

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância Epidemiológica

Hepatites Virais:

O BRASIL ESTÁ ATENTO

3ª edição

BRASÍLIA / DF
2008

Série B. Textos Básicos de Saúde

© 2002 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série B. Textos Básicos de Saúde

Tiragem: 3.^a edição – 2008 – 1.000.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Vigilância Epidemiológica

Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais

Esplanada dos Ministérios, bloco G,

Edifício Sede, 1º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: svs@saude.gov.br

Home page: www.saude.gov.br/svs

Elaboração

Alex José Silva Freitas, Ana Maria Coimbra Gaspar, Andrea Domanico, Antonio Carlos de Castro Toledo Júnior, Carmen Regina Nery Silva, Cirley Maria de Oliveira Lobato, Fábio Marinho do Rego Barros, Fernando Lopes Gonçalves Júnior, Flávio da Silva Araújo,

Gerusa Maria Figueiredo, Gilberta Bensabath, João Eduardo Pereira, Katia Biscuola de Campos, Laura Alves de Souza, Liandro Lindner, Luana Melo Doroteu dos Reis, Luciana Teodoro de Rezende Lara, Luiz Antonio Rodrigues de Freitas, Naiara Paola, Macedo Velásquez Thomazoni, Raymundo Paraná, Ferreira Filho, Regina Célia Moreira, Roberto Focaccia, Sirlene de Fátima Pereira.

Produção editorial

Capa: Fred Lobo

Projeto Gráfico: Fabiano Camilo e Fred Lobo

Diagramação: Fred Lobo

Agradecimentos:

José Nilton Neris Gomes

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.

Hepatites virais : o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.

60 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)

ISBN 978-85-334-1461-7

1. Hepatite viral. 2. Diagnóstico. 3. Tratamento. I. Título. II. Série.

NLM WC 536

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2008/0055

Títulos para indexação:

Em inglês: *Viral Hepatitis: Brazil is aware*

Em espanhol: *Hepatitis Viral: el Brasil está atento*

APRESENTAÇÃO	5
INTRODUÇÃO	7
EPIDEMIOLOGIA	7
ATENDIMENTO DAS HEPATITES VIRAIS NO SUS	10
VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA (VE)	11
Suspeita clínica/bioquímica	11
Suspeito com marcador sorológico reagente	12
DIAGNÓSTICO CLÍNICO	13
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	14
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	14
Exames sorológicos	15
Exames de biologia molecular	19
Fluxogramas laboratoriais das hepatites virais	20
TRATAMENTO	23
Hepatite aguda	23
Hepatite crônica	24
Hepatite B	25
Hepatite C	25
Retratamento para hepatite C	26
CO-INFECÇÃO COM O HIV	27
PREVENÇÃO	28
IMUNIZAÇÃO	29
Vacina contra hepatite A	29
Vacina contra hepatite B	30
Imunoglobulina Humana anti-hepatite tipo B	32
CONDUTAS PÓS-EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL	33
Hepatite B	33
Hepatite C	34
CONDUTAS PÓS-VIOLÊNCIA SEXUAL	34
REFERÊNCIAS	36
ANEXO – PORTARIA Nº 34, DE 28 DE SETEMBRO DE 2007	42

APRESENTAÇÃO

AO IDENTIFICAR AS HEPATITES VIRAIS como importante questão de saúde pública, que exige mobilização, capacitação e constante troca de informações entre os gestores, profissionais de saúde e sociedades, o Ministério da Saúde utiliza diversas formas para multiplicar as informações e padronizar os procedimentos a respeito do tema. Um desses exemplos é a elaboração desta cartilha, “Hepatites Virais – O Brasil está atento”, que em sua terceira edição visa atualizar de forma prática e concisa os avanços no diagnóstico e tratamento destas infecções.

Com esse intuito, a Secretaria de Vigilância em Saúde, por intermédio do Programa Nacional de Hepatites Virais, dá continuidade ao processo de constante atualização, discussão, revisão e permanente aprimoramento das suas metas, em sintonia com os objetivos do Sistema Único de Saúde.

A elaboração deste material contou com a contribuição de diversos profissionais, que cotidianamente enfrentam os problemas relativos às hepatites virais, com contínuo esforço pela superação, e estruturação dos serviços de saúde para atender tão complexa e crescente demanda.

Destaca-se nesta terceira edição a atualização do manejo clínico e terapêutico da hepatite C, em consonância com os avanços científicos baseados em evidências, aspectos de custo-efetividade em nosso país

É na busca constante de alternativas para esse enfrentamento que as respostas surgem, não prontas, mas consolidadas no esforço conjunto de todos os atores envolvidos, elementos vitais nesse processo.

Dra. Gerusa Maria Figueiredo

Coordenadora do Programa Nacional de Hepatites Virais

INTRODUÇÃO

As hepatites virais são um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. No momento, o Ministério da Saúde (MS) em convênio com a Universidade de Pernambuco e a Organização Panamericana de Saúde vem conduzindo junto a pesquisadores de Universidades Federais, Estaduais e de Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde inquérito nacional de base populacional nas capitais brasileiras, que irá fornecer a real dimensão sobre a prevalência dessa infecção, por macroregional. Resultados preliminares da região Nordeste, Centro-Oeste e Distrito Federal têm mostrado, endemicidade moderada de hepatite A através da prevalência variando entre 32 a 38% em menores de 10 anos; endemicidade moderada, observada através da prevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite C, anti-HCV, entre 0,9 a 1,9%; e baixa endemicidade de portadores crônicos do vírus da hepatite B, HBV, entre 0,11 a 0,74%.

As equipes de atenção básica têm papel relevante no diagnóstico e no acompanhamento das pessoas portadoras – sintomáticas ou não – de hepatites. Para que possam exercer esse papel, é necessário que as equipes estejam aptas a identificar casos suspeitos, solicitar exames laboratoriais adequados e realizar encaminhamentos a serviços de referência dos casos indicados.

EPIDEMIOLOGIA

As hepatites virais são doenças provocadas por diferentes agentes etiológicos, com tropismo primário pelo tecido hepático, que apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes, porém com importantes particularidades.

A distribuição das hepatites virais é universal, sendo que a magnitude dos diferentes tipos varia de região para região. No Brasil, também há grande variação regional na prevalência de cada hepatite.

As hepatites virais têm grande importância pelo número de indivíduos atingidos e pela possibilidade de complicações das formas agudas e de médio e longo prazo quando da cronicização.

A principal via de contágio do vírus da hepatite A é a fecal-oral, por contato inter-humano ou por meio de água e alimentos contaminados. Contribui para a transmissão a estabilidade do vírus da hepatite A (HAV) no meio ambiente e a grande quantidade de vírus presente nas fezes dos indivíduos infectados. A transmissão parenteral é rara, mas pode

ocorrer se o doador estiver na fase de viremia do período de incubação. A disseminação está relacionada com a infra-estrutura de saneamento básico e a aspectos ligados às condições de higiene praticadas. Em regiões menos desenvolvidas, as pessoas são expostas ao HAV em idades mais precoces, apresentando formas subclínicas ou anictéricas, que ocorrem, mais freqüentemente, em crianças em idade pré-escolar. Na maioria dos casos, a doença é autolimitada e de caráter benigno, sendo que a insuficiência hepática aguda grave ocorre em menos de 1% dos casos. Este percentual é maior em pacientes acima dos 65 anos. Via de regra, os pacientes mais velhos apresentam doença sintomática e de resolução mais lenta. Pessoas que já tiveram hepatite A apresentam imunidade para tal doença, mas permanecem susceptíveis às outras hepatites virais.

A transmissão do vírus da hepatite B (HBV) se faz por via parenteral, e, sobretudo, pela via sexual, sendo considerada uma doença sexualmente transmissível. Dessa forma, a hepatite B pode ser transmitida por solução de continuidade (pele e mucosa), relações sexuais desprotegidas e por via parenteral (compartilhamento de agulhas e seringas, tatuagens, piercings, procedimentos odontológicos ou cirúrgicos, etc). Outros líquidos orgânicos, como sêmen, secreção vaginal e leite materno, também podem conter o vírus e constituir-se fonte de infecção. A transmissão vertical (de mãe para filho) também é causa freqüente de disseminação do HBV em regiões de alta endemicidade. De maneira semelhante às outras hepatites, as infecções causadas pelo HBV são habitualmente anictéricas. Apenas 30% dos indivíduos apresentam a forma ictérica da doença, reconhecida clinicamente. A cronificação da doença – persistência do vírus por mais de seis meses – ocorre em aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos adultos infectados. Caso a infecção ocorra por transmissão vertical, o risco de cronificação dos recém-nascidos de gestantes com evidências de replicação viral (HBeAg reagente e/ou HBV DNA $> 10^4$) é de cerca de 70% a 90%, e entre 10% a 40% nos casos sem evidências de replicação do vírus. Cerca de 70% a 90% das infecções ocorridas em menores de 5 anos cronificam, e 20% a 25% dos casos crônicos com evidências de replicação viral evoluem para doença hepática avançada (cirrose e hepatocarcinoma). Uma particularidade desta infecção viral crônica é a possibilidade de evolução para câncer hepático, independentemente da ocorrência de cirrose, fato considerado pré-requisito nos casos de surgimento de carcinoma hepatocelular nas demais infecções virais crônicas, como a hepatite C.

