parameter, in this study did not contribute to increase the rate of SVR.

Discussion

Many patients infected with hepatitis C have not been able to obtain SVR with anti-HCV therapies, and thus become a candidate likely to develop progressive liver disease in the long term, such as cirrhosis or HCC with the possibility of needing liver transplantation [18,19,20]. Thus, infection in patients with chronic hepatitis C relapsers or nonresponders to previous therapy has been an important public health problem and the possibility of an alternative to retreatment has been the focus of clinical investigation.

So, this cohort study was able to assess the effectiveness of retreatment with peginterferon alfa in patients with chronic hepatitis C genotype 2 or 3 in a healthcare environment of the Brazilian public health system. Baseline characteristics such as age, gender, initial body weight, body mass index and baseline ALT and AST, showed no differences from the baseline features presented in several published studies, indicating that the populations for these characteristics were similar.

In our study group of patients non-responders to previous therapy with interferon alfa combined with ribavirin showed an SVR rate of 34.4% when retreated with PEG-IFN alpha-2a or 2b combined with ribavirin for 48 weeks. This result is similar to that described by Sherman et al. who found an SVR rate of 37% in non-responders retreated with PEG-IFN alpha-2a and RBV [30]. In the study of HALT-C Shiffman et al. to assess a sample of 604 patients and all non-responders with advanced fibrosis (METAVIR F3-F4) obtained SVR rate

was 18% [21] as well as the study of Carnicer et al. to assess a sample of 35 patients non-responders, 17% with fibrosis F3-F4 and 45.8% with HCV RNA > 850.000UI/mL showed an SVR rate of only 27.3% [22]. However, some multicentre studies, sponsored by pharmaceutical companies as Parise et al. with PEG-IFN alpha-2a plus RBV [23] and Krawitt EL et al. with PEG-IFN alpha-2b plus RBV [25], has demonstrated higher values in the SVR rates in patients non-responders to prior therapy of 46% and 57%, respectively.

For the group of relapsed patients, in our study we found an SVR rate of 50%. This result is confirmed favorably to the data presented in studies by Mathew et al. who found an SVR rate of 50% of patients relapsed when retreated with PEG-IFN alpha-2b plus RBV [27] as well as the study of Sherman et al. who found an SVR rate of 51% for relapsed patients, genotype 2 and 3 when retreated with PEG-IFN alpha-2a plus RBV [30]. Meanwhile, other authors have presented their studies in SVR rates for patients relapsed to prior therapy, superior to that found in our study, as presented by multicenter studies presented by Parise et al. PEG-IFN alpha-2a plus RBV [23] and E.L.Krawitt et al. PEG-IFN alpha-2b plus RBV [25], SVR rates of 70% and 59%, respectively. Other studies also showed an SVR rate than our results, like the one presented by Basso et al. to portray patients with recurrent PEG-IFN alpha-2b plus RBV where the SVR rate achieved was 78.6%, [32] and Gonçalves Jr et al. who found an SVR rate of 62%, to portray with PEG-IFN alpha-2b plus RBV a sample where only 26% of patients had liver diagnostics F3-F4 and 30% had baseline viral load HCV RNA > 800.000UI/mL [29].

According to Mitchell L. Shiffman clinical and virological factors may be useful to predict the likelihood of response to retreatment as the type of response to previous treatment (non-responders or relapsers), race, type of viral genotype, liver disease severity, current alcohol consumption in which higher response rates can be obtained when patients are carefully selected. Therefore, we concluded that retreatment with PEG-IFN and RBV should be reserved for patients relapsed to prior therapy, which had been done with IFN-α monotherapy and in patients with viral genotype 2 and 3 [23].

Based on these previous findings, current studies of retreatment have evaluated the influence of factors predictive of SVR rates. In our study, among the evaluated parameter settings (type of response to previous treatment, age,

gender, BMI, ALT, liver fibrosis and serum HCV-RNA), only the type of response to previous treatment, age , the initial level of ALT and the degree of hepatic fibrosis, showed statistical significance in achieving SVR.

In order to control the confusion and assess factors independently associated with SVR rate was applied to analysis and Poisson regression in this study and were identified as predictors of SVR: age, be relapsed to previous treatment and present degree of liver fibrosis F0-F2, indicating that these patients are more likely to have SVR. For the analysis of average initial pretreatment ALT variable was not found statistically significant, indicating that this parameter, this study did not contribute to increase the rate of SVR.

These findings resemble those reported by Shiffman et al. that showed that in their multivariate regression analysis the following factors: previous treatment with IFN-α monotherapy, virus C genotype 2 and 3, a serum HCV RNA less than 1.5 million IU/mL, an AST: ALT ratio less than 1.0 and absence cirrhosis on liver biopsy as associated with an increased probability of achieving SVR [21].

Our results also are similar to those presented Sherman et al. Direct comparisons are difficult to achieve, since, Sherman et al. stratified the results among the group of relapsed patients and non-responders to initial treatment to assess predictors of SVR: in the group of relapsed patients, the predictors of SVR were HCV genotype 2 and 3, the caucasian race and a low initial HCV viral load, and in the patients non-responders, were gender, body weight, BMI, degree of hepatic fibrosis and a low initial HCV viral load as predictors of SVR [30].

Found no association between parameters BMI (< or ≥ 30 Kg/m^2) and baseline viral load of HCV RNA (< or ≥ 800.000IU/mL) at the rate of SVR. This lack of association probably could not be established in our study because the sample was lost for the two parameters of 33.8% and 28.2%, respectively. However, Sherman et al. in their study identified as predictive parameters of SVR low initial load HCV RNA in both groups of patients as in non-responders relapsed; already for this parameter only BMI was identified as a predictor of response in patients non-responders [30]. As the study of Sherman et al. HALT-C study of Shiffman et al. also found that an initial viral load less than 1.500.000IU/mL is associated with an increased probability of SVR [21].

Our study showed that patients with less advanced age are more likely to respond to retreatment regimen, since the patients with SVR had a lower mean age (51.3 ± 9.4 years) compared with patients who had failures in SVR with significantly higher mean age (55.2 ± 8.2 years). This result was also observed by Krawitt et al. to identify non-responders that patients aged 40 years or younger have a higher SVR rate, but for the group of relapsed patients, this significance was not found [25].

The high percentage (76%) of patients with results in liver biopsy (METAVIR F3-F4) can justify the number of interruptions of treatment and deaths from decompensated cirrhosis (ascites and encephalopathy) found in our study. Some effectiveness studies in the literature revealed different percentages described in cirrhotic patients, and international studies with a smaller percentage as observed by Carnicer et al. [22] and Sherman et al. [30] where 20% and 26%, respectively of the samples were composed of patients with cirrhosis. However, in studies in Brazil are found, generally higher percentages of patients with cirrhosis as shown by the studies of Gonçalves et al. 40% [29] and Parise et al. 33% of their samples of patients with cirrhosis [23].

