

## SUPLEMENTO 1

# ***Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções***

***Manejo do paciente infectado cronicamente pelo  
genótipo 1 do HCV e fibrose avançada***

Versão Preliminar

MINISTÉRIO DA SAÚDE

**Suplemento 1 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para  
Hepatite Viral C e Coinfecções**

**Manejo do paciente infectado cronicamente pelo  
genótipo 1 do HCV e fibrose avançada**

BRASÍLIA – DF  
Janeiro de 2013

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

**Suplemento 1 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para  
Hepatite Viral C e coinfeções**

**Manejo do paciente infectado cronicamente pelo  
genótipo 1 do HCV e fibrose avançada**

Série A. Normas e Manuais Técnicos

BRASÍLIA – DF  
Janeiro de 2013

© 2013. 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>.

Serie A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1ª edição - 2013 - 5.000 exemplares

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

SAF Sul Trecho 2, Bloco F, Torre 1, Ed. Premium

CEP 70.070-600 - Brasília, DF

E-mail: [aids@saude.gov.br](mailto:aids@saude.gov.br) / [edicao@saude.gov.br](mailto:edicao@saude.gov.br)

Home page: <http://www.aids.gov.br>

Disque Saúde / Pergunte Aids: 0800 61 1997

*Coordenação e Organização – CQV/DDAHV/SVS/MS:*

Jorge Eurico Ribeiro

Ronaldo Campos Hallal

*Revisão Técnica – CQV/DDAHV/SVS/MS:*

Dirceu Bartolomeu Greco

Jorge Eurico Ribeiro

*Colaboração técnica – CQV/DDAHV/SVS/MS:*

Amanda Rodrigues Costa

Ana Cristina Cardozo

Ana Flavia Nacif P. C. Pires

Carmen Regina Nery e Silva

Geisy Muniz de Lemos

Marcelo Araújo de Freitas

Tania Cristina Gimenes Ferreira

*Grupo de Trabalho do Comitê técnico assessor para o controle das hepatites virais*

Argemiro D'Oliveira Junior

Fernando Lopes Gonçales Júnior

Francisco José Dutra Souto

Henrique Sergio Moraes Coelho

Marcelo Simão Ferreira

Maria Cassia Jacintho Mendes Correa

Maria Lucia Cardoso Gomes Ferraz

Paulo Roberto Abrão Ferreira

Paulo Roberto Lérias de Almeida

Raymundo Paraná Ferreira Filho

*Produção editorial*

*Edição:*

Telma Tavares Richa e Sousa

*Revisão:*

Angela Gasperin Martinazzo

*Projeto gráfico, capa e diagramação:*

Alexsandro de Brito Almeida

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

Suplemento 1 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite Viral C e Coinfecções - Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

30 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

1. Hepatite viral C. 2. Tratamento. 3. Inibidor da protease.

I. Título. II. Série.

Brasília, janeiro de 2013

*Títulos para indexação:*

Em inglês: Supplement 1 of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Viral Hepatitis C and Coinfections - Management of Patients Chronically Infected with HCV Genotype 1 and advanced fibrosis.

Em espanhol: Suplemento 1 del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Hepatitis Viral C y Coinfecciones - Manejo de los pacientes crónicamente infectados con el genotipo 1 del VHC y fibrosis avanzada.

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

## **Sumário**

1. Apresentação
2. Definições
3. Política de incorporação de IP no SUS
4. Critérios para uso de IP no SUS
5. Considerações sobre a biópsia hepática
6. Considerações sobre as manifestações extra-hepáticas
7. Critérios para início de tratamento
8. Tratamento com telaprevir
9. Tratamento com boceprevir
10. Monitoramento do tratamento
  - 10.1. Biologia molecular – HCV-RNA
11. Manejo dos eventos adversos
  - 11.1. Anemia
  - 11.2. Neutropenia
  - 11.3. Plaquetopenia
  - 11.4. Exantema – Farmacodermia

## 1. Apresentação

Os medicamentos de ação direta contra o vírus da hepatite C constituem-se na estratégia mais recentemente desenvolvida para o tratamento desse agravo. Os primeiros antivirais de ação direta são o boceprevir (BOC) e o telaprevir (TVR), que pertencem à classe de inibidores da protease (IP). Esses medicamentos foram registrados na Anvisa, tendo o Conitec aprovado sua incorporação ao arsenal terapêutico do SUS. Ambos são utilizados em associação com alfapeginterferona e ribavirina - **PEG-IFN + RBV (PR)**, constituindo assim uma **terapia tripla (PR + IP)**.

Não existem estudos publicados que tenham comparado o boceprevir e o telaprevir de forma direta. Ambos os medicamentos possuem características farmacológicas distintas e foram empregados em diferentes estratégias de tratamento nos ensaios clínicos utilizados para seu registro em diversos países, incluindo o Brasil.

A aprovação desses IP foi concedida exclusivamente para monoinfetados pelo genótipo 1 do HCV e com fibrose avançada (Metavir F3 e F4) ou cirrose hepática compensada (Child-Pugh  $\leq 6$ ), de acordo com a Portaria n° 20, de 25 de julho de 2012, SCTIE/MS, que incorporou essa nova tecnologia ao SUS.

Este documento tem como meta fornecer aos profissionais de saúde recomendações atualizadas e baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis, de modo sistemático e transparente, como proposto pelo “Oxford Centre for Evidence-Based Medicine”. Também foram levadas em consideração a opinião de especialistas e as ações programáticas do Ministério da Saúde, baseadas no uso racional de medicamentos com abordagem técnica adequada.

