

**GOVERNADOR CLÁUDIO LEMBO**

Palácio dos Bandeirantes

Av. Morumbi, 4.500 - Morumbi - CEP 05698-900 - Fone: 3745-3344

Nº 62 - DOE de 01/04/06 – seção 1 – p.25

## **SAUDE**

### **RESOLUÇÃO SS nº 39, de 31 de março de 2006**

Aprova Norma Técnica expedida pela Coordenadoria de Controle de Doenças - Centro de Vigilância Epidemiológica, que estabelece as diretrizes para o tratamento da Hepatite Viral C Crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo.

**O Secretário de Estado da Saúde**, no uso de suas atribuições legais,

**Resolve:**

**Artigo 1º** - Aprovar a Norma Técnica constante do Anexo I que integra esta Resolução, expedida pela Coordenadoria de Controle de Doenças - Centro de Vigilância Epidemiológica, que estabelece as diretrizes para o tratamento da Hepatite Viral C Crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde.

**Artigo 2º** - Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

**LUIZ ROBERTO BARRADAS BARATA**

*Secretário de Estado da Saúde*

## **ANEXO I**

### **NORMA TÉCNICA RELATIVA ÀS DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE VIRAL C CRÔNICA**

Esta Norma foi elaborada com base na Portaria MS nº 863 de 04 de novembro de 2002 e nas sugestões dos membros do Comitê Assessor de Hepatites Virais.

#### **1. Critérios de INCLUSÃO NO PROTOCOLO**

##### **1.1. Critérios gerais de inclusão para tratamento:**

Serão incluídos no protocolo de tratamento aqueles pacientes que possuam todas as seguintes características:

- a) ser portador de HCV - detecção qualitativa do RNA do HCV por técnica de biologia molecular positiva;
- b) ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade peri-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 F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia);
- c) ter entre 12 e 70 anos;
- d) ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm<sup>3</sup> e de neutrófilos acima de 1.500/mm<sup>3</sup>.

### 1.2. Critérios de inclusão para **tratamento** com **interferon alfa peguilado**:

Os pacientes poderão ser candidatos ao tratamento com interferon peguilado se estiverem enquadrados nos seguintes critérios:

- a) ser portador de HCV - detecção qualitativa do RNA do HCV por técnica de biologia molecular positiva (de acordo com portaria MS em vigor);
- b) ser portador do vírus da hepatite C do genótipo 1, segundo detecção qualitativa do RNA do HCV por técnica de biologia molecular com genotipagem;
- c) ser portador de genótipo 3, desde que apresente histologia compatível com cirrose hepática (F4);
- d) ter biópsia hepática nos últimos 24 meses onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade peri-portal ou peri-septal grau 2 da classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia);
- e) ter entre 18 e 70 anos de idade;
- f) ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm<sup>3</sup> e neutrófilos acima de 1.500/mm<sup>3</sup>.

### 1.3. Critérios de inclusão para **retratamento**:

- a) ser portador do vírus da hepatite C de qualquer genótipo, segundo detecção qualitativa do RNA por técnica de biologia molecular com genotipagem;
- b) ser não respondedor, ou seja, ter realizado tratamento anterior com Interferon convencional associado ou não à Ribavirina, não apresentando negativação do exame de detecção qualitativa do RNA por técnica de biologia molecular ao final do período indicado no item 4.3.1.1 (tempo de tratamento) desta norma;
- c) ser recidivante ao vírus da hepatite C, ou seja, apresentar positividade do exame de detecção qualitativa do RNA por técnica de biologia molecular após ter realizado tratamento com Interferon convencional associado ou não à Ribavirina apresentando negativação deste exame ao final do período indicado no item 4.3.1.1 (tempo de tratamento) desta norma;
- d) ter entre 18 e 70 anos de idade;
- e) ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm<sup>3</sup> e de neutrófilos acima de 1.500/mm<sup>3</sup>.