The percentage of discontinuation due to adverse events (18.5%) in our study was slightly different from controlled clinical studies (5-14%) [37] but similar to studies of effectiveness [21,25,27]. This difference in profile is justified by the presence of comorbidities in this population when are conducted effectiveness studies that portray the reality of drug use, without prior selection of the sample. Almost a third of patients eligible to participate in clinical trials is excluded from the criteria established for inclusion and exclusion. Thus, patients with decompensated cirrhosis, hepatitis B, HIV, kidney disease, neuropsychiatric, coronary, cerebrovascular, or hematologic diseases are usually excluded from controlled clinical studies, favoring the non-appearance of adverse events associated with these comorbidities [37].

Eight patients died during the retreatment, representing 20% of interruptions due to adverse events. The causal relationship between death and retreatment has not been established. However, it is remarkable that in controlled clinical studies of effectiveness investigated there are no reports of death during the retreatment [21-32]. Decompensated cirrhosis in the form of

encephalopathy and / or ascites was the cause of two deaths in our study thus pointing to the need for strict monitoring of patients with cirrhosis and adequate management of adverse effects presented by patients during drug treatment.

The pharmaceutical care service provided in the CAMID with guidance about the possible unpleasant symptoms that can arise with the use of PEG-INF/RBV, as well as the availability of nursing care in all applications of PEG-IFN, it became important for treatment adherence. The importance of educational programs that teach patients about their disease and therapy has been emphasized as an important role in reducing the incidence of disease and promote improved quality of life of patients [38]. Thus, we believe that these factors have been crucial in our ability to obtain such good results.

Conclusions

The results obtained in our sample suggest that there are benefits in portraying patients who failed therapy with interferon alfa and ribavirin, demonstrating that acceptable response rates, but not ideal yet, can be achieved in clinical practice. Patients non- responders to previous therapy had an SVR rate of 34.4% while relapsed patients a rate of 50% was obtained. The less advanced age, to be relapsing to previous treatment and present with liver biopsy fibrosis (F0-F2 Metavir) were identified as best predictors of SVR.

Concurrently with these findings the data safety profile of this treatment should be considered, since 18.5% of the reasons for prematurely discontinuation of treatment were due to adverse events, the most frequent laboratory abnormalities (40%) and death (20%).

So, considering the severity of this clinical and epidemiological condition, it is necessary a careful selection of patients to retreatment, in order to accommodate patients who meet the criteria of predictive factors of SVR, so as not to expose individuals to the risk of treatment that will not be benefitted, producing individual burden and to the public health system.

References

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989 Apr 21; 244(4902):359-62.
2. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. Clin Liver Dis 1997; 1:559-568.
3. Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil. www.sbhepatologia.org.br. 11-7-2002.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C infection. N Engl JMed 2001; 345:41–52.
5. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1989; 321:1501–1506.
6. Carithers RL Jr, Emerson SS (1997) Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. Hepatology 26(3; Suppl 1):83S–88S.
7. Marcellin P,Boyer N, GervaisA, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferonalpha therapy. Ann Intern Med 1997; 127:875–871.
8. Keeffe EB, Hollinger FB (1997) Therapy of hepatitic C: consensus interferon trials. Consensus Interferon Study Group. Hepatology 26 (3; Suppl 1):101S–107S.
9. McHutchinson JG, Gordon S, SchiffER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman Z, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C N Engl J Med 1998;339:1485-1492.
10. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, et al. Randomized trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon crab plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998;352:

11. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998; 339:1493–9.
12. Foster, GR. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. Aliment Pharmacol. Ther.,Oxford,v.20, n.8, p.825-830, Oct. 2004.
13. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. (2000) Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 343:1666–1672.
14. Lindsay KL, Trepo C, Heintgest P, et al. (2001) A randomized double blind trial comparing Pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as enteral treatment for chronic hepatitis C. Hepatology 34:395–403.
15. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonples FL Jr, Haussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-982.
16. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon 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.
17. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004 Mar 2; 140 (5):346-55.
18. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med. 1999. Mar 11; 340 (10): 745-50.
19. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002. June 10–12, 2002. Hepatology 2002; 36:S3–20.
20. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 1999; 30:956–61.
21. Shiffman ML, Adrian M. et al. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. Gastroenterology 2004; 126:1015-1023.

22. Carnicer F, Zapater P, Gutiérrez A. et al. Treatment with pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in patients unresponsive to previous treatment with standard interferon as monotherapy or combined with ribavirin. Rev Esp Enferm Dtg 2005; 97:306-316.
23. Parise E, Cheinquer H, Crespo D, Meirelles A, Martinelli A, Sette H, Gallizi J, Silva R, Lacet C, Correa E, Cotrim H, Fonseca J, Parana R, Spinelli V, Amorim W, Tatsch F, Pessoa M, Brazilian Pegasys Cooperative Study Group: Peginterferon alfa- 2 a(40 KD) (PEGASYS®) plus Ribavirin (COPEGUS®) in retreatment of chronic hepatitis C patients nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. Braz J Infect Dis 2006, 10:11-16.
24. Shiffman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. Hepatology, Vol.36, No. 5, Suppl.1,2002.
25. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment – refractory chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 2005; 43:243-249.
26. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartolozzi D, Blanc PL, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. Gastroenterology 2006; 130:1098–1106.
27. Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, McGarrity T. Sustained viral response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C refractory to prior treatment. Dig Dis Sci 2006; 51:1956–1961.
28. Steven K, Herrine MD, Robert S, Brown JR MD, Bernstein D MD, Ondovik MS, Lentz E. Peginterferon α-2a Combination Therapies in Chronic Hepatitis C Patients Who Relapsed After or Had a Viral Breakthrough on Therapy with Standard Interferon α-2b Plus Ribavirin: A Pilot Study of Efficacy and Safety. Digestive Diseases and Sciences, Vol. 50, N° 4 (April 2005), pp. 719-726.
29. Gonçalves Jr F.L, Moma C, Vigani A, Angerami A, Gonçalves E, Tozzo R, Pavan M and Golçalves N. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? BMC Infectious Diseases 2010, 10:212.

30. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Krajden M, Bain VG, Peltekian K, Anderson F, Kaita K, Simonyi S, Balshaw R, Lee SS, Canadian Pegasys Study Group: Peginterferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. Gut 2006, 55:1631-8.
31. Cammà C, Bruno S, Schepis F, Lo Iacono O, Andreone P, Gramenzi AG, Mangia A, Andriulli A, Puoti M, Spadaro A, Freni M, Di Marco V, Cino L, Saracco G, Chiesa A, Crosignani A, Caporaso N, Morisco F, Rumi MG, Craxì A. Retreatment with interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C nonresponders to interferon monotherapy: a meta-analysis of individual patient data. Gut 2002; 51: 864–869.
32. Basso M, Torre F, Grasso A, Percario G, Azzola E, Artioli S, Blanchi S, Pelli N, Picciotto A. Pegylated interferon and ribavirin in re-treatment of responder-relapser HCV patients. Digestive and Liver Diseases 39 (2007):47-51.
33. Sander GB, Kuchenbecker RS, Amaral KM, Krug BC, Picon PD. Hepatite Viral Crônica C. In: Picon, PD, Beltrame A, editors. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais. Porto Alegre: Gráfica Pallotti, 2002: 431-454.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral Crônica C. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF; 2007.
35. Amaral KM, Reis JG, Picon PD. Atenção Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: um exemplo de experiência bem sucedida com pacientes portadores de hepatite C. Revista Brasileira de Farmácia 2006; 87(1): 19-21.
36. Hepler, C. D.; Strand, L. M. Oportunidades y Responsabilidades em Atención Farmacéutica. Pharmaceutical Care España, v. 1, p. 35-47, 1999.
37. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. Hepatology. 2002 Nov; 36 (5 Suppl 1):S226-36.

38. Cooper H, Booth K, Fear S, Gill G. Chronic disease patient education: lessons from meta-analyses. Patient Educ Couns. 2001 Aug; 44(2):107-17.1):S226-36.

Table 1

Baseline characteristics of Patients

Characteristics	Number of patients (n=216)
Gender, M/F (%male)	123/93 (56,9)
Age (yrs) (mean± SD) *	53,6 ± 9,0
Initial Weight (Kg) (mean± SD)*	76,4 ± 14,0
BMI (Kg/m^2) (mean ± SD)*	27,5 ± 4,7
Median Aminotrasferase levels, U/L (range)**	
Baseline Alanine aminotrasferase (ALT)	95 (61 – 165)
Baseline Aspartate aminotransferase (AST)	84,5 (52 – 123)
HCV Genotype, n (%)	n=216
Genotype 2	12 (5,6)
Genotype 3	204 (94,4)
Response to previous treatment, n (%)	n=216
Non-responders	128 (59,3)
Relapsers	88 (40,7)
Histological diagnosis, n (%)***	n=196
Fibrosis stage 0 - 2	47 (24,0)
Fibrosis stage 3 - 4	149 (76,0)
Baseline serum HCV RNA (IU/mL), n (%)****	n= 155
< 800.000	55 (35,5)
≥ 800.000	100 (64,5)

* Mean ± standard deviation, **Median (range percentile 25 – 75), ***Twenty missing (9,3%), ****Sixty-eight missing (31,5%)

Table 2

Reasons for Discontinuation of Treatment

Reasons for Discontinuation	Number of patients, n (%)
Adverse Events	40 (18,5)
No reduction of 2 log viral load at week 12	3 (1,4)
Positive PCR qualitative at week 24	5 (2,3)
Withdrawal of the patients	3 (1,4)
Total discontinuation of treatment	51 (23,6)

Table 3

Incidence of adverse events that caused discontinuation of treatment

Adverse Events (n=40)	Incidence of occurrence, n (%)
Laboratory abnormality	16 (40)
Descompensated cirrhosis (ascites/encephalopath	7 (17,5)
Incapacitating symptoms	4 (10)
Acute Renal Failure	3 (7,5)
Psoriasis	1 (2,5)
Diagnosis of Hepatocellular carcinoma	1 (2,5)
Death	8 (20)

Table 4

Incidence of major adverse events that caused discontinuation of treatment

Adverse Events	Incidence of occurrence, n (%)
Laboratory abnormality	n = 16
anaemia	11 (68,7)
thrombocytopenia/neutropenia	15 (93,7)
Death	n = 8
acute myocardial infarction	1 (12,5)
pneumonia and sepsis	2 (25)
acute respiratory failure	2 (25)
encephalopathy/ascites	2 (25)
cause unknown	1 (12,5)

Table 5

End-of-treatment and sustained virologic response rates in patients treated to week 48

End-of-treatment Response	Patients treated n=216, n (%)	*p* Value*
End-of-treatment Response at week 48, n (%)	140/216 (64,8%)	
Non-responder to initial treatment	81/128(63,3%)	0,671
Relapsed to initial treatment	59/88 (67%)	
Sustained Virologic Response at week 72, n (%)	88/216 (40,7%)	
Non-responder to initial treatment	44/128 (34,4%)	0,031
Relapsed to initial treatment	44/88 (50%)	

* Significance based on Fisher's Exact test.

Table 6

Bivariate Analyse of Factors Predictive of sustained virologic response (RSV)

Parameter	n	RVS	Failure RVS	*p* Value*
	216	n=88	n=128	
Age (yrs) (mean±SD)**		51,3±9,7	55,2±8,2	0,002
Gender	216			
Male	123	50 (40,7%)	73 (59,3%)	1,000
Female	93	38 (40,9%)	55 (59,1%)	
BMI (Kg/m^2)	143			
< 30	104	41 (39,4%)	63 (60,6%)	0,591
≥ 30	39	18 (46,2%)	21 (53,8%)	
Median Aminotrasferase levels, (U/L)***	215	n=88	n=127	
ALT		93±108	97±110	0,144
Histological diagnosis****	196			
Fibrosis stage 0 - 2	47	29 (61,7%)	18 (38,3%)	0,001
Fibrosis stage 3 - 4	149	48 (32,2%)	101(67,8%)	
Baseline serum HCV RNA (IU/mL)*****	155			
< 800.000	55	25 (45,5%)	30 (54,5%)	0,714
≥ 800.000	100	41 (41,0%)	59 (59%)	

* Significance based on qui-quadrado de Pearson test, t-student and Mann-Whitney

**Mean ± standard deviation, ***Median (interquartile range), ****Twenty missing (9,3%), *****Sixty-eight missing (31,5%)

Table 7

Multivariate Analyse of Factors Predictive of RSV through Regression of Poisson

Parameter	RR (IC 95%)	*p* Value*
Age (yrs)	0,98 (0,97-0,99)	0,005
ALT/TGO (U/l)	1,00 (0,99-1,01)	0,216
Histological diagnosis		
Fibrosis stage 0 - 2	1,68 (1,19 – 2,37)	0,004
Fibrosis stage 3 - 4	1,00	
Response to previous treatment		
Non-responders	1,00	
Relapsers	1,46 (1,05 – 2,02)	0,023

6. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Assim sendo, conforme já descrito por outros autores e apresentado nos resultados do nosso estudo a possibilidade de retratar pacientes portadores de hepatite viral crônica C genótipos 2 e 3 pode beneficiar apenas um número limitado de pacientes. Não há nenhum estudo randomizado e duplo-cego que tenha demonstrado que retratamento com alfapeginterferona é melhor do que retratamento com alfainterferona nestes pacientes. Por esta razão, a definição da eficácia dos regimes de retratamento tem sido o foco das investigações clínicas. A principal razão para o retratamento com PEG foi o surgimento de séries de casos com este medicamento com demonstração de maior resposta virológica sustentada em pelo menos uma proporção de pacientes que não responderam ao regime anterior.