Para todas as situações não contempladas neste Suplemento, permanecem em vigor as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções, versão de julho de 2011, aprovado pela Portaria n° 221, de 13 de julho de 2011 – SVS/MS.

## 2. Definições

Para os fins deste Suplemento, as seguintes definições devem ser consideradas na classificação de pacientes tratados anteriormente com alfapeginterferona alfa e ribavirina - PEG-IFN + RBV (**PR**):

- **Recidivante:** paciente que apresentou HCV-RNA indetectável ao final do tratamento, mas não atingiu **resposta virológica sustentada (RVS)**. A RVS é definida como HCV-RNA indetectável na 24<sup>a</sup> semana de seguimento após o término do tratamento.
- **Não respondedor:**
  - **Respondedor parcial:** paciente que apresentou uma queda de mais de 2-log do HCV-RNA na semana 12 de tratamento, mas chegou ao final do tratamento com HCV-RNA detectável.
  - **Nulo de resposta:** paciente que não apresentou uma queda de pelo menos 2-log do HCV-RNA na semana 12 de tratamento.

Pacientes sem documentação de cinética viral durante tratamento prévio serão considerados não respondedores **nulos de resposta**.



### 3. Política de incorporação de IP no SUS

A estratégia de incorporação de IP no SUS prioriza os pacientes com fibrose avançada (F3 ou F4/cirrose), levando em consideração os seguintes elementos:

- A prioridade de acesso à nova intervenção deve ser direcionada para pacientes com maior risco de progressão de doença e morte, definido pelo grau de fibrose F3 ou F4 ou **evidências menos invasivas de cirrose** hepática;
- O elevado custo da intervenção e a estimativa de razão de custo-efetividade favorecem pacientes com fibrose mais avançada;
- Trata-se de uma intervenção de recente desenvolvimento, e que, portanto, conta com pouco tempo de experiência;
- Há necessidade de seleção de serviços para garantir manejo adequado, proporcional à capacidade de atendimento da rede.

**Na ausência de contraindicações ao uso de inibidores da protease e PR, a introdução desses medicamentos está recomendada para pacientes que apresentem TODOS os seguintes critérios:**

- 1. Monoinfecção com HCV;**
- 2. Genótipo 1;**
- 3. Fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4)\* ou evidências menos invasivas de cirrose\*\*;**
- 4. Doença hepática compensada (escore Child-Pugh  $\leq$  6; classe A), sem histórico de descompensação prévia;**
- 5. Ausência de tratamento prévio com IP.**

\*Elastografia hepática que, de acordo com os Comitês Estaduais, possa equivaler à classificação de Metavir solicitada.

\*\*Endoscopia digestiva alta ou exame de imagem (USN, TC e RNM), evidenciando hipertensão portal.

Além das recomendações baseadas no uso racional de medicamentos, outras estratégias compõem a política de introdução dos novos IP, tendo em vista a

frequência e gravidade dos eventos adversos no grupo de pacientes priorizados neste momento, o elevado impacto financeiro sobre o SUS e a necessidade de garantir uma abordagem técnica adequada. Entre essas estratégias, destacamos:

**a) Avaliação centralizada, que permite o controle das prescrições pelos Comitês Técnicos Assessores (CTA) dos Programas Estaduais para Prevenção e Controle das Hepatites Virais:**

Todas as prescrições com terapia tripla (IP + PR), incluindo filgrastima e alfaepoetina, serão avaliadas previamente pelos médicos desses Comitês. **Neste momento, não serão abertas exceções ao protocolo com relação aos critérios acima definidos na política de incorporação de IP no SUS, quais sejam: monoinfecção crônica pelo genótipo 1 do HCV com fibrose avançada (Metavir F3 ou F4) ou cirrose hepática compensada (Child-Pugh  $\leq$  6), sem uso prévio de terapia tripla.** Todas as recomendações e considerações que constam neste documento e que estão a critério clínico ou médico serão avaliadas por esses Comitês.

Os Comitês Técnicos Assessores dos Programas de Hepatites Virais são essenciais na implantação das diretrizes de tratamento e monitoramento, garantindo o adequado manejo dos pacientes em uso de terapia tripla para hepatite crônica C no SUS. Suas atribuições incluem a avaliação das prescrições e das individualizações previstas neste protocolo.

**b) Estabelecimento de fluxos para disponibilização dos medicamentos:**

Os medicamentos serão dispensados nas unidades que farão o manejo clínico do paciente, por meio de sistema informatizado *online*, após o deferimento pela avaliação dos CTA dos Programas Estaduais de Hepatites Virais, com a anuência do autorizador estadual (designado pelo gestor estadual).

O arsenal terapêutico para o tratamento da hepatite crônica C (CID-10: 18.2) compreende: alfainterferona alfa 2b, alfapeginterferona alfa 2a e alfa 2b, ribavirina, alfaepoetina, filgrastima, telaprevir e boceprevir. Todos os medicamentos devem estar disponíveis na farmácia da própria unidade que fará o manejo clínico do paciente e o deferimento pela avaliação dos CTA está condicionado à presença de estoque estratégico, incluindo alfaepoetina e filgrastima.

A introdução de uma equipe da assistência farmacêutica para o tratamento da hepatite viral C, na própria unidade de tratamento do paciente, vem aprimorar os

instrumentos e estratégias que asseguram e ampliam o acesso aos medicamentos, em estreita relação com os princípios da Constituição e da organização do SUS. Isso garante a integralidade do tratamento medicamentoso em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas no PCDT para Hepatite Viral C e Coinfecções vigente e neste Suplemento.