## 2. Critérios de **EXCLUSÃO DO PROTOCOLO**

### 2.1. Critérios para exclusão do tratamento com **interferon convencional**

Serão excluídos do protocolo de tratamento com interferon convencional pacientes com as seguintes condições:

- a) tratamento prévio com interferon convencional associado à ribavirina;
- b) tratamento prévio com interferon peguilado (associado ou não à ribavirina);
- c) tratamento prévio com monoterapia com interferon convencional;
- d) consumo abusivo de álcool nos últimos seis 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);
- f) hepatopatia descompensada;
- g) cardiopatia grave;
- h) doença da tireóide descompensada;
- i) neoplasias;
- j) diabetes melito tipo 1 de difícil controle ou descompensado;
- k) convulsões não controladas;
- l) imunodeficiências primárias;
- m) transtornos psiquiátricos severos, de acordo com a avaliação do psiquiatra responsável;
- n) homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo;
- o) gravidez (beta-HCG positivo);
- p) não concordância com os termos do Consentimento Informado.

## 2.2. Critérios para exclusão do tratamento com **interferon peguilado**

Serão excluídos do protocolo de tratamento com interferon peguilado pacientes com as seguintes condições:

- a) tratamento prévio com interferon peguilado, tanto alfa 2a como alfa 2b, (associado ou não à ribavirina) pelo período indicado no item 4.3 desta norma;
- b) consumo abusivo de álcool nos últimos seis meses\*;
- c) 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);
- d) hepatopatia descompensada;
- e) cardiopatia grave;
- f) doença da tireóide descompensada;
- g) neoplasias;
- h) diabetes melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada;
- i) convulsões não controladas;
- j) imunodeficiências primárias;
- k) homens e mulheres em idade fértil sem adequado controle contraceptivo;
- l) gravidez (beta-HCG positivo) ou lactação;
- m) transtornos psiquiátricos severos, de acordo com a avaliação do psiquiatra responsável;
- n) não concordância com os termos do Consentimento Informado.

## 2.3. Critérios para exclusão do **retratamento**

Serão excluídos do **retratamento** pacientes com as seguintes condições

- a) tratamento prévio com Interferon peguilado, tanto alfa 2a como alfa 2b, associado ou não à Ribavirina, com qualquer genótipo;
- b) consumo abusivo de álcool nos últimos seis meses\*;

- c) 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);
- d) hepatopatia descompensada;
- e) cardiopatia grave;
- f) doença da tireóide descompensada;
- g) neoplasias;
- h) diabetes melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada;
- i) convulsões não controladas;
- j) imunodeficiências primárias;
- k) homens e mulheres em idade fértil sem adequado controle contraceptivo;
- l) gravidez (beta-HCG positivo) ou lactação;
- m) transtornos psiquiátricos severos, de acordo com a avaliação do psiquiatra responsável;
- n) não concordância com os termos do Consentimento Informado.

- Consumo abusivo de álcool: consumo diário **com dependência**.

**O tratamento do HCV em transplantados hepáticos será tema de discussões nas reuniões do Comitê Assessor do Programa Estadual de Hepatites Virais e seguirá para posterior regulamentação.**

## **2. Situações Especiais**

- a) pacientes com co-infecção HIV-HCV: devem ser acompanhados em Centros de Referência.

Os pacientes com HIV estáveis clínica e laboratorialmente (ausência de infecção oportunista ativa nos últimos 06 (seis) meses e com contagem de linfócitos TCD4 + > 200 céls/mm<sup>3</sup> e com carga viral menor que 5.000 cópias/mm<sup>3</sup>, ou contagem de linfócitos TCD4 + > 500 céls/mm<sup>3</sup>, independentemente da carga viral) poderão ser tratados.

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.

Pacientes co-infectados pelo HIV/HCV deverão receber tratamento com interferon peguilado associado ou não à ribavirina independente do genótipo, atividade portal ou peri-septal grau 2 da classificação da Sociedade Brasileira de Patologia e presença de fibrose de leve a intensa (maior ou igual a F1 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia).

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 antiretroviral que não contenha estas drogas.

- b) pacientes pediátricos: devem ser acompanhados em Centros de Referência pediátricos;
- c) hepatite C aguda: pode ser considerado tratamento com interferon convencional 5.000.000 UI por dia por 4 semanas e após 5.000.000 UI 3 vezes/semana por mais 20 semanas, quando o exame de detecção qualitativa do RNA HCV se mantiver reagente após três meses do diagnóstico.

- d) 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;
- e) pacientes com doença cerebrovascular, coronária ou insuficiência cardíaca: devem ter a sua condição clínica estabilizada. Estes pacientes são mais sujeitos aos efeitos adversos sugerindo-se avaliação da relação risco-benefício, reservando o tratamento para pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose;
- f) 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. A ribavirina é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal avançada.