Tanto nosso estudo (34,4%-50%) como estudos preliminares (30-60%) têm demonstrado que as taxas globais de RVS durante o retratamento tendem a ser limitadas e que existem vários fatores clínicos e virológicos que podem ser úteis em predizer a probabilidade de uma resposta ao retratamento e contribuir para uma melhora nas taxas de RVS.

Quanto à segurança este estudo pragmático demonstrou que no cenário do SUS Brasileiro 18,5% dos indivíduos interromperam o tratamento precocemente por eventos adversos sendo os mais frequentes alterações laboratoriais (40%), óbito (20%) e complicações decorrentes de cirrose descompensada (17,5%).

Assim, levando em consideração as baixas taxas de RVS, juntamente com a alta incidência de eventos adversos, é que se faz necessário a inclusão dos pacientes em protocolos clínicos, nos moldes do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica C do Ministério da Saúde/Brasil e atendê-los em Centros Especializados, como o CAMMI, de maneira a garantir o acesso ao medicamento e a monitorização do tratamento para aquele indivíduo que tiver mais chances de se beneficiar com a alternativa disponível hoje para os casos de retratamento.

7. ANEXOS

Interferon Alfa Peguilado e Ribavirina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.
SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.
OS MEDICAMENTOS ATUAM NO SENTIDO DE DIMINUIR A EVOLUÇÃO DA HEPATITE C.

1. SOBRE A TERAPIA

• O tratamento visa à melhora da qualidade de vida, com diminuição das complicações decorrentes da doença.
• A **ribavirina** pode ser utilizada associada ao **interferon alfa peguilado**. Se você tem indicação de seu médico para usar os dois medicamentos associados, não deixe de usá-los juntos. Caso ocorra alguma reação desagradável, procure seu médico imediatamente.

2. NA HORA DE TOMAR A RIBAVIRINA

• A cápsula de ribavirina deve ser engolida inteira, sem abrir ou mastigar, com um copo de água **sempre** após as refeições.
• Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

4. PARA MULHERES EM USO DE RIBAVIRINA

• Este medicamento pode trazer problemas ao feto, podendo nascer um bebê com defeitos físicos e mentais. POR ISSO, PROCURE UM GINECOLOGISTA PARA ACONSELHAMENTO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS.
• Mesmo depois do tratamento acabado (em torno de 6 meses), ainda podem ocorrer problemas ao feto. Evite a gravidez também neste período.
• Em caso de gravidez durante o tratamento, comunique-se com seu médico imediatamente.

5. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

• Apesar dos benefícios que o(s) medicamento(s) pode(m) trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, especialmente no início do tratamento. São elas febre, dor de cabeça, calafrios, dor nos músculos e cansaço.
• Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar ao médico.
• Se outros sintomas ocorrerem, é importante comunicar-se com seu médico imediatamente.
• Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

• Tome bastante água durante o tratamento, no mínimo 2 litros por dia, a menos que seu médico faça indicação diferente.
• Evite bebidas alcóolicas durante o tratamento.

• Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, até que a resposta do organismo ao medicamento seja conhecida, pois podem ocorrer tontura e fraqueza.
• Evite contato com pessoas que estejam com doenças infecciosas.

7. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

• A realização dos exames laboratoriais garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

8. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

• Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico. Procure orientação de um profissional de saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.

9. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

Retorne ao Hospital Sanatório Partenon com os seguintes exames:
- hemograma e plaquetas, ALT e AST e creatinina a cada 15 dias no primeiro mês de tratamento e, após, mensalmente
- TSH a cada 3 meses
- para mulheres em idade fértil em uso de ribavirina: β-HCG a cada 3 meses
- teste quantitativo de detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (PCR Quantitativo): na semana 12 de tratamento
- teste qualitativo de detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (PCR Qualitativo): na semana 48 de tratamento

Pedimos sua colaboração em trazer após 24 semanas subseqüentes ao término do tratamento mais um teste qualitativo de detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (PCR Qualitativo).

10. EM CASO DE DÚVIDAS

• Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação de seu médico ou farmacêutico do SUS.

11. OUTRAS INFORMAÇÕES

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Ficha Farmacoterapêutica
Hepatite Viral Crônica C - Interferon Alfa Peguilado, Ribavirina

1. DADOS DO PACIENTE

Nome:_____
CPF:_____ Cartão SUS:_____
Data de nascimento:_____
Sexo: □ M □ F Idade: _____ Peso:_____
Altura:_____
Endereço:_____
Cidade: _____
CEP:_____
Telefone: _____
Médico responsável: _____CRM:_____
Endereço:_____
Cidade:_____
CEP:_____
Telefone: _____
□ SUS □ particular □ judicial □ convênio. Qual?_____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Data entrevista inicial: ____/____/____ Dia da semana:_____
Data começo do tratamento: ____/__/__ Apresentação do Alfapeginterferona:_____
Data da 12 semana: ___/ ____/ ____ Dose de Ribavirina/dia: _____

2.1. Quando foi diagnosticada a hepatite C?_____

2.2. Qual a via de contaminação e quando se contaminou?_____

2.3. Já fez tratamento para Hepatite C com alfainterferona 2a ou 2b anteriormente?
□ não
□ sim → Quais medicamentos utilizados?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Resultado: ( ) Recidivante ou ( ) Não-respondedor

2.4. Paciente é mulher em idade fértil?
□ não
□ sim → apresentar exame beta-HCG

2.5. Possui outras doenças diagnosticadas? □ não □ sim → Quais?
□ doença de tireóide descompensada (ver exame de TSH) → critério de exclusão
□ cardiopatia grave → critério de exclusão
□ hepatopatia descompensada → critério de exclusão
□ insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular ou coronariana → avaliar risco-benefício
□ insuficiência renal crônica (ver exame de creatinina) → avaliar risco-benefício para ribavirina
□ neoplasias → critério de exclusão
□ diabete melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada → critério de exclusão
□ convulsões não controladas → critério de exclusão
□ distúrbios psiquiátricos → avaliar risco-benefício
□ outras_____