O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado por Choo e colaboradores em 1989 nos Estados Unidos. O HCV é o principal agente etiológico da hepatite crônica anteriormente denominada hepatite Não-A-Não-B. Sua transmissão ocorre principalmente por via parenteral. É importante ressaltar que, em percentual significativo de casos, não é pos-

sível 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 injetáveis (cocaína, anabolizantes e complexos vitamínicos), inaláveis (cocaína) ou pipadas (crack) que compartilham os equipamentos de uso, pessoas com tatuagem, piercings ou que apresentem outras formas de exposição percutânea (p. exs. consultórios odontológicos, podólogos, manicures, etc., que não obedecem às normas de biossegurança). A transmissão sexual é pouco frequente – menos de 1% 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 HIV – constitui-se um importante facilitador dessa transmissão. A transmissão 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. A cronificação ocorre em 70% a 85% dos casos, sendo que, em média, um quarto a um terço destes pode evoluir para formas histológicas graves ou cirrose no período de 20 anos, caso não haja intervenção terapêutica. O restante evolui de forma mais lenta e talvez nunca desenvolva hepatopatia grave. É importante destacar que a infecção pelo HCV já é a maior responsável por cirrose e transplante hepático no Mundo Ocidental.

A hepatite D é causada pelo vírus da hepatite delta (HDV), podendo apresentar-se como infecção assintomática, sintomática ou como formas graves. O HDV é um vírus defectivo, satélite do HBV, que precisa do HBsAg para realizar sua replicação. A infecção delta crônica é a principal causa de cirrose hepática em crianças e adultos jovens em áreas endêmicas da Itália, Inglaterra e na região amazônica do Brasil. Devido a sua dependência funcional em relação ao vírus da hepatite B, o vírus delta tem mecanismos de transmissão idênticos aos do HBV. Os portadores crônicos inativos do vírus B são reservatórios importantes para a disseminação do vírus da hepatite delta em áreas de alta endemicidade de infecção pelo HBV.

O vírus da hepatite E (HEV) é de transmissão fecal-oral. Esta via de transmissão favorece a disseminação da infecção nos países em desenvolvimento, onde a contaminação dos reservatórios de água mantém a cadeia de transmissão da doença. A transmissão interpessoal não é comum. Em alguns casos, os fatores de risco não puderam ser identificados. A doença é autolimitada e pode apresentar formas clínicas graves, principalmente em gestantes. Essa forma de hepatite viral é mais comum em países na Ásia e África, principalmente na Índia.

A vigilância epidemiológica das hepatites virais no Brasil utiliza o sistema universal, baseado na notificação e investigação epidemiológica dos casos suspeitos, dos casos confirmados e dos surtos de hepatites virais, por meio do Sistema Nacional de Notificação de Agravos (Sinan).

ATENDIMENTO DAS HEPATITES VIRAIS NO SUS

A rede de assistência às hepatites virais no SUS está dividida em três níveis: atenção básica, média complexidade e alta complexidade. De acordo com a orientação da NOAS-SUS 01/2002, o planejamento regional da atenção deve ser feito de modo integrado, para que os serviços não fiquem restritos ao âmbito municipal, garantindo o acesso do paciente aos recursos necessários para resolução de seu problema.

A rede de serviços é formada pelos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), pelas Unidades Básicas de Saúde, pelas Unidades de Saúde da Família (USF) e pelos serviços da média e alta complexidade, conforme definido no Quadro 1.

Quadro 1. Competências nos níveis de atendimento das hepatites virais no SUS

Nível	Unidades	Competências
Atenção Básica	Atenção Básica – Centro de Testagem e Aconselhamento, Unidade Básica de Saúde, Programa Saúde da Família	<ul style="list-style-type: none"> - Promoção à saúde - Prevenção - Triagem sorológica - Acompanhamento de pacientes
Serviço de Média Complexidade	Assistência Ambulatorial e Hospitalar de Média Complexidade	<ul style="list-style-type: none"> - Exames confirmatórios - Biópsia hepática (local ou referenciada) - Definição da necessidade de tratamento - Tratamento e manejo clínico de pacientes
Serviço de Alta Complexidade	Assistência Ambulatorial e Hospitalar de Alta Complexidade	<ul style="list-style-type: none"> - Todas as atividades descritas para o nível II para a população da sua área de abrangência. - Protocolos de pesquisa* - Acompanhamento de pacientes em situações especiais, como casos em falha terapêutica

*A realização de pesquisa não é uma condição para que um serviço seja categorizado neste nível, mas dada as exigências para atuar nesta área, como a obrigatoriedade de existir conselho de ética em pesquisa articulado ao CONEP, geralmente são nos hospitais universitários e alguns ligados às Secretarias Estaduais de Saúde onde estas pesquisas são realizadas.

Essas competências podem ser adaptadas às realidades regionais em função da organização dos serviços na área.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA (VE)

As hepatites virais são doenças de notificação compulsória, e o ato de notificar deve ser entendido como apenas uma ação no processo de Vigilância. O rastreamento da fonte de infecção relacionada a cada caso é primordial na implantação de medidas de prevenção e controle adequadas. Em termos coletivos, a vigilância permite acompanhar a tendência da doença e avaliar as medidas de prevenção que estão sendo executadas. A realização de busca ativa auxilia na identificação de novos casos, principalmente entre os comunicantes.

A sistematização dos critérios de caso suspeito está definida a seguir:

Suspeita clínica/bioquímica

Sintomático icterício:

- Indivíduo que desenvolveu icterícia (recente ou não), com ou sem sintomas como febre, mal estar, náuseas, vômitos, mialgia, colúria e hipocolia fecal.
- Indivíduo que desenvolveu icterícia e evoluiu para óbito, sem outro diagnóstico etiológico confirmado.

Sintomático anictérico:

- Indivíduo sem icterícia, que apresente um ou mais sintomas como febre, mal estar, náusea, vômitos, mialgia e na investigação laboratorial apresente valor aumentado das aminotransferases.

Assintomático:

- Indivíduo exposto a uma fonte de infecção bem documentada (na hemodiálise, em acidente ocupacional com exposição percutânea ou de mucosas, por transfusão de sangue ou hemoderivados, procedimentos cirúrgicos/odontológicos/colocação de piercings/tatuagem com material não esterilizado, por uso de drogas com compartilhamento de instrumentos).
- Comunicante de caso confirmado de hepatite, independentemente da forma clínica e evolutiva do caso índice.
- Indivíduo com alteração de aminotransferases no soro igual ou três vezes maior que o valor máximo normal dessas enzimas, segundo o método utilizado.

Suspeito com marcador sorológico reagente

Doador de sangue:

- Indivíduo assintomático doador de sangue, com um ou mais marcadores reagentes de hepatite B e C.

Indivíduo assintomático com marcador reagente para hepatite viral A, B, C, D ou E:

A história pregressa detalhada do paciente com suspeita de hepatite pode auxiliar bastante na orientação do diagnóstico etiológico. É importante avaliar o passado de história de hepatite ou icterícia aguda, uso de drogas com compartilhamento de materiais, drogas injetáveis (cocaína, anabolizantes e complexos vitamínicos), inaláveis (cocaína) ou pipadas (crack), prática sexual sem preservativo e transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1993. Ao exame físico, deve-se pesquisar a presença de lesões sugestivas de uso de drogas, tatuagens e piercings. As condições de saneamento básico e o local de residência/procedência também devem ser pesquisados.

Devido à alta circulação do vírus da hepatite A em nosso meio, em crianças, adolescentes e adultos jovens a hepatite A deve ser a primeira a ser pesquisada em casos de suspeita de hepatite aguda nessa faixa etária, salvo se o paciente apresente algum vínculo epidemiológico ou risco específico para outro tipo de hepatite.

As hepatites B e C devem ser pesquisadas:

- antes da A se o indivíduo apresentar imunidade adquirida para hepatite A;
- se o indivíduo for encaminhado por algum serviço de triagem com sorologia reagente para hepatite B ou C (p. ex. banco de sangue ou Centro de Testagem e Aconselhamento);
- se o indivíduo foi exposto a uma fonte de infecção documentada (p. ex. profissional da área da saúde).

Considerando a sobreposição das vias de infecção das hepatites B e C, elas sempre devem ser pesquisadas em conjunto. Apesar do risco de transmissão por via sexual da hepatite C ser bem menor do que o de hepatite B, pessoas com múltiplos parceiros ou portadores de DST ou pessoas com prática sexual de risco acrescido apresentam maior chance de infecção por esse vírus. Considerando a alta prevalência de hepatite delta na região amazônica, pacientes portadores crônicos de hepatite B, procedentes ou residentes dessa região, devem realizar sorologia para hepatite delta (anti-delta total).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os quadros clínicos agudos das hepatites virais são muito diversificados, variando desde formas subclínicas ou oligossintomáticas até formas de insuficiência hepática aguda grave. A maioria dos casos cursa com predominância de fadiga, anorexia, náuseas, mal-estar geral e adinamia. Nos pacientes sintomáticos, o período de doença aguda pode se caracterizar pela presença de colúria, hipocolia fecal e icterícia. 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 prodromico. 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.

A hepatite crônica é assintomática ou oligossintomática na grande maioria dos casos. De modo geral, as manifestações clínicas aparecem apenas em fases adiantadas de acometimento hepático. Muitas vezes o diagnóstico é feito ao acaso, a partir de alterações esporádicas de exames de avaliação de rotina ou da triagem em bancos de sangue.

Não existem manifestações clínicas ou padrões de evolução patognomônicos dos diferentes agentes. O diagnóstico etiológico só é possível por meio de exames sorológicos e/ou de biologia molecular.