Estes pacientes deverão receber tratamento com interferon convencional independente do genótipo e quando apresentarem atividade portal ou peri-septal grau 2 da classificação da Sociedade Brasileira de Patologia e presença de fibrose de leve a intensa (maior ou igual a F1 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia)

- g) pacientes transplantados renais: pode ser considerado o tratamento com Ribavirina em monoterapia, em Centros de Referência.
- h) pacientes com manifestações extra hepáticas da hepatite C: tratar conforme os critérios de inclusão e exclusão desta norma.
- i) doenças hemolíticas, hemoglobinopatias e supressão de medula óssea: nestas situações pode ser considerada a possibilidade de monoterapia com interferon peguilado-alfa;
- j) pacientes com hemofilia e pacientes com cirrose compensada com distúrbios de coagulação podem realizar o tratamento sem a necessidade da biópsia hepática;

## 4. Tratamento

### 4.1. 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\* e 180 mcg;
- d) interferon peguilado alfa-2b: frasco-ampola de 50\*, 80, 100, 120 e 150\* mcg (as ampolas de 80, 100 e 120 mcg 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.

\* Estas apresentações, apesar de estarem registradas na ANVISA, não estão sendo comercializadas, atualmente, no Brasil.

## 4.2. Esquemas de administração:

- a) interferon-alfa: 3.000.000 UI a 5.000.000 UI SC, três vezes por semana, associado ou não à ribavirina 1000 mg por dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg por dia para pacientes com 75 kg ou mais. A dose para pacientes com menos de 40 Kg é de 3.000.000 UI/m<sup>2</sup> de superfície corporal (não exceder 3.000.000UI) e a dose de ribavirina é de 15 mg/kg;
- b) interferon peguilado alfa-2a: 180 mcg SC por semana associado ou não à ribavirina 1000-1250 mg por dia para pacientes com genótipo tipo 1 (1000mg por dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg por dia para pacientes com 75 kg ou mais);
- c) interferon peguilado alfa-2b em monoterapia (quando não associada a ribavirina): a dose preconizada é de 1 mcg/kg SC por semana;
- d) interferon peguilado alfa-2b associado à ribavirina: 1,5 mcg/kg SC por semana 1000-1250 mg por dia para pacientes com genótipo tipo 1 (1000mg por dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg por dia para pacientes com 75 kg ou mais).

## 4.3. Tempo de Tratamento:

### 4.3.1. Primeiro tratamento

#### 4.3.1.1. 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 1, 4 e 5 deverão completar 48 (quarenta e oito) semanas de tratamento.

#### 4.3.1.2. Interferon peguilado

- a) pacientes portadores de genótipo 1 deverão completar 48 (quarenta e oito) semanas, desde que após 12 (doze) semanas de tratamento com interferon peguilado associado a ribavirina, tenham negativado o exame HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) ou que tenham obtido uma redução maior ou igual a 100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral pré tratamento.
- b) pacientes co-infectados pelo HIV/HCV deverão completar o tratamento com interferon peguilado associado ou não à ribavirina por 48 (quarenta e oito) semanas, independentemente do genótipo.

### 4.3.2. Retratamento

#### 4.3.2.1. Interferon peguilado:

- a) pacientes recidivantes ou não respondedores ao interferon convencional associado ou não à ribavirina com genótipo 1 deverão fazer o retratamento com interferon peguilado + ribavirina, devendo completar o esquema até a 48<sup>a</sup> (quadragesima oitava) semana, desde que na 12<sup>a</sup> (décima segunda) semana de tratamento tenham negativado o exame HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) ou que tenham obtido uma redução maior ou igual a

100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral no tempo zero do retratamento;

- b) pacientes com genótipo 2 e 3, recidivantes ou não respondedores ao tratamento com interferon convencional associado ou não à ribavirina deverão receber retratamento com interferon peguilado + ribavirina, por 24 (vinte e quatro) semanas.
- c) pacientes portadores de genótipos 4 e 5, recidivantes ou não respondedores ao interferon convencional deverão receber re tratamento com interferon peguilado + ribavirina, devendo completar o tratamento por 48 (quarenta e oito) semanas, desde que na 24<sup>a</sup> (vigésima quarta) semana de tratamento tenham negativado o exame HCV detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste qualitativo).