2.6. Faz uso de outras medicações? □ não □ sim → Quais?
Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica:

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.7. Faz uso de bebidas alcoólicas? □ não → passar para pergunta 2.8 □ sim
Com que freqüência?_____
Desde que idade:_____
Qual bebida e quantidade? _____

2.8. Já fez uso de bebidas alcoólicas? □ não □ sim
Com que freqüência?_____
Qual período (idade)?_____
Qual bebida e quantidade? _____

2.9. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos? □ não □ sim → Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

Critérios de inclusão para tratamento com interferon peguilado:
□ detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** positiva
□ apresentar transaminases acima de uma vez e meia o limite superior da normalidade em 3 exames com intervalos de no mínimo um mês, sendo uma deles dos últimos 6 meses
□ ser portador do vírus HCV da hepatite C do genótipo 1
□ ter biópsia hepática com fibrose septal (maior ou igual a F2) nos últimos 2 anos
□ ter entre 18 e 70 anos
□ ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm3 para cirróticos e de 90.000/mm3 para não cirróticos e de neutrófilos acima de 1.500/mm3
□ ausência de algum critério acima → exclusão do protocolo de tratamento com interferon peguilado

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais:
Última biópsia hepática: Data ____/____/____
Fibrose: □ F0 □ F1 □ F2 □ F3 □ F4
Atividade: □ A0 □ A1 □ A2 □ A3
Genotipagem: □ 1 □ 1a □ 1b □ 2 □ 3 Data ____/____/____

Exames	Data	Inicial
Bilirrubinas		
Ácido úrico		
TP		
Albumina		
Glicemia de jejum		

Exames	**Inicial**	**1° mês**		**2° mês**	**3° mês**	**4° mês**	**5° mês**
Data							
ALT							
AST							
Hemoglobina							
VCM							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Leucócitos							
Plaquetas							
Creatinina							
TSH		XXXXX	XXXXX	XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX
HCG		XXXXX	XXXXX	XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX

Exames	**6° mês**	**7° mês**	**8° mês**	**9° mês**	**10° mês**	**11° mês**	**12° mês**
Data							
ALT							
AST							
Hemoglobina							
VCM							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Leucócitos							
Plaquetas							
Creatinina							
TSH		XXXXXX	XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX	
HCG		XXXXX	XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX	

Monitorização da Resposta Virológica:

	Inicial*	12 sem*	48 sem**	72 sem**
Data				
Resultado				

* Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (quantitativa)
** Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (qualitativa)

Após 12 semanas:
Se (+) e redução de menos de 100x o número de cópias virais →☐interromper tratamento (não administrar)
Se (-) ou redução de mais de 100x no número de cópias virais →☐manter tratamento e realizar ***reação em cadeia da polimerase qualitativa*** na semana 48

Semana 48: Interromper tratamento
Se (-) →☐ repetir exame qualitativo na semana 72

4. REGISTRO DA LIBERAÇÃO DE RIBAVIRINA

Data	**Quantidade**	**Observação**

5. EVOLUÇÃO FARMACÊUTICA:

Coleta de Reações Adversas

Reações: fadiga, febre, calafrios, dores musculares, dor de cabeça, dor nas articulações, parestesias, ressecamento de pele, ressecamento de mucosas, prurido, queda de cabelo, perda de apetite, anorexia, sintomas de depressão, astenia, irritabilidade, ansiedade, insônia, sonolência, tremores, concentração prejudicada, diarréia, fezes amolecidas, constipação, náuseas, vômitos, dor abdominal, aumento da freqüência urinária, alteração de paladar, alteração de libido, perda de ereção, alteração de visão, outro

*** Intensidade:** (L) Leve; (M) Moderada; (A) Acentuada

♦ **Freqüência: (M)** Muito freqüente (todos o dias ou acima de 20 dias) **(F)** Freqüente (3X por semana ou 10-20 dias) **(P)** Pouco freqüente (5x por mês ou 1X por semana) **(R)** Raramente (1x por mês) **(C)** contínuo **(DA)** dia aplicação até 72 horas após

♠ **Uso méd:** sim ou não

∇ **Intervenção: (F)** farmacológica (indicação de méd. de venda livre) **(NF)** não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros) **(EM)** encaminhamento ao médico assistente **(OU)** outro (descrever)

Data Entrevista	**Reação**	***Intens.**	**♦Freq.**	**♠Uso med? Qual?**	**∇Intervenção** (descrição: vide evolução farmacêutica)

Nome:____
Documento de identidade:____

5. REGISTRO DA APLICAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose (em ml/mcg)	Local de aplicação	Enf. resp.

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose (em ml/mcg)	Local de aplicação	Enf. resp.

(Continuação)

6. REGISTRO DO PESO CORPORAL

Data	Peso (Kg)	observações

Evolução de enfermagem:

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[1]. 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[2]. Sabe-se que, dentre esses, o genótipo 1 caracteriza-se pela maior resistência ao tratamento antiviral[1]. 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%[2]. 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[3,4], estimando-se que apenas um terço dos pacientes com infecção aguda pelo vírus C venha a ter sintomas ou icterícia[5]. 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[5].

As principais complicações potenciais da infecção crônica pelo vírus C, a longo prazo, são cirrose, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular[5]. 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%[6], sendo que provavelmente a taxa correta situe-se entre 10% e 15%[7]. 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[8].

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[9,10], tendo sido constatado maior benefício

Equipe Técnica: Guilherme Becker Sander, Ricardo de Souza Kuchenbecker, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultor: Paulo D. Picon
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

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[11].

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 sangüíneas permaneceriam elevadas por um maior tempo. A atividade biológica do interferon permanece qualitativamente inalterada, porém mais fraca do que a do interferon livre[12], 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*[13], 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 reanalizou os dados de Manns[8] 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[14] 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[14,15].

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[16]. 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[17]. Também não se sabe se o interferon peguilado tem alguma superioridade em reduzir a progressão da fibrose em relação ao interferon convencional[18].

O ensaio clínico de Manns e colaboradores não mostrou diferença estatística entre os tratamentos com interferon peguilado e interferon nos genótipos 2 e 3[8,13]. 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"[7].

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

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*[20] 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[13]. 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[21] quanto o realizado no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos[7] 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:

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 6 meses;
c) 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);
d) ter entre 12 e 70 anos;
e) ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ e de neutrófilos acima de 1.500/mm³.