Quadro 2. Período de incubação e formas clínicas das hepatites virais

Agente etiológico	Período de incubação	Forma icterícia	Cronificação
HAV	15 a 45 dias	5% a 10% em menores de 6 anos 70% a 80% nos adultos	Não existem relatos de formas crônicas
HBV	30 a 180 dias	30%	90% em recém-nascidos 5% a 10% após 5 anos
HCV	15 a 150 dias	Cerca de 20%	70 a 85%
HDV	É semelhante ao da hepatite B, porém menor na superinfecção: 14 a 56 dias	Variável	Variável
HEV	15 a 60 dias (média de 42 dias)	Variável	Não existem relatos de formas crônicas

Quadro 3. Janela imunológica* das hepatites B e C

	Janela imunológica (testes sorológicos)	Janela imunológica* (testes de biologia molecular)
HBV	30 a 60 dias	25 dias**
HCV	33 a 129 dias (ELISA 2ª geração) 49 a 70 dias (ELISA 3ª geração)	22 dias**

*O conceito de janela imunológica, que é o período compreendido entre a exposição a uma fonte de infecção e o aparecimento de um marcador sorológico, a rigor, não é a denominação correta quando o exame é de biologia molecular. Entretanto, pela falta de uma nova nomenclatura, e como é um período que corresponde à não detecção do vírus ou antígeno ou anticorpo através dos métodos diagnósticos sanguíneos hoje disponíveis, optou-se por manter esta nomenclatura.

** Kessler (2005)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As hepatites se confundem na maioria das vezes com outras doenças que também apresentam manifestações clínicas semelhantes, sejam elas infecciosas ou não. Algumas doenças que devem ser lembradas no diagnóstico diferencial das hepatites virais estão listadas no Quadro 4.

Quadro 4. Diagnóstico diferencial das hepatites virais

Esteatose hepática não alcoólica	Herpes simples
Brucelose	Leptospirose
Colelitíase/colecistite	Mononucleose
Colangite esclerosante	Rickettsiose
Colestase reacional	Sífilis secundária
Dengue	Toxoplasmose
Febre amarela	
Hepatite por substâncias tóxicas (álcool, solventes químicos, etc.)	
Doenças granulomatosas do fígado	
Neoplasia (primária ou metastática) do fígado	

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os testes de função hepática, especialmente os níveis séricos da ALT/TGP e AST/TGO, apesar de serem indicadores sensíveis do dano do parênquima hepático, não são específicos para hepatites.

Os exames específicos para o diagnóstico do tipo de infecção são os sorológicos e os de biologia molecular.

Exames sorológicos

Hepatite A: Interpretação dos resultados sorológicos*

Anti-HAV Total	Anti-HAV IgM	Interpretação
(+)	(+)	Infecção recente pelo vírus da hepatite A
(+)	(-)	Infecção passada pelo vírus da hepatite A
(-)	(-)	Ausência de contacto com o vírus da hepatite A, não imune

*Ver Figura 1 (pág. 20) – Fluxograma diagnóstico para hepatite A

Hepatite B aguda: Interpretação dos marcadores sorológicos

Marcador	Significado
HBsAg	É o primeiro marcador que aparece no curso da infecção pelo HBV. Na hepatite aguda, ele declina a níveis indetectáveis em até 24 semanas.
Anti-HBc IgM	É marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após a infecção.
Anti-HBc Total	É marcador presente nas infecções agudas pela presença de IgM e crônicas pela presença de IgG. Representa contato prévio com o vírus.
HBeAg	É marcador de replicação viral. Sua positividade indica alta infecciosidade.
Anti-HBe	Surge após o desaparecimento do HBeAg, indica o fim da fase replicativa.
Anti-HBs	É o único anticorpo que confere imunidade ao HBV. Está presente no soro após o desaparecimento do HBsAg, sendo indicador de cura e imunidade. Está presente isoladamente em pessoas vacinadas.

Hepatite B crônica: Interpretação dos marcadores sorológicos

Marcador	Significado
HBsAg	Sua presença por mais de 24 semanas é indicativa de hepatite crônica.
HBeAg	Na infecção crônica está presente enquanto ocorrer alta replicação viral.
Anti-HBe	Sua presença sugere redução ou ausência de replicação viral, exceto nas cepas com mutação pré-core (não produtoras da proteína “e”).

Hepatite B: Interpretação dos resultados sorológicos*

Interpretação	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG**	Anti-HBe	Anti-HBs
Susceptível	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Incubação	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Fase aguda	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Fase aguda final ou hepatite crônica	(+) (+) (+)	(+) (-) (-)	(-) (-) (-)	(+) (+) (+)	(-) (+) (-)	(-) (-) (-)
Início fase convalescente	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
Imunidade, infecção passada recente	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Imunidade, infecção passada	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)
Imunidade, infecção passada	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)***
Imunidade, resposta vacinal	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

*Perfis sorológicos atípicos podem ser encontrados no curso da infecção pelo HBV, tais circunstâncias necessitam da avaliação de um especialista (hepatologista ou infectologista).

**Devido à indisponibilidade comercial deste marcador, utiliza-se o anti-HBc total como teste de triagem.

***Com o passar do tempo, o anti-HBs pode estar em níveis indetectáveis pelos testes sorológicos.

Hepatite C: Interpretação do marcador sorológico

Marcador	Significado
Anti-HCV	Indica contato prévio com o vírus da hepatite C, entretanto não define se infecção aguda, ou progressa e curada espontaneamente, ou se houve cronificação da doença.

Hepatite Delta: Interpretação dos marcadores sorológicos

Marcador	Interpretação
HDVAg	Existe controvérsia sobre a utilidade deste marcador na detecção de hepatite delta. Segundo alguns autores, a antigenemia permite o diagnóstico em amostras de soro obtidas durante a primeira semana da doença. Para outros, o HDVAg é marcador inconstantemente detectado no soro, especialmente na superinfecção.
Anti-delta IgM	Estes anticorpos aparecem com os sintomas agudos da doença e, quando disponíveis, servem para o diagnóstico; além disso, são úteis para monitorar os pacientes submetidos a terapia com interferon, uma vez que eles desaparecem quando a doença é resolvida. Constituem os marcadores mais estáveis e são detectados antes do anti-delta IgG. Existe forte correlação entre o anti-delta IgM, a presença de HDV-RNA no soro e de HDVAg no núcleo dos hepatócitos.
Anti-delta IgG	Este anticorpo é marcador de infecção passada e imunidade, que aparece no soro em torno de 12 semanas. É um anticorpo instável.

Hepatite Delta: Interpretação dos resultados sorológicos

Interpretação	HBsAg	Anti-HBc IgM	HDVAg	Anti-delta IgM	Anti-delta IgG
Co-infecção* ou super-infecção** recente	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
Co-infecção recente	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
Superinfecção recente	(+) (+)	(-) (-)	(+) (-)	(+) (+)	(-) (-)
Superinfecção antiga	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
Imunidade	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

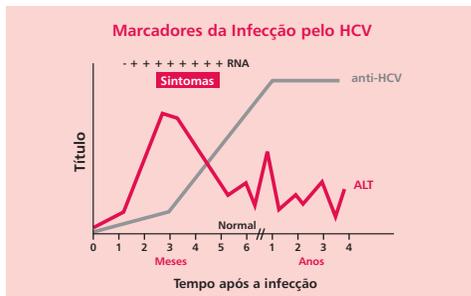
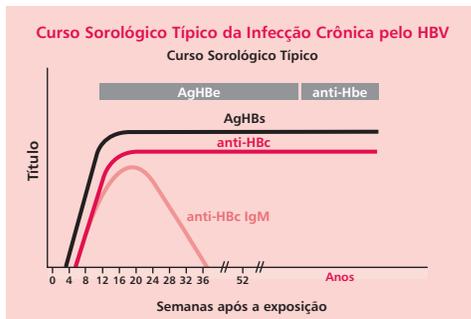
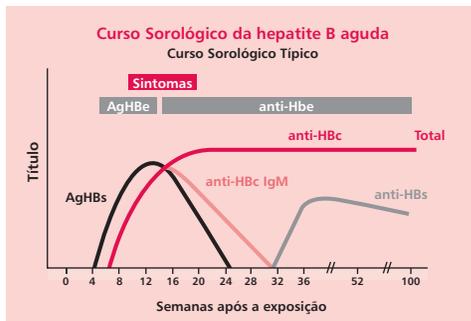
*Co-infecção: Infecção aguda simultânea pelos vírus B e delta da hepatite.

**Superinfecção: Infecção pelo vírus delta da hepatite em paciente portador crônico do vírus B da hepatite.

Interpretação dos marcadores sorológicos de hepatite E

Anti-HEV Total	Anti-HEV IgM	Interpretação
(+)/(+)	(+)	Infecção recente pelo vírus da hepatite E
(+)	(-)	Exposição prévia pelo vírus da hepatite E
(-)	(-)	Nunca teve contato com o vírus da hepatite E

Sintomas



Exames de biologia molecular

Os testes de biologia molecular são utilizados para detectar a presença do ácido nucléico do vírus (DNA para o vírus da hepatite B e RNA para os demais vírus da hepatite). Os testes podem ser qualitativos (indicam a presença ou ausência do vírus na amostra pesquisada), quantitativos (indicam a carga viral presente na amostra) ou de genotipagem (indicam o genótipo do vírus).

Para realização dos testes de biologia molecular, existem várias técnicas (Polimerase Chain Reaction ou PCR, hibridização, branched-DNA ou b-DNA, seqüenciamento, Transcription-Mediated Amplification ou TMA). A definição da técnica a ser utilizada depende da informação clínica que se quer obter – presença ou ausência do vírus, replicação viral, genótipo do vírus, pesquisa de mutações no genoma viral, etc.

Na prática, os testes de biologia molecular são utilizados para:

a) Hepatite B:

- suspeita de cepas com mutações pré-core do HBV, mediante pressão imunológica;
- suspeita de cepas com mutações YMDD, no curso da terapia antiviral;
- monitoramento terapêutico.