**c) Definição do perfil dos serviços públicos que possuem experiência no tratamento da hepatite C:**

Para a organização da rede assistencial e garantia de abordagem técnica adequada dos pacientes que farão uso da terapia tripla, faz-se necessária a seleção dos serviços neste primeiro momento da incorporação dos IP.

O manejo clínico dos pacientes com indicação de terapia tripla no SUS deverá ocorrer nos serviços públicos com experiência no tratamento de pacientes com fibrose mais avançada, preferencialmente naqueles estabelecimentos que já são referência no manejo de pacientes com cirrose hepática e que contam com adequada infraestrutura e recursos humanos, a saber:

- Unidade para internação hospitalar com atendimento de urgência/emergência;
- Equipe multidisciplinar mínima: médico, enfermeiro, farmacêutico e psicólogo e/ou assistente social;
- Fluxo para realização de HCV-RNA estabelecido com o laboratório que realiza o exame, a fim de garantir, em até 7 dias, os resultados que impactam na resistência ao IP;
- Unidade para estoque e dispensação da medicação para o tratamento recomendado, incluindo a disponibilidade de, pelo menos, um avaliador e um autorizador no serviço;
- Serviço de Tratamento Assistido (STA) ou equivalente, de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções, versão de julho de 2011, aprovado pela Portaria nº 221, de 13 de julho de 2011 – SVS/MS.
- Referência de dermatologia.

#### 4. Critérios para uso de IP no SUS

Os ensaios clínicos publicados<sup>1,2</sup> sobre o telaprevir incluíram maior número de pacientes com classificação histológica Metavir F4/cirrose. O telaprevir também foi o único IP que incluiu pacientes nulos de resposta a tratamento prévio nesses estudos.

O boceprevir, nos seus estudos de registro, foi avaliado menos extensamente em pacientes com grau mais avançado de fibrose, não tendo sido estudados pacientes nulos de resposta.

O **telaprevir** está recomendado para pacientes com cirrose hepática compensada (classificação histológica Metavir F4 ou evidências menos invasivas de cirrose), e para pacientes Metavir F3 nulos de resposta a tratamento prévio com PR.

Parâmetros operacionais também foram levados em consideração na recomendação do telaprevir para pacientes com cirrose: menor necessidade de realização de testes de HCV-RNA no monitoramento durante a terapia tripla, duração da terapia tripla de 12 semanas e comodidade posológica, fatores que influenciam no potencial de adesão.

A escolha do IP para pacientes com classificação histológica Metavir F3, excetuando-se os nulos de resposta, foi condicionada ao menor impacto financeiro para o SUS.

O **telaprevir** está recomendado como inibidor da protease para os pacientes com classificação histológica Metavir F3.

O **boceprevir** pode ser considerado para pacientes com fibrose avançada (Metavir F3 e F4/cirrose), de acordo com critérios de individualização de tratamento, com base em **relatório médico detalhado, relação risco-benefício e autorização dos Comitês Estaduais.**

<sup>1</sup> Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2405-16.

<sup>2</sup> Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2417-28.

Os **critérios de individualização** foram elaborados de acordo com dados dos estudos de registro das duas medicações, tais como eventos adversos mais comuns e interações medicamentosas, os quais, na opinião de especialistas, podem ser considerados para escolha individualizada de boceprevir. Nesse sentido, sugere-se o uso de boceprevir nas seguintes situações:

a) Antecedente de doença dermatológica grave que, na opinião do médico, possa contraindicar o uso de telaprevir por 12 semanas.

b) Situações atuais que, de acordo com o estágio clínico, possam dificultar a avaliação de farmacodermia durante o tratamento com telaprevir, tais como psoríase extensa, porfiria cutânea tarda, urticária, líquen plano e vasculite cutânea;

c) Doenças perianais (fístulas ou trombose hemorroidária prévia) que, na opinião do especialista, possam piorar durante as 12 semanas de uso do telaprevir;

d) Interações medicamentosas\* com outras drogas que não possam ser substituídas ou suspensas durante as 12 semanas de uso do telaprevir.

**\*Como ambos os IP apresentam potencial interação medicamentosa com várias drogas, recomenda-se consultar a lista atualizada de interações medicamentosas (<http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx>) antes de sua prescrição.**

## 5. Considerações sobre a biópsia hepática

A biópsia hepática para indicação de tratamento está descrita no PCDT para hepatite viral C e coinfeções, versão de julho de 2011, incluindo as suas contraindicações e situações em que sua indicação é facultativa.

Nos pacientes com diagnóstico histológico Metavir F3 há mais de três anos, **recomenda-se abordagem clínica criteriosa**, preferencialmente não invasiva, considerando-se uma possível evolução para cirrose e, com isso, a definição do esquema terapêutico adequado.

Pacientes sem avaliação histológica e com evidências não invasivas de cirrose já estão contemplados neste documento.

Nas situações em que a biópsia hepática é contraindicada ou facultativa, pacientes sem classificação histológica e sem evidência não invasiva de cirrose serão considerados para tratamento com IP, sendo classificados como F3.

Permanece a recomendação de avaliação clínico-laboratorial periódica em pacientes sem indicação de tratamento com IP, neste momento. A biópsia hepática deve ser repetida entre 3 e 5 anos da avaliação histológica anterior, a critério médico.

Os resultados de elastografia hepática que, de acordo com os Comitês Estaduais, possam equivaler à classificação de Metavir solicitada poderão ser considerados para indicação de tratamento com IP em pacientes com fibrose avançada ou cirrose.