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:

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)[21];
c) ter entre 18 e 70 anos de idade;
d) ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³ para cirróticos e de 90.000/mm³ para não cirróticos e de neutrófilos acima de 1.500/mm³.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

a) tratamento prévio com interferon alfa associado a ribavirina[21];
b) tratamento prévio com interferon peguilado (associado ou não a ribavirina);
c) tratamento prévio com interferon alfa em monoterapia, sem resposta virológica ou bioquímica ao tratamento[22,23];

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)[7,21];
f) pacientes transplantados (o tratamento do HCV em pacientes transplantados hepáticos deve ser considerado experimental e só realizado no âmbito de protocolos de pesquisa[7,21]);
g) hepatopatia descompensada;
h) cardiopatia grave;
i) doença da tireóide descompensada;
j) neoplasias;
k) diabete 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 (ß-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/mm³ e com carga viral inferior a 5.000 cópias/mm³, ou contagem de linfócitos TCD4+ > 500 céls/mm³ 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[24].
- 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[7,8,21]. Em uma revisão sistemática dos trabalhos publicados sobre tratamento de crianças com interferon convencional em monoterapia[25], 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[26]. Poucos estudos existem sobre o uso de interferon convencional e ribavirina em crianças. Não há estudos sobre o uso de interferon peguilado em pacientes com menos de 18 anos[26]. 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[27], associado ou não a ribavirina[28], 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[27]. 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[28].

- 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[21].
- 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[29]. A atividade do interferon peguilado é diminuída em pacientes com insuficiência renal crônica[30] e não existem estudos nessa população mostrando se o interferon peguilado é seguro e mais eficaz do que interferon convencional[31].
- Hemólise, hemoglobinopatias e supressão de medula óssea: nestas situações pode ser considerada a possibilidade de monoterapia com interferon peguilado alfa;
- Pacientes com genótipo 4,5,6: devem ser tratados com interferon convencional associado a ribavirina por 48 semanas, devendo o tratamento ser suspenso de 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 peguilado alfa-2a: frasco-ampola com 135* e 180 µg
- Interferon peguilado 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 peguilado[12])
- 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, 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/m² de superfície corporal (não exceder 3.000.000UI) e a dose de ribavirina é de 15 mg/kg

b) Interferon peguilado 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)

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

Tabela 1 – Modo de administração interferon peguilado alfa-2b em monoterapia[8] (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis[12])

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[8] (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis[12])

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.

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[14];
- 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 supeior a 100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral pré-tratamento[33];
- 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: ß-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

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: ß-HCG a cada 3 meses.

7.3. Monitorização da Resposta Virológica

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

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.
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.
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.
13. Manns MP, McHutchison 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 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.

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, Zeilos 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.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
PORTARIA Nº 34, DE 28 DE SETEMBRO DE 2007

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

O SECRETÁRIO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhe confere o Art. 38, do Decreto nº. 5.974, de 29 de novembro de 2006 e a competência que lhe foi delegada pela Portaria nº. 892/GM, de 10 de junho de 2005, para editar normas referentes às ações do Programa Nacional para Prevenção e o Controle das Hepatites Virais, e considerando a necessidade de restabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite Viral Crônica C (HCV), que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica; que racionalize a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença; que regulamente suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleça mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, visando garantir assim a prescrição segura e eficaz; e considerando a 3ª e a 4º reunião do Comitê Assessor do Programa Nacional para o Controle e a Prevenção das Hepatites Virais - PNHV, ocorrida nos dias 24 e 25 de agosto de 2004, e nos dias 14 e 15 de março de 2006, que promoveu ampla revisão dos aspectos técnicos, sob a ótica da medicina baseada em evidência científica, resolve:

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

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

I - Conceito geral da doença;

II - Critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento;

III - Critérios de diagnóstico;

IV - Esquema terapêutico preconizado;

V - Mecanismos de acompanhamento; e

VI - avaliação deste tratamento.

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

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

§ 4º É obrigatória a 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, que deverá ser formalizado mediante da assinatura do respectivo Termo de Responsabilidade, conforme disposto no Anexo II desta Portaria.

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

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

GERSON OLIVEIRA PENNA

ANEXO I

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

HEPATITE VIRAL C

1. Introdução

A hepatite viral C é um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. No momento, o Ministério da Saúde (MS) em convênio com a Universidade de Pernambuco e Organização Panamericana de Saúde vem conduzindo junto a pesquisadores de Universidades Federais e Estaduais, de Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, inquérito nacional de base populacional nas capitais brasileiras, que irá fornecer a real dimensão sobre a prevalência desta infecção, por macro regional. Resultados preliminares têm mostrado uma prevalência de anti-HCV variando entre 0,94 a 1, 89% na faixa etária compreendida entre 10 a 69 anos de idade.

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

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

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

ANEXO I

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

HEPATITE VIRAL C

1. Introdução

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

Universidades Federais e Estaduais, de Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, inquérito nacional de base populacional nas capitais brasileiras, que irá fornecer a real dimensão sobre a prevalência desta infecção, por macro regional. Resultados preliminares têm mostrado uma prevalência de anti-HCV variando entre 0,94 a 1, 89% na faixa etária compreendida entre 10 a 69 anos de idade.

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

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

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

2. Classificação CID 10

B17. 1 - Hepatite Viral Aguda C

B18. 2 - Hepatite Viral Crônica C

3. Critérios de inclusão no protocolo de tratamento

3.1. Critérios Gerais de Inclusão

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

3.1.1 - Hepatite Viral Aguda C

a) Critérios diagnósticos para Hepatite aguda pelo HCV:

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

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

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

3.1.2 - Hepatite Viral Crônica C

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

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

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

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

c) ter entre 12 e 70 anos; e

d) ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm3 e de neutrófilos acima de 1.500/mm3.

3.2. Critérios de Inclusão para Tratamento com Interferon Alfa Peguilado

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

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

b) ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm3.

4. Critérios de Exclusão do protocolo de tratamento

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

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

b) consumo abusivo de álcool nos últimos 6 meses;

c) hepatopatia descompensada;

d) cardiopatia grave;

e) doença da tireóide descompensada;

f) neoplasias;

g) diabete melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada;

h) convulsões não controladas;

i) imunodeficiências primárias;

j) homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo;

k) gravidez (beta-HCG positivo); e

l) não concordância com o Termo de Responsabilidade.

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

5. Situações Especiais

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

5.1. 1. Considerações gerais do manejo

a) Em pacientes com contagem CD4 elevado, é preferível tratar o HCV antes do HIV;

b) Em pacientes que necessitam TARV é preferível iniciar TARV e postergar o tratamento do HCV para recuperação imune do HIV;

c) O início concomitante do tratamento é de difícil manejo pela quantidade de comprimidos, os antiretrovirais para o HIV e a Ribavirina para o HCV e pela toxicidade das drogas e interação entre elas; e

d) Deve haver cautela no uso simultâneo de ribavirina e DDI, que pode aumentar o risco de acidose lática e pancreatite, principalmente em pacientes cirróticos. Também, sugere-se cautela na associação de zidovudina com ribavirina, pois as duas drogas têm como efeito adverso à anemia. Sempre que possível, durante o tratamento com ribavirina, deve-se utilizar esquema antiretroviral que não contenha essas drogas.