#### 4.4. Interrupção do tratamento:

##### 4.4.1. Interferon-alfa não peguilado ou peguilado:

- a. pacientes com efeitos adversos graves:
  - depressão grave não controlável;
  - plaquetopenia acentuada;
  - piora da função hepática medida pelo tempo de sangramento (.3,5 segundos) e/ou sangramentos;
  - convulsão;
  - descompensação cardíaca ou renal;
  - desencadeamento de doença auto imune latente prévia associada ou não ao HCV.
- b) pacientes intolerantes ao tratamento;

## 5. Terapias Adjuvantes:

- 5.1. Filgrastima (fator estimulador de colônias de granulócitos humanos metionil recombinante não-glicolisado):
- 5.2.
  - 5.2.1. indicação: pacientes com neutropenia menor ou igual a 800 neutrófilos/mm<sup>3</sup>;
  - 5.2.2. posologia máxima: 300 mcg três vezes por semana;
  - 5.2.3. duração: tempo necessário para manter os neutrófilos acima de 800/mm<sup>3</sup>.
- 5.3. Eritropoetina humana recombinante (estimula a divisão e diferenciação dos progenitores eritróides):
  - 5.3.1. indicação: pacientes com hemoglobina menor ou igual a 9 g% e/ou queda maior que 3,5 g% em relação a taxa anterior;
  - 5.3.2. posologia máxima: 4.000 UI três vezes por semana;
  - 5.3.3. duração: até a taxa de hemoglobina se estabilizar acima de 9 g%.

**Importante verificar se a dose de ribavirina está adequada ao peso ou se há necessidade de correção de ferro e/ou ácido fólico.**

## **6. Monitorização do tratamento:**

### **6.1. Avaliação Inicial**

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

- a) hemograma completo com contagem de plaquetas;
- b) ALT, AST;
- c) tempo de protrombina, bilirrubinas, albumina;
- d) creatinina, ácido úrico, glicemia de jejum;
- e) TSH;
- f) anti-HIV;
- g) HBsAg;
- h) para mulheres em idade fértil que usarão ribavirina: beta-HCG;
- i) biópsia hepática feita pelo menos há dois anos, salvo nos casos definidos na alínea j do item 3 desta Norma;
- j) genotipagem do HCV - Biologia Molecular. O exame de genotipagem só se justifica para os pacientes que já tenham preenchido todos os critérios de inclusão, inclusive biópsia hepática (salvo nos casos definidos na alínea j do item 3 desta Norma), e não apresentem critérios de exclusão;
- k) pacientes com genótipo tipo 1 e que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguilado associado à ribavirina, já tendo preenchido todos os 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.

### **6.2. Monitorização Durante o Tratamento**

Os pacientes em uso da medicação deverão ser monitorizados, principalmente nas fases iniciais do tratamento. Os exames mínimos que o paciente deverá realizar são:

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

### **6.3. Monitorização da Resposta Viroológica**

#### **6.3.1. Interferon convencional monoterapia**

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

- HCV - detecção qualitativa do RNA HCV 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 para o genótipo 1 e na semana 24 para os genótipos 2 e 3, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na semana 48 ou 24, respectivamente, seja negativo, o exame será repetido após 24 semanas para avaliar resposta virológica sustentada.

#### 6.3.2. Interferon convencional associado à ribavirina com genótipo tipo 2 e 3.

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

- HCV - detecção qualitativa do RNA HCV na semana 24 quando deverão interromper o tratamento. Pacientes que tiverem este exame positivo na semana 24 de tratamento serão considerados não-respondedores. Os pacientes com este exame negativo ao final do tratamento (semana 24) devem repeti-lo após 24 semanas para avaliar resposta virológica sustentada.

#### 6.3.3. Interferon peguilado associado à ribavirina com genótipo 1.

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

HCV – detecção quantitativa do RNA HCV 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 detecção qualitativa do RNA HCV na semana 48, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na semana 48 seja negativo, o exame será repetido após 24 semanas para avaliação da resposta virológica sustentada.

## **7. Monitorização do retratamento:**

Os pacientes em retratamento deverão ser monitorizados conforme o item 6 desta Norma.