## 6. Considerações sobre as manifestações extra-hepáticas

Pacientes com manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas\*, que podem ter pior evolução clínica, podem ser considerados para o tratamento com IP, independentemente do resultado da biópsia, que é facultativa para esses pacientes.

**\*Manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas, que indicam tratamento com IP:**

- Crioglobulinemia mista sintomática;
- Vasculites cutâneas e sistêmicas;
- Glomerulonefrites\*\*;
- Poliartrite;
- Neuropatia periférica;
- Manifestações dermatológicas: porfiria cutânea tarda e líquen plano;
- Linfomas não Hodgkin associados ao vírus C.

\*\*O uso de IP está contraindicado na presença de insuficiência renal.

Para aqueles pacientes com manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas, que realizaram biópsia hepática e apresentam **Metavir < F3** e que, em tratamento prévio, não tenham sido considerados nulos de resposta, **o tempo do tratamento pode ser, a critério do especialista, adequado à cinética viral**, com relatório médico detalhado, relação risco-benefício e autorização dos comitês estaduais, mas **somente para esses casos**.

## 7. Critérios para início de tratamento

Pacientes candidatos a tratamento com IP devem ser submetidos a uma avaliação inicial. A avaliação dos pacientes deve incluir anamnese detalhada, exame físico completo e exames complementares.

A avaliação também deve incluir a documentação da **monoinfecção** crônica pelo **genótipo 1 do HCV**, com biópsia hepática e/ou avaliação clínica criteriosa de cirrose hepática, e, ainda, o escore de Child-Pugh para aqueles com cirrose.

Cirrose – Fator de classificação de Child-Pugh	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica, g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina (Segundos de prolongamento) INR	0-4 <1,7	4-6 1,7 – 2,3	>6 >2,3

Na opinião de especialistas, os pacientes com fibrose avançada (F3 ou F4), incluindo cirrose compensada (Child-Pugh  $\leq 6$ ), devem ser adequadamente avaliados quanto à presença de possíveis fatores preditores de descompensação hepática, infecções graves e óbito durante o tratamento com IP, tais como<sup>3,4</sup>:

- ✓ Idade > 65 anos;
- ✓ Diabetes melittus;
- ✓ Plaquetopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>);
- ✓ Hipoalbuminemia (< 3,5 g/dL);
- ✓ Atividade da protrombina (RNI elevado);
- ✓ Escore de Meld > 10.

A avaliação laboratorial inicial deve conter minimamente:

- ✓ HCV-RNA quantitativo;
- ✓ Genótipo do HCV;
- ✓ Hemograma com contagem de plaquetas;

<sup>3</sup> Hezode C, Dorival C, Zoulim F, et al. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders: first results of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC). J Hepatol. 2012;56(Suppl.):S4.

<sup>4</sup> Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee W, Andriulli A, Jeffers L, McHutchison J, Chen P-J, Han K-H, Fiona Campbell, Hyde D, Brainsky A, Theodore D, for the ELEVATE Study Group. Eltrombopag before Procedures in Patients with Cirrhosis and Thrombocytopenia. N Engl J Med. August 23, 2012;367:716-724.



- ✓ Provas de função e enzimas hepáticas: ALT (TGP), AST (TGO), tempo de protrombina (TP) ou atividade da protrombina (TAP), fosfatase alcalina, gama-GT, bilirrubinas e albumina;
- ✓ Bioquímica: glicemia basal, creatinina e ácido úrico;
- ✓ TSH;
- ✓ Sorologia para outras hepatites virais e HIV;
- ✓ Beta-HCG, para mulheres em idade fértil, sem documentação de esterilização.

**A critério clínico, considerar os seguintes níveis laboratoriais mínimos para início de tratamento, de acordo com as evidências científicas:**

- Plaquetas  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ; alguns especialistas consideram  $\geq 75.000/\text{mm}^3$ \*
- Neutrófilos  $\geq 1.200 \text{ cel}/\text{mm}^3$
- Hemoglobina  $\geq 12 \text{ mg}/\text{dL}$  (feminino) ou  $\geq 13 \text{ mg}/\text{dL}$  (masculino)
- Albumina  $\geq 3,5 \text{ g}/\text{dL}$

\*Na ausência de hipertensão porta - quando se recomendar tratamento para pacientes com níveis mais baixos de plaquetas.

**Pacientes com níveis laboratoriais inferiores aos limites acima mencionados poderão ser tratados após análise do Comitê Estadual. A liberação do tratamento com IP está vinculada à possibilidade de rigoroso e frequente acompanhamento médico.**

**Sugere-se fortemente que pacientes experimentados sejam investigados quanto a manifestações muco-cutâneas relatadas durante o primeiro tratamento, assim como quanto ao comportamento da hemoglobina (Hb), incluindo uso de EPO, e dos neutrófilos, com uso de filgrastima.**

**Para os pacientes que necessitaram do uso de EPO e/ou filgrastima no tratamento prévio, considerar o início do novo tratamento em locais de fácil acesso a esses recursos, assim como à transfusão sanguínea.**

De acordo com a opinião de especialistas com experiência no manejo dos IP, o paciente deve ser avaliado acerca das possibilidades de alterações cutâneas com o uso dos dois medicamentos, principalmente com o telaprevir. Também se deve orientá-lo a permanecer em ambientes frescos, evitar o calor excessivo e a exposição ao sol. Embora as lesões cutâneas induzidas pelos medicamentos não ocorram por fotossensibilidade, a vasodilatação cutânea induzida pela exposição ao

sol pode exacerbá-la. A pele deve ser mantida hidratada à custa de emolientes que contenham gordura, mesmo que o paciente não apresente sintomas.