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

a) Poderão ser tratados os pacientes que não estejam em falha terapêutica do HIV, estáveis clínica (ausência de infecção oportunista ativa ou nos últimos seis meses) e imunologicamente (contagem mantida de linfócitos T CD4+ > 200 cels/mm3); e

b) Pacientes co-infectados pelo HCV/ HIV, com presença de qualquer grau de fibrose (de F1 a F4) deverão receber tratamento.

5.2. Pacientes pediátricos:

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

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

5.3. Paciente com distúrbios psiquiátricos

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

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

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

5.5. Pacientes com insuficiência renal crônica

Pacientes com depuração da creatinina endógena (DCE) abaixo de 50 ml/min e/ou em hemodiálise devem ser tratados em Serviços de Alta Complexidade do SUS. A ribavirina não deve ser utilizada em pacientes com clearance menor que 50 ou sob hemodiálise. Taxas de resposta viral sustentada mais alta são alcançadas nesses pacientes com o tratamento do interferon, comparando-se com pacientes sem insuficiência renal, possivelmente pelo aumento da meia vida do medicamento nessa situação. A atividade do interferon peguilado é diminuída em pacientes com insuficiência renal crônica.

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

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

5.7. Pacientes com hemofilia

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

5.8. Pacientes com cirrose compensada

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

5.9. Pacientes usuários de drogas

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

6. Tratamento

6.1. Fármacos e Apresentações

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

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

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

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

e) ribavirina: cápsulas com 250 mg.

6.2. Esquemas de Administração

a) Hepatite viral aguda C

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

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

b) Hepatite viral crônica C

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

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

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

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

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

6.3 Esquema e tempo de tratamento

6.3.1. Primeiro tratamento

6.3.1.1. Interferon não peguilado

a) pacientes portadores de genótipo 2 e 3 deverão completar 24 (vinte e quatro) semanas de tratamento.

b) pacientes portadores de genótipo 4 e 5 deverão completar 48 (quarenta e oito) semanas de tratamento.

6.3.1.2. Interferon peguilado

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

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

b) Observação: A dose de ribavirina nunca deve ser inferior a 11 mg por quilo ao iniciar o tratamento.

6.3.2. Retratamento

6.3.2.1. Interferon peguilado

a) Pacientes recidivantes

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

b) Pacientes não-respondedores

Pacientes não-respondedores após tratamento com interferon convencional associado ou não à ribavirina, independente do genótipo, poderão ser tratados com interferon peguilado e

ribavirina, devendo completar o esquema até a 48ª (quadragésima oitava) semana, desde que seja documentada a presença de Resposta Virológica Precoce na 12ª semana de tratamento (negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) em relação ao nível prétratamento.

c) Pacientes com coinfecção HIV-HCV

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

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

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

6.4. Interrupção do Tratamento

6.4.1. Interferon não peguilado

a) pacientes com efeitos adversos sérios.

b) pacientes intolerantes ao tratamento.

6.4.2. Interferon-alfa peguilado

a) pacientes com efeitos adversos sérios.

b) pacientes intolerantes ao tratamento.

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

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

6.5. Logística

Aqueles pacientes que estiverem em tratamento com interferon peguilado devem ter suas doses semanais aplicadas em Serviços de Tratamento Assistido ou em serviço especialmente identificado para tal fim pelas Secretarias Estaduais e/ou Municipais de Saúde.

Assim, as ampolas ficarão em poder dos serviços já mencionados e não dos pacientes em tratamento.

Para facilitar o trabalho dos serviços identificados, sugere-se que os pacientes sejam agrupados e previamente agendados para a aplicação do medicamento. Dependendo da apresentação comercial disponível na Secretaria, indicação e peso do paciente, o uso das ampolas do medicamento poderá ser compartilhado se adotadas as medidas técnicas de segurança de manipulação e aplicação do medicamento. Os Serviços de Tratamento Assistido ou os serviços especialmente identificados para tal fim pelas Secretarias Estaduais e/ou Municipais de Saúde deverão possuir equipe multidisciplinar com o objetivo de facilitar e aumentar a adesão do paciente ao tratamento.

Recomenda-se que as Secretarias procurem garantir o tratamento do seu início ao fim com a mesmo molécula de alfapeinterferona-alfa 2a ou alfa 2b.

7. Monitoramento

7.1. Avaliação Inicial

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

a) hemograma completo com contagem de plaquetas.

b) ALT, AST.

c) tempo de protrombina, bilirrubinas, albumina.

d) creatinina, ácido úrico, glicemia de jejum.

e) TSH.

f) anti-HIV.

g) HBsAg.

h) beta-HCG para mulheres em idade fértil que usarão ribavirina. i) biópsia hepática e exame anátomo patológico realizado nos últimos 02 (dois) anos, salvo nos casos definidos nos itens 5.9 e 5.10 deste Protocolo.

j) genotipagem do HCV - Biologia Molecular: o exame de genotipagem só deve ser solicitado em candidatos a tratamento, ou seja, após o paciente já ter preenchido todos os critérios de inclusão e realizado a biópsia hepática, salvo nos casos definidos nos itens 5.9 e 5.10 deste Protocolo, e não apresentar critérios de exclusão;

k) genotipagem do HCV - Biologia Molecular: o exame de genotipagem em pacientes coinfectados HIV HCV pode ser facultativo, à medida que estes pacientes deverão utilizar interferon peguilado independente do genótipo.

i) pacientes com genótipo tipo 1 e que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguilado-alfa associado à ribavirina ou pacientes que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguilado-alfa monoterapia (somente os descritos no item 5.6), já tendo preenchido todos outros critérios de inclusão e não apresentem critérios de exclusão, deverão realizar o exame HCV - Detecção por Tecnologia Biomolecular de Ácido Ribonucléico (teste quantitativo) antes do início do tratamento.

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

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

a) hemograma, plaquetas, ALT, AST, creatinina a cada 15 (quinze) dias no primeiro mês, sendo que após esse período, os exames devem ser realizados mensalmente.

c) TSH a cada 03 (três) meses.

c) para mulheres em idade fértil em uso de ribavirina: beta- HCG a cada 03 (três) meses.