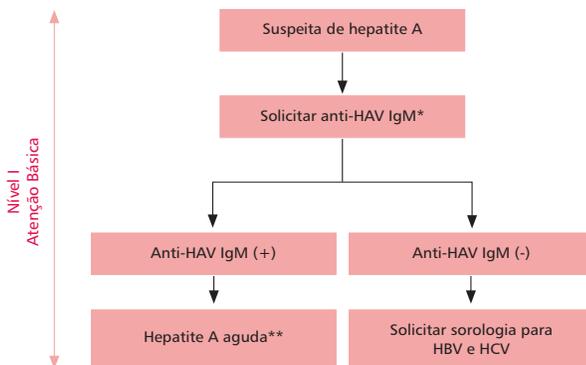
b) Hepatite C:

- Diagnóstico:
 - inicial;
 - de acidente ocupacional;
 - de transmissão vertical do vírus C;
 - em imunossuprimidos.
- Tratamento:
 - monitoramento terapêutico (exame qualitativo e quantitativo);
 - avaliação de resposta virológica sustentada da hepatite crônica pelo vírus C, após seis meses do final do tratamento;

Fluxogramas laboratoriais das hepatites virais

As Figuras de 1 a 4 apresentam os fluxogramas para diagnóstico sorológico da hepatite A, B e C.

Figura 1. Fluxograma diagnóstico para hepatite A



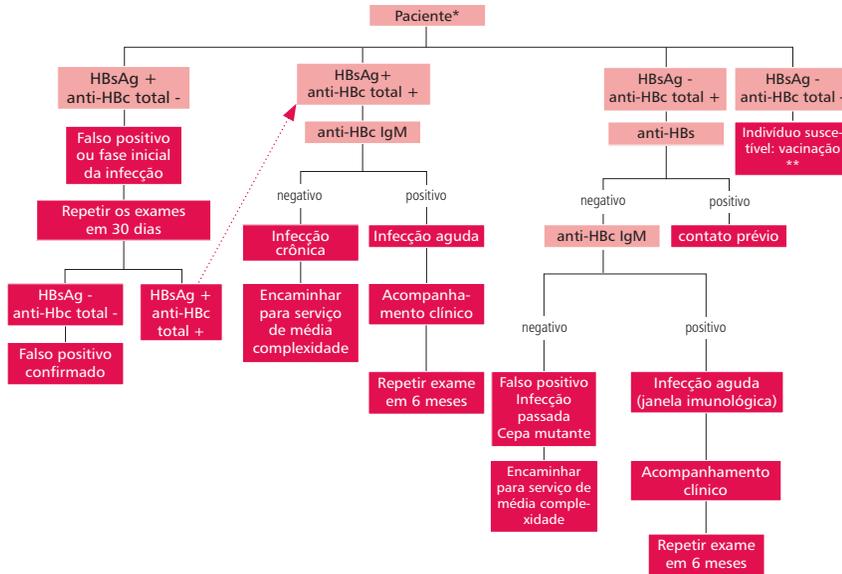
*Iniciar a investigação pela sorologia para hepatite A em crianças, adolescentes e adultos jovens, salvo se já existe o diagnóstico prévio de hepatite A, se há vínculo epidemiológico com outras hepatites ou se existe história de fatores de risco específicos para outras hepatites.

**O acompanhamento clínico de pacientes com hepatite aguda deve compreender consultas médicas quinzenais no primeiro mês e consultas mensais até a resolução do quadro (ver p. 15). Estes intervalos podem e devem ser reduzidos caso o profissional julgue necessário um acompanhamento mais intenso em função das alterações clínicas e laboratoriais. Do ponto de vista laboratorial, deve-se dosar aminotransferases, bilirrubinas, albumina e tempo de protrombina a cada consulta médica. Em todas as consultas deve-se checar a presença de critérios de gravidade. Caso apresente algum critério de gravidade, encaminhar com urgência para Nível III (Centro de referência), pois o paciente pode estar evoluindo para a insuficiência hepática aguda grave, anteriormente chamada de hepatite fulminante.

Os aspectos clínicos que indicam gravidade são: vômitos repetidos, febre prolongada, hálito hepático, hemorragias espontâneas e sinais de encefalopatia hepática (sonolência e/ou agitação psicomotora, asterixis¹ – “flapping”, torpor e coma). Laboratorialmente pode-se avaliar a gravidade pela queda do tempo de protrombina (TP) ou tempo de atividade de protrombina – TP > 4 segundos em relação ao controle ou INR > 1.5 – que não responde ao uso de vitamina K por via parenteral.

¹ O asterixis ou tremor flapping é um transtorno motor caracterizado por um tremor grosseiro, como um “bater de asas”, produzido por movimentos sucessivos das extremidades. É especialmente visível nas extremidades superiores, e particularmente nas mãos.

Figura 2. Fluxograma de investigação laboratorial da hepatite B



*O acompanhamento clínico de pacientes com hepatite aguda, independentemente dos resultados de exames laboratoriais estarem ou não disponíveis, deve compreender consultas médicas quinzenais no primeiro mês e consultas mensais até a resolução do quadro – estes intervalos podem e devem ser reduzidos caso o profissional julgue necessário um acompanhamento mais intenso em função das alterações clínicas e laboratoriais. Do ponto de vista laboratorial, deve-se dosar aminotransferases, bilirrubinas, albumina e tempo de protrombina a cada consulta médica. Em todas as visitas deve-se checar a presença de critérios de gravidade. Caso presente algum critério de gravidade, encaminhar com urgência para Nível III (Centro de referência). Os aspectos clínicos que indicam gravidade são: vômitos repetidos, febre prolongada, hálito hepático, hemorragias espontâneas e sinais de encefalopatia hepática (sonolência e/ou agitação psicomotora, asterixis – “flapping”, torpor e coma). Laboratorialmente pode-se avaliar a gravidade pela queda do tempo de protrombina (TP > 4 segundos em relação ao controle ou INR > 1.5, que não responde ao uso de vitamina K por via parenteral). De modo geral, o quadro clínico de uma hepatite B benigna se resolve em um período inferior a 3 meses. Pacientes que persistem com evidências de replicação viral após o terceiro mês tem maior probabilidade de desenvolverem formas crônicas de hepatite B.

**As indicações de vacinação contra hepatite B deverão contemplar as normas do Programa Nacional de Imunizações, contidas na seção sobre imunizações deste Manual.

Figura 3. Fluxograma de investigação laboratorial da hepatite C

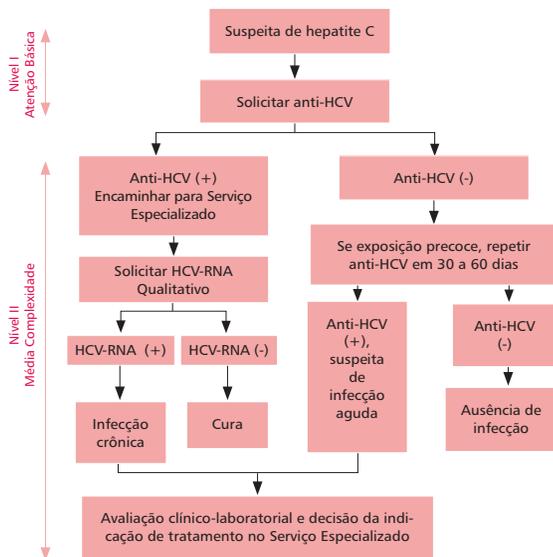
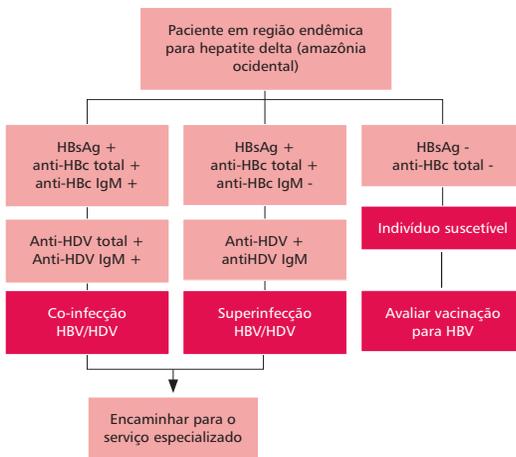


Figura 4. Fluxograma de investigação laboratorial de hepatite Delta



TRATAMENTO

Hepatite Aguda

O prognóstico das hepatites agudas A e E é muito bom e a evolução resulta em recuperação completa em quase todos os casos.

No curso de hepatites virais agudas, o uso de medicações sintomáticas para vômitos e febre deve ser realizado quando pertinente. Entretanto, faz-se necessária a máxima atenção quanto às medicações utilizadas, já que se deve evitar o emprego de drogas que tenham potencial hepatotóxico, como o paracetamol. Em casos de absoluta contra-indicação de outros analgésicos e/ou anti-térmicos, a dose máxima recomendada de paracetamol é de 4 gramas ao dia. O repouso é medida imposta pela própria condição do paciente. A sua duração e intensidade, se absoluto ou não, são questões muito discutidas. Como norma geral, recomenda-se repouso relativo até a normalização das aminotransferases, liberando-se progressivamente o paciente para atividades físicas. Dieta pobre em gordura e rica em carboidratos é de uso popular; porém seu maior benefício é ser mais agradável para o paciente anorético. De forma prática, deve ser recomendado que o próprio paciente defina sua dieta de acordo com seu apetite e aceitação alimentar. A única restrição está relacionada à ingestão de álcool, que deve ser suspensão por seis meses. As drogas consideradas “hepatoprotetoras”, associadas ou não a complexos vitamínicos, não têm nenhum valor terapêutico. A administração de vitamina K durante um a três dias pode ser recomendada nos casos de queda da atividade de protrombina devido à absorção intestinal inadequada dessa vitamina. A administração de corticosteróide é totalmente contra-indicada.