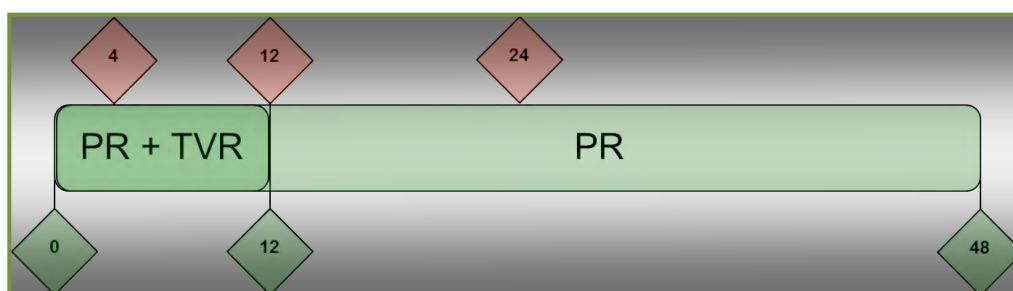
## **8. Tratamento com telaprevir**

A apresentação de **telaprevir** é em comprimidos de 375 mg. A dose recomendada para uso é de **750 mg** (2 comprimidos), administrada a cada 8 horas por via oral, juntamente com alimentos (533 kcal; 21g de gordura), sempre associada a PR.

Caso o paciente tenha falhado na administração de uma dose de telaprevir, até um período de 4 horas, ele deve ser orientado a ingerir a dose prescrita com alimentos o mais rapidamente possível, e continuar o horário normal de tratamento. Caso tenha transcorrido um período superior a 4 horas após a falha na administração, o paciente não deve tomar a dose perdida, mas prosseguir o tratamento seguindo o esquema posológico normal.

**A não observância dessas orientações pode resultar na diminuição da concentração plasmática do medicamento, reduzindo seu efeito terapêutico.**

### Esquema terapêutico com telaprevir (TVR)



**0:** início da terapia tripla (TVR + PR), com coleta de HCV-RNA pré-tratamento

**Semana 4:** HCV-RNA quantitativo (impacto na resistência ao TVR):

- ✓ Se > 1.000 UI/mL – descontinuar todo o tratamento

**Semana 12:** HCV-RNA quantitativo:

- ✓ Se > 1.000 UI/mL – descontinuar todo o tratamento

**Semana 24:** HCV-RNA quantitativo:

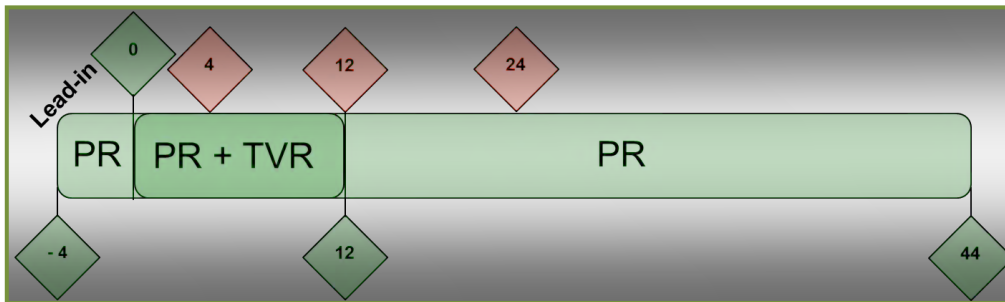
- ✓ Se detectável – descontinuar o tratamento

**Semana 48:** HCV-RNA para avaliação da resposta ao término do tratamento:

- ✓ Se detectável – Responder parcial
- ✓ Se indetectável – HCV-RNA após 6 meses para avaliar RVS

De acordo com recomendação de especialistas, o tratamento com telaprevir pode ser precedido por 4 semanas de uso da terapia dupla com PR. Esse período, denominado “lead-in”, não é obrigatório no esquema de tratamento com telaprevir, mas, quando adotado, pode ajudar nas decisões durante o manejo da terapia tripla, assim como na avaliação de predição da RVS e dos eventos adversos já comuns com PR.

### Esquema terapêutico com telaprevir (TVR) (precedido de “lead-in”)



**Semana - 4:** Início da terapia dupla PR, com coleta de HCV-RNA pré-tratamento;

**0:** HCV-RNA pode ser realizado para ajudar nas decisões durante a terapia tripla;

**Semana 4:** HCV-RNA quantitativo (impacto na resistência ao TVR):

- ✓ Se > 1.000 UI/mL – descontinuar todo o tratamento

**Semana 12:** HCV-RNA quantitativo:

- ✓ Se > 1.000 UI/mL – descontinuar todo o tratamento

**Semana 24:** HCV-RNA quantitativo:

- ✓ Se detectável – descontinuar o tratamento

**Semana 44:** HCV-RNA para avaliação da resposta ao término do tratamento:

- ✓ Se detectável – Responder parcial
- ✓ Se indetectável – HCV-RNA após 6 meses para avaliar RVS

De acordo com recomendação de especialistas, o tratamento com telaprevir, quando precedido por 4 semanas de uso da terapia dupla com PR (“lead-in”), terá o tempo total de 48 semanas de PR, sendo 12 semanas com telaprevir associado.

## 9. Tratamento com boceprevir

A recomendação de uso do boceprevir se fará de acordo com critérios de individualização do tratamento, considerando **relatório médico detalhado, relação risco-benefício e autorização dos Comitês Estaduais**.