7.3. Monitorização da Resposta Virológica através de exames de biologia molecular

7.3.1. Nos pacientes em uso de Interferon não-peguilado associado à ribavirina nos genótipo tipo 2 e 3, deverá ser realizado o exame de HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na 24ª (vigésima quarta) semana, quando deverão interromper o tratamento. Pacientes que tiverem o exame da HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) positiva na 24ª (vigésima quarta) semana de tratamento serão considerados não-respondedores. Os pacientes com esse exame negativo ao final do tratamento (24ª semana) devem repeti-lo após 24 (vinte e quatro) semanas para avaliar resposta virológica sustentada (RVS). Em casos de pacientes com resultado positivo nesta 48º semana, considerá-los recidivantes.

7.3.2. Interferon peguilado associado à ribavirina ou interferon peguilado monoterapia no genótipo 1 Nos pacientes que estiverem em uso de interferon peguilado associado à ribavirina ou interferon peguilado monoterapia deverá ser realizado o exame de HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) na 12ª (décima segunda) semana de tratamento. Pacientes que não tenham negativado o exame de carga viral ou que não tenham obtido uma redução de 100 x no número de cópias em relação à carga viral pré-tratamento deverão interromper o tratamento. Pacientes que tenham negativado o exame de carga viral ou que tenham obtido uma redução de 100 x no número de cópias em relação à carga viral pré-tratamento deverão mantê-lo, realizando HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na 48ª (quadragésima oitava) semana, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na 48ª semana seja negativo, o exame será repetido após 24 semanas para avaliação da RVS.

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

7.4.1. Pacientes com genótipo 1

Nos pacientes com genótipo 1, em tratamento com interferon peguilado associado à ribavirina, a realização do HCV-RNA por biologia molecular (qualitativo) na semana 4, para detectar a Resposta Virológica Rápida não deve servir como parâmetro para interromper o tratamento. A suspensão do tratamento, como já estabelecida, deve ser feita somente nos pacientes que não

obtém Resposta Virológica Precoce na semana 12. Devido a isto, o algoritmo obrigatório de biologia molecular, diagnóstico e de acompanhamento dos portadores crônicos de hepatite C genótipo 1, ainda não inclui a realização de exame de HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo) na semana 4.

7.4.2. Pacientes com genótipo 2 e 3

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

8. Manejo de complicações resultantes do tratamento

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

a) Até a 12ª semana do tratamento:

1º passo: Uso de Fatores estimulantes;

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

b) pós a 12ª semana de tratamento:

1º passo: Redução da dose dos medicamentos;

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

8.1. Uso de Eritropoetina recombinante

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

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

Posologia: 40.000UI, SC, a cada semana. Indicador de resposta: Elevação da hemoglobina para nível > ou = a 10 g/ dL. Tempo de uso: Variável conforme a necessidade para manter o paciente com hemoglobina para nível >ou = a 10 g/ dL.

8.2. Uso de filgastrim, molgramostim ou lenogratim

Indicação: Neutrófilos menor que 750 cel/mm3;

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

Posologia: 300 mcg, SC, 1 vez por semana;

Indicador de Resposta: Elevação de neutrófilos para valores > ou = a 750 cel./ mm3;

Tempo de uso: Variável conforme a necessidade para manter o paciente com neutrófilos> ou = a 750 cel/ mm3.

8.3 Redução da dose do Interferon

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

Intensidade: Inicialmente reduzir até 20% da dose em uso. Redução superior a 20% da dose deve ser realizada, a juízo clínico, após falência de todas alternativas de manejo citadas neste

protocolo. Critério de suspensão: Manutenção de neutrófilos menor que 500 cel/ mm3, em qualquer momento do tratamento, após uso de fatores estimulantes e redução da dose do medicamento, conforme o protocolo acima.

8.4. Redução da dose da Ribavirina:

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

Intensidade: Inicialmente reduzir até 20% da dose em uso.

Caso seja necessária redução maior que 20%, deve-se tentar manter a dose mínima de 10,6 mg/Kg/dia.

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

8.5. Manejo da plaquetopenia

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

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

B) Plaquetas menor que ou = 25.000: Suspender o tratamento.

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

9. Benefícios Esperados com o Tratamento

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

b) aumento da expectativa de vida;

c) melhora da qualidade de vida;

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

e) diminuição do risco de transmissão da doença.

ANEXO II

TERMO DE RESPONSABILIDADE

Interferon alfa, Interferon alfa Peguilado e Ribavirina

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

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

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

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

Assim, declaro que:

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

1) Redução da replicação viral;

2) Melhora da inflamação e fibrose hepáticas;

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

1) Medicações 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);

2) É contra-indicado o uso da ribavirina em pacientes de ambos os sexos nos quais o controle da contracepção não pode ser feito de maneira adequada e rigorosa, devendo ser utilizado método seguro de contracepção para pacientes em idade fértil até seis meses do final do tratamento;

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

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

5) O paciente não deve doar sangue;

6) Os principais efeitos adversos relatados para o interferon alfa e interferon peguilado são dor de cabeça, fadiga, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, febre, tontura, dor torácica dificuldade de concentração, dor, perda de cabelo, coceiras, secura na pele, borramento da

visão, alteração no paladar gosto metálico na boca, estomatite, náuseas, perda de apetite, diarréia, 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 freqüentes incluem comportamento agressivo, aumento da atividade de doenças auto-imunes, infarto do miocárdio, pneumonia, arritmias, isquemias;

7) Os principais efeitos adversos relatados para ribavirina incluem cansaço, fadiga, dor de cabeça, insônia, náuseas, perda de apetite, anemia. Os efeitos adversos menos freqüentes são: dificuldade na respiração, conjuntivite, pressão baixa, alergias de pele, rinite, faringite, lacrimejamento;

8) É necessária a realização de exames hematológicos, especialmente durante as 4 primeiras semanas de tratamento, para detecção de alterações nas células do sangue e, desta forma, quando for necessário, proceder a ajuste de dose; e

8) Estes medicamentos podem interagir com vários outros medicamentos. Por isso, em caso de uso de outros medicamentos, comunique ao médico. Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico.

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

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

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

Paciente: _____

R.G. do paciente: _____

Sexo do paciente: Masculino ( ) Feminino ( ) Idade: _____

Endereço: _____

Cidade: _____

CEP: _____ Telefone: ( ) _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

R.G. do responsável legal: _____

Assinatura do paciente ou do responsável legal.

Médico Responsável: _____

CRM:_____

Endereço do consultório: _____

Cidade: _____ CEP: _____

Telefone: ( ) _____

Data

Assinatura e carimbo do médico

Observações:

a) o preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento; b) este Termo ficará arquivado na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos.

RETIFICAÇÃO

No Despacho do Secretário de Vigilância em Saúde, publicado no Diário Oficial da União nº. 194, de 8 de outubro de 2007, Seção 1, página 59, onde se lê: "Em 5 de outubro de 2007", leia-se: "Em 28 de setembro de 2007".