No acompanhamento de quadros agudos de hepatites virais, as duas primeiras consultas terão um intervalo de duas semanas para acompanhamento clínico, independentemente de resultado de exames. As consultas subsequentes devem ser realizadas em intervalos de quatro semanas, acompanhadas de seguimento laboratorial com dosagem de aminotransferases, tempo de protrombina, bilirrubinas e albumina com o mesmo intervalo, até a detecção de duas dosagens normais com intervalo de quatro semanas. No início do acompanhamento, realiza-se adicionalmente a dosagem de gama-GT, fosfatase alcalina e proteínas totais e frações. Esses testes são repetidos a cada quatro semanas, ou em intervalos menores de acordo com o quadro clínico do paciente. O critério de alta inclui:

- remissão dos sintomas, podendo persistir discreta adinamia e sintomas digestivos vagos;
- normalização das bilirrubinas;
- normalização do tempo de protrombina;
- normalização das aminotransferases, com pelo menos duas dosagens normais com intervalo de quatro semanas, devido à possibilidade de recrudescência.

A hepatite C aguda, particularmente, necessita de avaliação para indicação ou não de tratamento. Conforme descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral C, contido na Portaria nº 34/SVS/MS de 28 de setembro de 2007 (BRASIL, 2007), os critérios para indicação de tratamento da Hepatite C Aguda, incluem:

- soroconversão anti-HCV documentada, em paciente com quadro clínico de hepatite aguda (paciente que no início dos sintomas apresenta anti-HCV negativo e que converte para anti-HCV positivo na segunda dosagem – realizada com intervalo de 90 dias);
- 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).

Hepatite Crônica

É importante que no nível de atenção básica o atendimento seja, desde o início, voltado para ações simples que reduzam a chance de progressão para cirrose ou câncer de fígado, modificando ou desacelerando a história natural da doença. Nesse sentido, a orientação para o não-consumo de bebidas alcoólicas, prevenção da co-infecção com HIV, controle de distúrbios metabólicos, como hiperlipidemia, obesidade e diabetes, são essenciais. Cabe diagnóstico precoce, adequado encaminhamento para nível de média ou alta complexidade, de acordo com a necessidade, e orientação para evitar a transmissão domiciliar – não compartilhamento de utensílios e objetos de higiene contaminados com sangue (escova de dente, barbeadores).

Uma parcela dos casos de hepatite crônica necessitará de tratamento, cuja indicação baseia-se no grau de acometimento hepático observado por exame anatomopatológico do tecido hepático obtido por biópsia. Pacientes com aminotransferases normais merecem ser avaliados com exames de biologia molecular, pois pode haver lesão hepática, mesmo sem alteração daquelas enzimas.

Hepatite B

O tratamento da hepatite B crônica está indicado nas seguintes situações:

- idade superior a 2 anos;
- HBsAg (+) por mais de seis meses;
- HBeAg (+) ou HBV-DNA > 10⁴ cópias/ml ou 1.900 UI/ml (fase de replicação);
- ALT/TGO > 2 vezes o limite superior da normalidade;
- ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 ou maior pela 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); ausência de contra-indicação ao tratamento.

As drogas indicadas, bem como as posologias, encontram-se contempladas no Quadro 5 e na Portaria nº 860/2002/SAS/MS (BRASIL, 2002), em vigência no momento.

Outros esquemas terapêuticos para o tratamento da hepatite B com análogos nucleotídeos/nucleosídeos como droga de primeira escolha ou resgate estão atualmente indicados para situações específicas e aguardam publicação de Portaria Ministerial.

Hepatite C

O tratamento da hepatite C crônica está indicado nas seguintes situações:

- ser portador do vírus da hepatite C (HCV) identificado por detecção por biologia molecular de ácido ribonucléico – teste qualitativo do HCV;
- ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 ou maior pela 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)¹;
- ter entre três² e 70 anos;
- ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ e de neutrófilos acima de 1.500/mm³.

¹ Pacientes com presença de fibrose leve (F1 pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) devem ser seguidos clínica e laboratorialmente e submetidos a nova biópsia a cada cinco anos.

² Pacientes pediátricos maiores de três e menores de 12 anos, em que se considere o tratamento para hepatite C, poderão receber interferon alfa convencional associado à Ribavirina.

Os pacientes poderão ser candidatos ao tratamento com interferon peguilado se estiverem enquadrados, além dos critérios gerais mencionados acima, nos seguintes critérios:

- ser portador do vírus da hepatite C do genótipo 1, utilizando-se técnicas de detecção por biologia molecular de ácido ribonucléico – teste qualitativo do HCV – e posterior caracterização genotípica;
- ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³.

Estas drogas e posologias encontram-se contempladas na Portaria n° 34/2007/SVS/MS (BRASIL, 2007) em vigência no momento (ver anexo).

Retratamento para Hepatite C

Pacientes recidivantes ou não respondedores ao interferon convencional associado ou não à ribavirina, independentemente do genótipo.

Como não há evidências científicas consistentes este Protocolo não recomenda o re-tratamento com interferon peguilado dos portadores vírus C previamente tratados com esta droga.

Quadro 5. Esquemas terapêuticos para hepatite B crônica

Situação	Droga	Dose	Via	Duração
Hepatite B crônica	IFNc ou	5 MUI/dia ou 10 MUI 3x/sem	SC	16 semanas
	LMV	100 mg UID	VO	48 semanas

IFNc - interferon convencional; LMV - lamivudina

Quadro 6. Esquemas terapêuticos para tratamento de hepatite C crônica*

Situação	Droga	Dose	Via	Duração
Hepatite C crônica (genótipo 1)	Peg + RBV	alfa 2a 180 µg/sem ou alfa 2b 1,5 µg/kg/sem	SC	48 semanas
		11-15 mg/kg/dia (800-1.200 mg em 2 tomadas)	VO	
Hepatite C crônica (genótipo 2 ou 3)	IFNc + RBV	3 MUI 3x/sem	SC	24 semanas
		11-15 mg/kg/dia (800-1.200 mg em 2 tomadas)	VO	

IFNc - interferon convencional; Peg - interferon peguilado; RBV - ribavirina

*Para a opção terapêutica de tratamento com interferon peguilado sem associação com Ribavirina, a dose recomendada do alfa 2b é de 1mcg/kg/sem, SC, por 48 semanas.

Quadro 7. Esquemas terapêuticos para retratamento de hepatite C crônica.

Situação	Druga	dose	via	Duração
Portadores do Genótipo 1 previamente tratados com interferon peguilado	Retratamento não recomendado			
Não-respondedores após tratamento com IFNc associado ou não à RBV, independente do genótipo	Interferon peguilado	Alfa 2a 180 µg/sem ou alfa 2b 1,5 µg/kg/sem	SC	48 semanas
	+ Ribavirina	11 a 15 mg/kg/dia (800 a 1200mg em duas tomadas)	VO	
Recidivantes ao esquema de interferon convencional associado ou não à RBV, independentemente do genótipo	Interferon peguilado	Alfa 2a 180 µg/sem ou alfa 2b 1,5 µg/kg/sem	SC	48 semanas
	+ Ribavirina	11 a 15 mg/kg/dia (800 a 1200mg em duas tomadas)	VO	

IFNc - interferon convencional; Peg - interferon peguilado; RBV - ribavirina

CO-INFECÇÃO COM O HIV

No Brasil, as taxas de prevalência da co-infecção HIV-HCV, obtidas de amostras provenientes de serviços de saúde, situam-se entre 9,2% e 54,7%, conforme distribuição geográfica e fatores de risco para sua aquisição. As maiores taxas de prevalência são observadas nos estudos que incluem usuários de drogas injetáveis em sua amostra, constituindo o fator de risco mais importante para aquisição de HCV.

As taxas de prevalência da co-infecção HIV HBV, obtidas em estudos brasileiros de amostras provenientes de serviços de saúde, situam-se entre 5,3% a 24,3%

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 pacientes, sendo hoje a maior causa de morte entre os infectados pelo HIV segundo alguns centros. Tem-se observado aumento da incidência de complicações crônicas decorrentes das hepatites virais nessa população, o que difere do observado com as outras doenças oportunistas. Isso se explica pelo aumento da sobrevivência dos infectados pelo HIV a partir da utilização dos anti-retrovirais. Tal fato propiciou tempo para que o HBV e o HCV desenvolvessem todo seu potencial letal entre os co-infectados. Não foram observadas interações significativas entre o HIV e o HAV. Apesar disso, pacientes portadores de

hepatite crônica B ou C, ou com acometimento hepático prévio, poderão apresentar quadros mais graves se adquirirem uma nova infecção pelo vírus da hepatite A. Nos pacientes co-infectados ocorre aceleração do acometimento hepático, observam-se piores taxas de resposta ao tratamento das hepatites e interações entre os medicamentos para o HIV e o HCV 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 (Nível III).

A Portaria nº 34/SVS/MS (BRASIL, 2007) dispõe sobre o tratamento de co-infectados com HIV-HCV (ver anexo). Poderão ser tratados os pacientes co-infectados 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 com presença de qualquer grau de fibrose (de F1 a F4), independentemente do genótipo. O esquema terapêutico recomendado é com interferon peguilado, associado ou não a ribavirina, por 48 (quarenta e oito) semanas, desde que seja documentada a presença de Resposta Viroológica Precoce (negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao nível pré-tratamento, na 12^a semana de tratamento. Recomenda-se que pacientes com 75 kg ou mais utilizem a dosagem de 1.200 mg (pela apresentação da ribavirina de 250 mg, usa-se na prática 1.250 mg) e menores que 75 kg, 1.000 mg, independente do genótipo. A dose de ribavirina nunca deve ser inferior a 11 mg por quilo ao iniciar o tratamento.