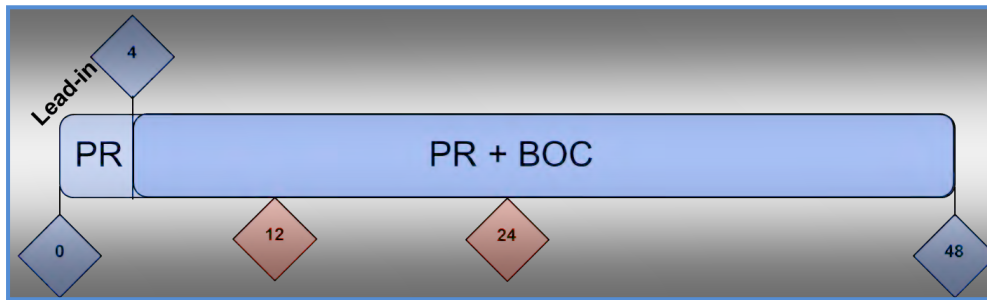
Deve-se levar em consideração a baixa experiência de uso do boceprevir em pacientes nulos de resposta a tratamento prévio, assim como naqueles com cirrose quando houver algum critério para individualizar o tratamento.

A apresentação do boceprevir é em cápsulas de 200 mg. A dose recomendada para uso é de **800 mg** (4 cápsulas), administrada a cada 8 horas por via oral, juntamente com alimentos (uma refeição ou lanche), sempre associada a PR.

Caso o paciente tenha falhado na administração de uma dose de boceprevir, até um período de 6 horas, ele deve ser orientado a ingerir a dose prescrita com alimentos o mais rapidamente possível, e continuar o horário normal de tratamento. Caso tenha transcorrido um período superior a 6 horas após a falha na administração, o paciente não deve tomar a dose perdida, mas prosseguir o tratamento seguindo o esquema posológico normal.

O tratamento com boceprevir deve necessariamente ser precedido por 4 semanas de uso da terapia dupla com PR. **Esse período é denominado de “lead-in” e é obrigatório no esquema de tratamento com boceprevir.**

## Esquema terapêutico com boceprevir (BOC)



**0:** início da terapia dupla (PR), com coleta de HCV-RNA pré-tratamento;

**Semana 4:** HCV-RNA pré-terapia tripla pode ser realizado para ajudar nas decisões durante a terapia tripla;

**Semana 12:** HCV-RNA quantitativo (impacto na resistência a BOC):

- ✓ Se  $> 100$  UI/mL – descontinuar todo tratamento

**Semana 24:** HCV-RNA quantitativo (impacto na resistência a BOC):

- ✓ Se detectável – descontinuar todo tratamento

**Semana 48:** HCV-RNA para avaliação da resposta ao término do tratamento:

- ✓ Se detectável – Responder parcial
- ✓ Se indetectável – HCV-RNA após 6 meses para avaliar RVS

## 10. Monitoramento do tratamento

Os pacientes devem ser acompanhados clínica e laboratorialmente, principalmente nas fases iniciais do tratamento<sup>5</sup>.

O acompanhamento laboratorial mínimo durante o tratamento está apresentado na Tabela 1:

**Tabela 1. Acompanhamento laboratorial mínimo**

Exames (sangue)	Pré-tratamento	Durante o “lead-in” (PR)		Após o início da terapia tripla (IP + PR)				
		15 dias	30 dias	7 dias	15 dias	30 dias	Mensal	Trimestral
Hemograma	X	X	X	X	X	X	X	
Plaquetas	X	X	X	X	X	X	X	
Creatinina	X	X	X		X	X	X	
ALT, AST	X	X	X		X	X	X	
Tempo de protrombina	X		X			X	X	
Fosfatase alcalina, gama GT, bilirrubinas, albumina	X							X
Glicose*, ácido úrico	X							X
TSH	X							X
Beta-HCG**	X							X

\* Em pacientes diabéticos, com intolerância à glicose ou resistência insulínica, a glicemia deve ser mensal.

\*\* Em pacientes com suspeita e/ou sinais clínicos de gravidez, deve-se realizar o exame imediatamente.

Considerar a possibilidade da realização de consultas médicas semanais nos primeiros 30 dias da **terapia tripla**, e, a seguir, mensais.

### 10.1. Biologia molecular – HCV-RNA

O HCV-RNA recomendado para diagnóstico e monitoramento da infecção pelo HCV é quantitativo e deve ser realizado pela técnica de PCR “em tempo real”, com limite inferior de detecção  $\leq 25$  UI/mL.

As coletas são realizadas de acordo com os esquemas de tratamento descritos neste Suplemento; recomenda-se que os **resultados do HCV-RNA** que tenham impacto na resistência ao IP\* sejam entregues preferencialmente em **7 dias**, pois o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Para as outras amostras, recomenda-se que os resultados do HCV-RNA sejam entregues em até **2 semanas**.

<sup>5</sup> Dufour DR, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin Chem. 2000;46:2027-2049.



\*Os resultados das amostras que determinam a interrupção imediata do tratamento são:

- ✓ TVR: HCV-RNA > **1.000 UI/mL** na semana 4 ou 12.
- ✓ BOC: HCV-RNA > **100 UI/mL** na semana 12 ou **detectável** na semana 24.

Não existe indicação para a substituição de um IP por outro, devido ao risco de resistência cruzada entre eles. Diante de evidência de falha virológica, ou seja, HCV-RNA acima dos valores definidos durante a terapia tripla, todo o tratamento deverá ser suspenso.

Até a disponibilização do resultado do HCV-RNA, deve-se manter a terapia de acordo com a recomendação para cada IP.