PREVENÇÃO

Ao lado do diagnóstico preciso e de tratamento eficaz, a necessidade de se ter um serviço que acolha adequadamente o usuário é parte integrante dos objetivos da saúde pública. A busca pela humanização dos serviços no Sistema Único de Saúde passa necessariamente pelo incremento de um sistema de aconselhamento que, não apenas instrua e informe, mas também ouça as necessidades e as dúvidas dos usuários que recorrem aos serviços.

Nesse sentido, a testagem das hepatites poderá ser estimulada por meio de ações educativas, quando serão informados os seus modos de transmissão, o que possibilitará às pessoas a percepção de sua exposição ao risco de infecção. As diversas formas de aquisição dos vírus, transfusão de sangue, compartilhamento de materiais perfurocor-

tantes (seringas e agulhas) e todas aquelas que, pela plausibilidade biológica, propiciam passagem de sangue de uma pessoa a outra, devem ser investigadas, bem como as praticas sexuais que podem ser uma forma de transmissão importante.

As medidas de prevenção devem ser informadas aos pacientes e aos comunicantes de forma a esclarecer as possíveis maneiras que ele pode ter se infectado, buscando contribuir para a diminuição da disseminação das hepatites virais.

IMUNIZAÇÃO

Vacina contra hepatite A

As vacinas contra hepatite A atualmente em uso e licenciadas no Brasil são preparadas a partir de culturas celulares em fibroblastos humanos e inativadas pela formalina. O conteúdo de antígenos de cada vacina é expresso em unidades ELISA (EL.U.) ou unidades (U), de acordo com o laboratório produtor.

A imunização contra a hepatite A é realizada a partir de 12 meses de idade, em duas doses, com intervalo de 6 (seis) meses entre elas.

Não há no momento a disponibilização dessa vacina no calendário básico de vacinação, sendo as indicações descritas a seguir.

A vacina de vírus inativado contra a hepatite A está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie), integrante do SUS, conforme Manual do CRIE, 3ª edição, do MS, 2006, para as seguintes situações:

1. hepatopatias crônicas de qualquer etiologia;
2. portadores crônicos do HBV e HCV;
3. coagulopatias;
4. crianças menores de 13 anos com HIV/Aids;
5. adultos com HIV/Aids que sejam portadores do HBV ou HCV;
6. doenças de depósito;
7. fibrose cística;
8. trissomias;
9. imunodepressão terapêutica ou por doença imunodepressora;
10. candidatos a transplante de órgão sólido, cadastrados em programas de transplantes;

11. transplantados de órgão sólido ou de medula óssea;
12. doadores de órgão sólido ou de medula óssea, cadastrados em programas de transplantes;
13. hemoglobinopatias.

As contra-indicações se restringem a história de reação anafilática a algum dos componentes da vacina e gravidez.

Eventos adversos pós-vacinação (EAPV) locais observados são a dor, eritema ou edema, que ocorrem entre 20% a 50% dos vacinados, sendo leves e transitórios. Os EAPV sistêmicos mais comumente observados são febre e fadiga e ocorrem em menos de 5% dos vacinados; sendo os casos de anafilaxia raros.

Vacina contra hepatite B

A vacina contra hepatite B está disponível nas salas de vacinação do SUS para faixas etárias específicas e para situações de maior vulnerabilidade, conforme descrito seguir.

1. Faixas etárias específicas

- Menores de um ano de idade, a partir do nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas após o parto;
- Crianças e adolescentes entre um e 19 anos de idade.

Em recém-nascidos, a primeira dose da vacina deve ser aplicada logo após o nascimento, nas primeiras 12 horas de vida, para evitar a transmissão vertical. Caso não tenha sido possível, iniciar o esquema, o mais precocemente possível, na unidade neonatal ou na primeira visita ao Posto de Saúde. A vacina contra hepatite B pode ser administrada em qualquer idade e simultaneamente com outras vacinas do calendário básico.

2. Para todas as faixas etárias

A vacina contra a hepatite B está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), conforme Manual do CRIE, 3ª edição, do MS, 2006, para as seguintes casos:

- vítimas de abuso sexual;
- vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB;

- comunicantes sexuais de portadores de HBV;
- profissionais de saúde;
- hepatopatias crônicas e portadores de hepatite C;
- doadores de sangue;
- transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea;
- doadores de órgãos sólidos ou de medula óssea;
- potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos;
- nefropatias crônicas/dialisados/síndrome nefrótica;
- convívio domiciliar contínuo com pessoas portadoras de HBV;
- asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- fibrose cística (mucoviscidose);
- doença de depósito;
- imunodeprimidos;
- populações indígenas;
- usuários de drogas injetáveis e inaláveis;
- pessoas reclusas (presídios, hospitais psiquiátricos,
- instituições de menores, forças armadas, etc);
- carcereiros de delegacias e penitenciárias;
- homens que fazem sexo com homens;
- profissionais do sexo;
- profissionais de saúde;
- coletadores de lixo hospitalar e domiciliar;
- bombeiros, policiais militares, policiais civis e policiais rodoviários;
- profissionais envolvidos em atividade de resgate.

A imunização contra a hepatite B é realizada em três doses, com intervalo de um mês entre a primeira e a segunda dose e de seis meses entre a primeira e a terceira dose (0, 1 e 6 meses). A vacina para hepatite B deve ser aplicada em deltóide. Deve-se evitar a aplicação na região glútea, por resultar em menor imunogenicidade. A dose da vacina, em micrograma ou mililitros, varia de acordo com o fabricante, devendo-se seguir as orientações da bula e as normas do Programa Nacional de Imunizações (PNI). A vacina, após administração do esquema completo, induz imunidade em 90% a 95% dos casos.

Algumas populações, como imunocomprometidos, portadores de insuficiência renal em programas de hemodiálise e alguns bebês prematuros, devem fazer uso de esquemas especiais, conforme Manual do CRIE, 3ª edição, MS, 2006 (BRASIL, 2006b).

Imunoglobulina Humana anti-hepatite tipo B

A imunoglobulina humana anti-hepatite tipo B (IGHAHB), disponível nos CRIE, deve ser administrada, usualmente em dose única, 0,5ml para recém-nascidos ou 0,06ml/kg de peso corporal, máximo de 5ml, para as demais idades. A IGHAB deve ser aplicada por via intramuscular, inclusive na região glútea. Quando administrada simultaneamente com a HB, a aplicação deve ser feita em grupo muscular diferente.

É indicada para pessoas não vacinadas, após exposição ao vírus da hepatite B, nas seguintes situações:

1. prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B;
2. vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por HBV, sem vacinação para hepatite B;
3. comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B;
4. vítimas de abuso sexual;
5. imunodeprimido após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados.

CONDUTAS PÓS-EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Hepatite B

Quadro 8. Recomendações para profilaxia de hepatite B após exposição ocupacional a material biológico*

Situações vacinal e sorológica do profissional de saúde exposto	Paciente-fonte		
	HBsAg positivo	HBsAg negativo	HBsAg desconhecido ou não testado
Não Vacinado	IGHAHB + iniciar vacinação	Iniciar vacinação	Iniciar vacinação**
Com vacinação incompleta	IGHAHB + completar vacinação	Completar vacinação	Completar vacinação**
Previamente vacinado			
Com resposta vacinal conhecida e adequada (≥ 10 mUI/ml)	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica
Sem resposta vacinal após a 1ª série (3 doses)	IGHAHB + 1ª dose da vacina contra hepatite B da nova série de 3 doses	Iniciar nova série de vacina (3 doses)	Iniciar nova série de vacina (3 doses)**
Sem resposta vacinal após 2ª série (6 doses)	IGHAHB (2x)***	Nenhuma medida específica	IGHAHB (2x)***
Resposta vacinal desconhecida	Testar o profissional de saúde:	Testar o profissional de saúde:	Testar o profissional de saúde:
	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica
	Se resposta vacinal inadequada: IGHAB + 1ª dose da vacina contra hepatite B	Se resposta vacinal inadequada: fazer segunda série de vacinação	Se resposta vacinal inadequada: fazer segunda série de vacinação**

*Profissionais que já tiveram hepatite B estão imunes à reinfecção e não necessitam de profilaxia pós-exposição. Tanto a vacina quanto a imunoglobulina devem ser aplicadas dentro do período de 7 dias após o acidente, idealmente nas primeiras 24 horas após o acidente.

**Uso associado de imunoglobulina hiperimune contra hepatite B está indicado se o paciente-fonte tiver alto risco para infecção pelo HBV, como: usuários de drogas injetáveis, pacientes em programas de diálise, contatos domiciliares e sexuais de portadores de HBsAg positivo, homens que fazem sexo com homens, heterossexuais com vários parceiros e relações sexuais desprotegidas, história prévia de doenças sexualmente transmissíveis, pacientes provenientes de áreas geográficas de alta endemicidade para hepatite B, pacientes provenientes de prisões e de instituições de atendimento a pacientes com deficiência mental.

***IGHAHB (2x) = 2 doses de imunoglobulina hiperimune para hepatite B com intervalo de mês entre as doses. Esta opção deve ser indicada para aqueles que já fizeram 2 séries de 3 doses da vacina, mas não apresentaram resposta vacinal, ou apresentem alergia grave à vacina.

Hepatite C

Em exposições com paciente-fonte infectado pelo vírus da hepatite C e naquelas com fonte desconhecida, está recomendado o acompanhamento do profissional de saúde.

Como o período de incubação da hepatite C dura em média 7 semanas (variando entre 2 a 24 semanas) e a grande maioria (>75%) dos casos agudos é assintomática, é necessária a investigação laboratorial para o diagnóstico. Cerca de 70% a 85% dos casos de contaminação pelo HCV evoluem para doença crônica.