Todas as amostras que apresentarem HCV-RNA detectável e forem quantificadas ( $\geq$  ao limite mínimo de detecção), incluindo a amostra pré-tratamento, terão uma alíquota armazenada para realização do teste de resistência genotípica do HCV aos IP. Os testes serão realizados após a avaliação da resistência do HCV por um médico de referência em genotipagem (MRG) e de acordo com a disponibilidade laboratorial, pois só terão impacto quando houver indicação de uma nova tecnologia.

## 11. Manejo dos eventos adversos

O perfil de segurança dos IP foi baseado nos dados agrupados de ensaios clínicos randomizados (ECR), incluindo pacientes virgens de tratamento e com falha prévia ao tratamento.

Nos estudos com boceprevir, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram fadiga, anemia, náuseas, cefaleia e disgeusia, e, nos estudos com telaprevir, anemia, farmacodermia, trombocitopenia, linfopenia, náusea e desconforto/prurido anorretal.

O desconforto/prurido anorretal decorrente do telaprevir ocorre mais frequentemente nos pacientes que já apresentam doenças orificiais, tais como hemorroidas e fissuras. Pela observação de especialistas, a adequação da dieta com 21 g de gordura concomitante à tomada do telaprevir pode minimizar esse evento adverso. Alguns casos irão necessitar de tratamento tópico com pomadas anestésicas.

Neste Suplemento serão abordados os eventos adversos mais comuns aos dois IP, também frequentes com uso isolado da terapia dupla (PR): anemia, neutropenia, plaquetopenia e farmacodermia.

Ressalta-se que a redução de dose de PR como estratégia de manejo de eventos adversos deve ser evitada, sempre que possível, durante o tratamento com terapia tripla contendo IP.

Caso ocorra suspensão temporária de pelo menos uma das três medicações que compõem o esquema triplo (IP + PR), o IP sempre deverá ser permanentemente descontinuado, enquanto que a terapia dupla com PR poderá ser restabelecida ou mantida, a critério clínico, **sempre sem o uso de IP**.

**As doses de ambos os IP não podem ser reduzidas ou interrompidas, nem tampouco administradas sem a dupla terapia com PR. Caso a terapia com IP e/ou PR seja interrompida, o IP deverá ser permanentemente descontinuado.**

### 11.1. Anemia

Inicialmente, deve-se realizar investigação e tratamento de condições de base que determinem a ocorrência de anemia, como, por exemplo:

sangramento, desnutrição, hemoglobinopatias, doença na tireoide, entre outras. Na opinião de especialistas com experiência no manejo de pacientes com IP, as seguintes condições acarretam maior risco de anemia:

- ✓ Pacientes do sexo feminino com Hb < 12 g/dL e do sexo masculino com Hb < 13 g/dL no pré-tratamento;
- ✓ Pacientes com idade superior a 65 anos;
- ✓ Pacientes com Hb < 12 g/dL e cirrose e/ou doença coronariana, incluindo doença isquêmica cardiovascular, e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica, deverão ser **avaliados cuidadosamente** antes da indicação de tratamento com IP, por terem tolerância diminuída à anemia e maior risco de complicações clínicas graves.

Durante a terapia tripla, o manejo da anemia pode ser realizado com alfaepoetina (EPO) e/ou redução da dose de RBV e/ou hemotransfusão, a critério clínico.

A redução da dose de ribavirina (RBV) deve ser considerada se Hb < 10 g/dL, ou mesmo antes, ou ainda se houver queda acima de 2 a 3 g/dL com manifestações clínicas significativas, a critério clínico. Sempre que possível, durante o período de “lead-in” e nas quatro semanas iniciais da terapia tripla, deve-se evitar, se possível, a redução da dose de RBV, uma vez que as melhores respostas com IP se dão com doses satisfatórias desse medicamento. A redução na dose de RBV está recomendada em 250 mg/dia de cada vez, até que a dose permaneça, no mínimo, em 500 a 750 mg de RBV ao dia.

Recomenda-se tentar manter a dose de pelo menos 10,6 mg/kg/dia de RBV, sempre que possível. Assim que houver melhora dos níveis de Hb, deve-se considerar o aumento da dose de RBV.

A EPO deve ser indicada se Hb < 10 ou 11 g/dL. A posologia recomendada é de 40.000UI, SC, a cada semana, a critério clínico. O objetivo do uso de EPO é a resolução da anemia ou, ainda, a manutenção de Hb entre 10 e 12 g/dL, permitindo o uso de doses otimizadas de RBV.

Em caso de anemia grave, com repercussão clínica significativa, a despeito do uso de EPO e/ou redução de dose de RBV, deve ser considerada transfusão de concentrado de hemácias e/ou até a descontinuação do tratamento com IP ou IP + PR.

**A dose de RBV deve ser reduzida para 500 a 750mg/dia em pacientes com antecedentes de miocardiopatia isquêmica que apresentem queda de hemoglobina > 2 g/dL em um período de 4 semanas (B, 2A), o que pode contraindicar o tratamento com IP.**

### 11.2. Neutropenia

Pacientes com neutropenia significativa (neutrófilos < 750/mm<sup>3</sup>), principalmente na presença de cirrose, devem receber filgrastima (G-CSF). Em pacientes sem evidências de cirrose, considerar, a critério clínico, o uso de G-CSF na neutropenia severa (neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup>).

O G-CSF pode ser usado na dose 300 mcg, SC, 1 a 2 vezes por semana, a critério clínico, até que os neutrófilos se mantenham > 750/mm<sup>3</sup>.

As reduções de dose de PEG-IFN devem ser evitadas durante a terapia tripla, e quando indicadas, deve-se reduzir PEG-IFN alfa-2a para 135 mcg/semana ou PEG-IFN alfa-2b para 1,0 mcg/kg/semana.