Na ausência de medidas profiláticas (p. exs. imunoglobulinas ou vacinas) para prevenção da transmissão do HCV e diante de algumas evidências de que o tratamento da infecção aguda com antivirais (p. ex. interferon) poderia prevenir a evolução para doença crônica, sugere-se, principalmente nas exposições de alto risco com fonte positiva, a realização da pesquisa de HCV RNA no 90º dia após a exposição. Esse exame está indicado para o diagnóstico e tratamento precoce da infecção aguda. O tratamento da hepatite C aguda deverá ser realizado antes de 120 dias de evolução da doença, para melhor resposta terapêutica, em Serviço Especializado. Após 180 dias de evolução, a hepatite C é considerada crônica, e o tratamento deverá ser feito de acordo com as indicações desta forma da doença.

CONDUTAS PÓS-VIOLÊNCIA SEXUAL

As mulheres em situação de violência sexual também devem receber dose única de Imunoglobulina Humana Anti Hepatite B (IGHAHB), 0,06 ml/kg, IM, em extremidade diferente da vacina e se a dose da imunoglobulina ultrapassar 5ml, deve-se dividir a aplicação em duas áreas corporais diferentes. A IGHAHB pode ser administrada até, no máximo, 14 dias após a violência sexual, embora se recomende o uso nas primeiras 48 horas da violência. Estudos indicam o uso de IGHAHB apenas quando o agressor sabidamente tem hepatite B aguda. Devido à dificuldade prática de comprovar o fato nas circunstâncias de violência sexual, o PNI e o Programa Nacional de Hepatites Virais recomendam o uso de IGHAHB em todas as mulheres não imunizadas em situação de violência sexual, com esquema vacinal incompleto ou que desconhecem seu status vacinal. Cabe lembrar que para a hepatite C não existem alternativas de imunoprofilaxia. A gravidez, em qualquer idade gestacional, não contra-indica a imunização para a hepatite B e nem a oferta de IGHAHB.

Mulheres imunizadas para hepatite B, com esquema vacinal completo, não necessitam de reforço ou do uso de imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB). Mulheres não imunizadas ou que desconhecem seu status vacinal devem receber a primeira dose da vacina, completar o esquema posteriormente, com 1 e 6 meses e receber a imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB). Mulheres com esquema vacinal incompleto devem completar as doses recomendadas e receber a imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) (Quadro 8).

Não deverão receber a imunoprofilaxia para hepatite B casos de violência sexual em que a mulher apresente exposição crônica e repetida com mesmo agressor, situação freqüente em casos de violência sexual intrafamiliar.

Não deverão receber a imunoprofilaxia para hepatite B mulheres cujo agressor seja sabidamente vacinado ou quando ocorrer uso de preservativo, masculino ou feminino, durante o crime sexual.

A IGHAB está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE).

Como a vacinação para hepatite B já está incluída no calendário vacinal, deverá ser considerada a vacinação das crianças vítimas de violência sexual, que não sejam não vacinadas previamente.

REFERÊNCIAS

- ALBERTI, A.; BENVIGNÒ, L. Management of hepatitis C. *J. Hepatology*, [S.l.], v. 38, p. S104-S118, 2003.
- BAKER, R. D. et al. Response to pegylated Interferon and Ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol.*, [S.l.], v. 41, n. 1, p. 111-114, 2007.
- BISCEGLIE, A. M. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*, [S.l.], v. 36, n. 5, p. S121-S127, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso*. Brasília, 2006a.
- _____. Ministério da Saúde. *Hepatites virais: o Brasil está atento*. Brasília, 2005.
- _____. Ministério da Saúde. *Manual de exposição ocupacional: recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C*. Brasília, 2004. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 860, de 4 de novembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica B. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 nov. 2002.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais*. 3. ed. Brasília, 2006b.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Hepatites Virais. *Ata da IV Reunião do Comitê Assessor*. Brasília, 14 e 15 de março de 2006. Brasília, 2006c.
- _____. 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, 9 out. 2007.
- CARMO, R. A. *Co-infecção HIV-HCV como fator determinante da morbimortalidade de infecção pelo HIV e das respostas imunológicas e virológicas à terapia antiretroviral e de alta potência*. 2003. Tese (Doutorado em Medicina Tropical)–Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.
- CHAGGAR, K. et al. An enzyme immunoassay for detection of IgA class antibodies against the hepatitis delta virus. *Journal of Virological Methods*, [S.l.], v. 32, p. 193-199, 1991.
- CHAN, H. L.; GHANY, M. G.; LOK, A. S. F. *Hepatitis B in schiff's diseases of the liver*. 8th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 1998. p. 757-792.
- CHOO, Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B hepatitis genome. *Science*, [S.l.], v. 224, p. 359-362, 1989.
- CHRISTENSSON, B. et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 585-6, 2000.

CORRÊA, R. C. et al. Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with infection. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 15, 2001.

CORRÊA, R. C. et al. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 81-85, 2001.

DE JONGH, F. E. et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*, [S.l.], n. 103, p. 1630-1635, 1992.

DIENSTAG, J. L. et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], n. 341, p. 1256-1263, 1999.

DIENSTAG, J. L. et al. Preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], n. 333, p. 1657-1661, 1995.

EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J. Hepatology*, [S.l.], v. 39, sup. 1, p. S3-S25, 2003.

EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris Consensus Statement. *J. Hepatology*, [S.l.], v. 30, n. 5, p. 956-961, 1999.

ENGVALL, E. et al. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA): III quantitation of specific antibodies by enzyme-labelled. *Immunol.*, [S.l.], v. 109, p. 129-135, 1971.

ENGVALL, E. et al. Quantitative assay for immunoglobulin G. *Immuno-chemistry*, [S.l.], v. 8, p. 871-874, 1971.

FARCI, P. et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], n. 330, 1994.

FATTTOVICH, G. et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut*, [S.l.], n. 32, p. 294-298, 1991.

FOCACCIA, R. et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in 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.*, [S.l.], v. 2, n. 6, p. 269-84, 1998.

FRIED, M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 347, n. 13, p. 975-982, 2002.

GONZALEZ-PERALTA, R. P. et al. Interferon Alfa-2b in Combination With Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children: Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics. *Hepatology*, [S.l.], v. 42, p. 1010-1018, 2005.

GONZALEZ-PERALTA, R.; HABER, B. A.; JONAS, M. M. Interferon alpha 2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children. *Hepatology*, [S.l.], v. 36, p. 311A, 2002.

HADZIYANNIS, S. et al. Efficacy of long term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, [S.l.], n. 32, p. 847-851, 2000.

HARRISON, P. M. et al. Failure of insulin and glucagon to stimulate liver regeneration in fulminant hepatic failure. *J. Hepatol.*, [S.l.], v. 10, p. 332-336, 1990.

HOOFNAGLE, J. H. The course and outcome of hepatitis C. In: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT, 2002, Maryland. *Management of hepatitis C: 2002*. Maryland, 2002.

_____. Therapy for acute hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 345, n. 20, p. 1495-1497, 2001.

JACOBSON, K. R. et al. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, [S.l.], v. 34, n. 1, p. 52-58, 2002.

JAECKEL, E. et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 345, n. 20, p. 1452-1457, 2001.

JONAS, M. M. Children with hepatitis C. In: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT, 2002, Maryland. *Management of hepatitis C: 2002*. Maryland, 2002.

KEEFFE, E. B. et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, [S.l.], v. 2, p. 87-106, 2004.

KESSLER, H. H. Comparison of currently available assay for detection of hepatitis B virus DNA in the routine diagnostic laboratory. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, Áustria, v. 5, n. 4, p. 531-536, 2005. Review.

KOWALA-PIASKOWSKA, A. et al. Early virological response in children with chronic hepatitis C treated with Pegylated interferon and Ribavirin. *Infection*, [S.l.], v. 35, n. 3, p. 175-179, 2007.

LACKNER, H. et al. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics*, [S.l.], v. 106, n. 4, p. E53, 2000.

LAI, C. L. et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B: Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 339, p. 61-68, 1998.

LAU, D. T. et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology*, [S.l.], v. 113, p. 1660-1667, 1997.

LAU, D. T. Y. et al. Long term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology*, [S.l.], v. 32, p. 828-834, 2000.

LAZINSKI, D. W. et al. Relating structure to function in the hepatitis delta virus antigen. *Journal of Virol.*, [S.l.], v. 67, p. 2672-2680, 1993.

LEE, W. M. Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 337, p. 1733-1745, 1997.

LIN, S. M. et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, [S.l.], v. 29, p. 971-975, 1999.

LIN, S. M. et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, [S.l.], v. 30, p. 257-264, 1999.

LOK, A. S. F.; MCMAHON, B. J. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, v. 34, n. 6, p. 1225-1241, 2001.

LOK, A. S. F.; MCMAHON, B. J. Chronic hepatitis B: update of recommendations: AASLD practice guideline. *Hepatology*, [S.l.], v. 39, n. 3, p. 857-861, mar. 2004.

MALIK, A. H.; LEE, W. M. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. *Ann. Intern. Med.*, [S.l.], v. 132, p. 723-731, 2000.

MANNS, M. P. 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*, [S.l.], v. 358, n. 9285, p. 958-965, 2001.

MARINS, J. R. P. *Sobrevivência de pacientes com Aids segundo escolaridade, coinfeção por hepatite C e tuberculose*: coorte brasileira de 1994/95. 2004. 150 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva)–Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

MCHUTCHINSON, J. G. et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 339, p. 1458-1492, 1998.

MENDES-CORREA, M. C. J. et al. Prevalência e fatores de risco da hepatite C em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 15-19, jan./fev. 2001.

MENDES-CORREA, M. C. J. Risk factors associated with hepatitis C among patients co-infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, [S.l.], v. 72, n. 6, p. 762-767, 2005.

MENDES-CORREA, M. C. J.; BARONE, A. A.; CAVALHEIRO, N. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, São Paulo, v. 42, p. 81-5, 2000.

MONTEIRO, M. R. C. C. Estudo soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B entre portadores do vírus da imunodeficiência adquirida humana/SIDA na cidade de Belém, Pará – Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 27-32, 2004.

MONTEIRO, M. R. C. C. et al. Estudo Soropidemiológico do vírus da Hepatite B entre portadores da imunodeficiência humana/SIDA na Cidade de Belém, Pará – Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, São Paulo, v. 37, (S II), p. 27-32, ago. 2004.

MONTEIRO, M. R. C. C. et al. Hepatite C: prevalência e fatores de risco entre portadores do VIH/SIDA em Belém, Pará, na Amazônia brasileira. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, São Paulo, v. 37, (SII), p. 40-46, ago. 2004.

MONTEIRO, M. R. C. C. et al. Hepatite C: prevalência e fatores de risco entre portadores do VIH/SIDA em Belém, Pará, na Amazônia brasileira. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 40-46, 2004.

MURRAY, K.; BARTON, B.; GONZALEZ-PERALTA, R. Development of a multicenter, randomized controlled trial for children with chronic hepatitis C (PEDS-C). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, [S.l.], v. 41, p. 524, 2005.

MUSSI, A. D. *Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite C e portadores do HIV no estado de Mato Grosso, Brasil*. 2007. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Tropicais)–Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso, Universidade Federal de Mato Grosso, Mato Grosso, [2007?].

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT, 2002, Maryland. *Management of hepatitis C: final statement*. Maryland, 2002.

PAPATHEODORIDIS, G. V. et al. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology*, [S.l.], v. 36, p. 219-222, 2002.

PAVAN, M. H. Viral hepatitis in patients infected with immunodeficiency virus. *Braz. J. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 7, n. 4, p. 253-61, aug. 2003.

PEREIRA, G. A. et al. Human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J. Med. Virol.*, [S.l.], v. 78, n. 6, p. 719-23, jun. 2006.

PIO MARINS, R. *Estudo de sobrevida dos pacientes com Aids segundo escolaridade e co-infecção por Hepatite C e Tuberculose*. Coorte Brasileira de 1995-96. 2004. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva)–Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

PIO MARINS, R. et al. Characteristic and survival of aids patients with hepatitis C: the Brazilian National Cohort of 1995 – 1996. *AIDS*, [S.l.], v. 19, n. S4, p. S27-S30, 2005.

POYNARD, T. 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*, [S.l.], v. 352, n. 9138, p. 1426-1432, 1998.

RODRIGUES, S. M. C. *Co-infecção HIV HCV em pacientes de Botucatu*. 2005. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Médica)–Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2005.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. *Guia de orientações técnicas hepatites B e C*. São Paulo, 2002.

SCHIFF, E. R. et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. International Lamivudine Investigator Group. *Hepatology*, [S.l.], v. 28, p. 388, 1998.

SCHWARZ, K. B. et al. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Peginterferon $\alpha 2a(40\text{ kd})$ in Children With Chronic Hepatitis C. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, [S.l.], v. 43, p. 499-505, 2006.

SEEF, L. Natural history of chronic hepatitis C. In: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT, 2002, Maryland. *Management of hepatitis C: 2002*. Maryland, 2002.

SEGURADO, A. C. et al. Hepatitis C vírus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. *AIDS Patient Care STDs*, [S.l.], v. 18, n. 3, p. 135-43, mar. 2004.

SHATTOCK, A. G. et al. Evaluation of commercial enzyme immunoassays for detection of hepatitis delta antigen and anti-hepatitis delta virus (HDV) and immunoglobulin M anti-HDV antibodies. *J. Clin. Microbiol.*, [S.l.], v. 29, p. 1873-1876, 1991.

SILVA, A. C. M.; BARONE, A. A. Fatores de risco para infecção pelo HIV em pacientes com o vírus da hepatite C. *Revista de Saúde Pública*, [S.l.], v. 40, n. 3, jun. 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. *Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil*: resultado do grupo de estudo. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br>>.

SORIANO, V. et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*, [S.l.], v. 21, p. 1073-1089, 2007.

SORIANO, V. et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS*, [S.l.], v. 16, n. 6, p. 813-828, 2002.

STRADER, D. B. AASLD practice guidelines: diagnosis management and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, [S.l.], v. 39, p. 1147-1175, 2004.

TERRAULT, N. A.; WRIGHT, T. L. Viral hepatitis A through G. In: SLEISENGER, M. H.; FORDTRAN, J. S. *Gastrointestinal and liver disease*. 6th. ed. Philadelphia: Saunders, 1998. p. 1123-1170.

THE NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY. Laboratory medicine practice guidelines. *Laboratory Guidelines For Screening, Diagnosis And Monitoring Of Hepatic Injury*. Washington, 2000. v. 12.

TREITINGER, A. et al. Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianópolis, Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 3, p. 1-5, 1999.

WIRTH, S. et al. Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin Treatment in Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, [S.l.], v. 41, p. 1013-1018, 2005.

WIRTH, S. et al. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*, [S.l.], v. 36, n. 5, p. 1280-4, 2002.

ANEXO – 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 regule 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 4ª 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.

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 início 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/ou;

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 interferon-alfa como também com interferon peguulado, pacientes com as seguintes características:

- a) tratamento prévio com interferon peguulado (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) diabetes 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 < 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. Início 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, SC, 1 vez por semana, associado (1,5 mcg/kg), ou não (1 mcg/kg) 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.

Tabela 1. Modo de administração interferon peguilado alfa-2b em monoterapia (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis)

Peso do Paciente	Apresentação	Volume total da ampola	Quantidade a ser administrada	Volume a ser administrado
40 – 51,9 kg	80 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	48 mcg	0,3 ml
52 – 69,9 kg			64 mcg	0,4 ml
70 – 87,9 kg			80 mcg	0,5 ml
88 – 99,9 kg			96 mcg	0,6 ml
100 - 115 kg			112 mcg	0,7 ml
116 - 129,9 kg	100 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	120 mcg	0,6 ml
130 - 147,9 kg			140 mcg	0,7 ml
> 148 kg	120 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	156 mcg	0,6 ml

Tabela 2. Modo de administração interferon peguilado alfa-2b combinado com ribavirina (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis)

Peso do Paciente	Apresentação	Volume total da ampola	Quantidade a ser administrada	Volume a ser administrado
40-46,9 kg	80 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	64 mcg	0,4 ml
47-57,9 kg			80 mcg	0,5 ml
58-67,9 kg			96 mcg	0,6 ml
68-76,9 kg			112 mcg	0,7 ml
77-84,9 kg	100 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	120 mcg	0,6 ml
85-97,9 kg			140 mcg	0,7 ml
98-104,9 kg	120 mcg em 0,5 ml	0,7 ml	156 mcg	0,6 ml
> 105 kg			168 mcg	0,7 ml

6.3 Esquema e tempo de tratamento

6.3.1. Primeiro tratamento

6.3.1.1. Interferon não peguilado

- pacientes portadores de genótipo 2 e 3 deverão completar 24 (vinte e quatro) semanas de tratamento.
- pacientes portadores de genótipo 4 e 5 deverão completar 48 (quarenta e oito) semanas de tratamento.

6.3.1.2. Interferon peguilado

- pacientes portadores de genótipo 1 deverão completar 48 (quarenta e oito) semanas, desde que seja documentada a presença de Resposta Viroológica Precoce na 12^a semana de tratamento, com negatificação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao nível pré-tratamento.
- 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 e oito) semanas, desde que seja documentada a presença de Resposta Viroológica Precoce (negatificação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao nível prétratamento, na 12^a 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 1250 mg) e menores que 75 Kg, 1000 mg, independente do genótipo.

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 Viroológica 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 quantitativo) 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 Viroológica 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 quantitativo) em relação ao nível prétratamento.

c) Pacientes com coinfeção 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 Viroológica 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 mono infectados.

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 mesma 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.
- b) 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 Viroológica 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 24^a (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 24^a (vigésima quarta) semana de tratamento serão considerados não-respondedores. Os pacientes com esse exame negativo ao final do tratamento (24^a semana) devem repeti-lo após 24 (vinte e quatro) semanas para avaliar resposta virológica sustentada (RVS). Em casos de pacientes com resultado positivo nesta 48^o 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 12^a (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 48^a (quadragésima oitava) semana, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na 48^a 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 Viroológica 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 obtêm Resposta Viroológica 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 mielóide (Eritropoetina recombinante e/ou filgrastim, molgramostim ou lenogratin 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 < 10 g/ dL ou queda > 3.0 g/ dL em relação ao nível pré-tratamento, 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 $<$ 750 cel/mm³;
Momento de uso: Ver protocolo acima (antes ou após a 12^a 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 12^a 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 $<$ 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 12^a 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 $<$ 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 $<$ ou $=$ 50.000: Reduzir dose do Interferon (convencional ou peguilado) em até 50%;
- B) Plaquetas $<$ ou $=$ 25.000: Suspender o tratamento.

8.6. Pacientes coinfetados HIV HCV em uso de interferon (convencional ou peguilado) associado à ribavirina, que apresentem anemia ($Hb < 10.0$) e/ou neutropenia (neutrófilos < 1.000), devem ser manejados pela substituição da zidovudina pelo tenofovir, pelo uso de fatores crescimento mielóide (eritropoetina recombinante e/ou filgrastin, molgramostim ou lenogratin 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 12^a 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) Medicções 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, de-

vendo 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, diarreia, dor abdominal, perda de peso, dor muscular, infecções virais, reações alérgicas de pele, hipertireoidismo e hipotireoidismo, vômitos, indigestão, diminuição das células do sangue (plaquetas, neutrófilos, hemácias), tosse, faringite, sinusite. Os efeitos adversos menos 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

9) 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.