**Na persistência de neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup>, mesmo com uso de G-CSF, recomenda-se a suspensão do PEG-IFN, e conseqüentemente a descontinuação do IP.**

### 11.3. Plaquetopenia

O manejo da plaquetopenia consiste basicamente no ajuste de doses de PEG-IFN; todavia, doses inferiores a 80% do ideal podem comprometer uma melhor resposta com a terapia tripla.

Sendo assim, recomenda-se que, nos pacientes com fibrose mais avançada e cirrose, os níveis de plaquetas pré-tratamento não sejam < 90.000/mm<sup>3</sup>.

**Pacientes com plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> deverão ter a dose de IFN reduzida (de 180 para 135 mcg ou de 1,5 para 1,0 mcg) e, para aqueles com**

**plaquetas < 25.000/mm<sup>3</sup>, recomenda-se a suspensão do PEG-IFN, o que, na vigência da terapia tripla, determina a descontinuação do IP.**

#### **11.4. Exantema - Farmacodermia**

Reações dermatológicas com PEG-IFN + RBV estão bem estabelecidas, e dentre elas destacam-se: prurido generalizado, xerose da pele, eczema multiforme e lesões acentuadas com pápulas eritematosas e microvesículas, muitas vezes escoriadas. Essas lesões localizam-se predominantemente nas extremidades do corpo e no tronco, podendo em alguns casos ser generalizadas. Normalmente, o manejo é feito como nos casos de eczema crônico, com corticosteroides tópicos e emolientes.

Na terapia tripla com IP, as manifestações dermatológicas, em particular o exantema (erupção cutânea/*rash* cutâneo - farmacodermia), devem ser acompanhadas e monitoradas pelos médicos de forma mais estreita, pois são mais frequentes e potencialmente graves, principalmente nos esquemas triplos contendo telaprevir, quanto comparadas ao placebo nos estudos de registro correspondentes.

Nos ECR fase II/III com telaprevir (PROVE1, PROVE2, PROVE3, ADVANCE e REALIZE), dos 2012 pacientes que receberam pelo menos uma dose de telaprevir, 55% desenvolveram algum grau de erupção cutânea em comparação com 33% dos 764 pacientes que receberam pelo menos uma dose de placebo<sup>6</sup>. A gravidade das lesões foi classificada de acordo com os protocolos dos estudos de fase III com telaprevir (Quadro 1)<sup>7</sup>, que também servirão para a avaliação do exantema nas recomendações deste Suplemento. A determinação da área de superfície corporal (ASC) pode ser determinada usando a regra dos nove de Wallace<sup>8</sup> (Figura 1).

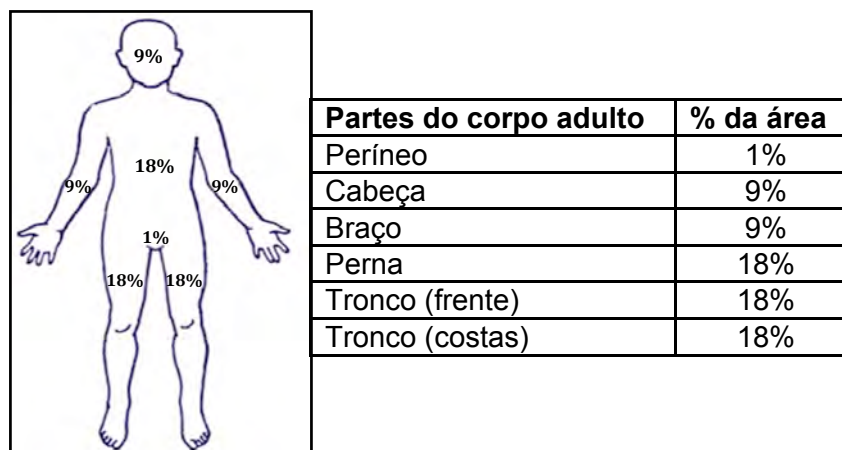
---

<sup>6</sup> Telaprevir EU Summary of Product Characteristics [online]. Available at <http://www.ema.europa.eu> (acessado em 11/01/2013).

<sup>7</sup> Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology*. 2012 Feb;56(2):455-63.

<sup>8</sup> Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: I-overview. *BMJ* 2004;328:1555-57.

**Figura 1:** Regra dos nove de Wallace (Adaptado de Hettiaratchy S. et al., BMJ 2004), para estimar a área de superfície corporal (ASC)



**Quadro 1: Graduação da gravidade das lesões exantemáticas com uso de telaprevir** (adaptado de Cacoub P. et al., J Hepatol 2011).

Gravidade	Grau	Descrição
Leve	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exantema localizado e/ou com distribuição limitada</li> <li>Exantema com ou sem prurido associado</li> </ul>
Moderada	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exantema difuso, envolvendo até 50% da ASC</li> <li>Exantema com ou sem prurido e/ou descamação superficial da pele e/ou envolvimento da membrana mucosa sem ulceração</li> </ul>
Grave	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exantema generalizado: <ul style="list-style-type: none"> <li>Envolvendo mais que 50% da ASC e/ou</li> <li>Apresentando qualquer uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>Vesículas ou bolhas</li> <li>Ulceração superficial da membrana mucosa</li> <li>Descolamento epidérmico</li> <li>Lesões em alvo típicas ou atípicas (ex.: eritema multiforme**)</li> <li>Púrpura palpável ou que não clareia</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
Risco de vida ou reações sistêmicas; SCAR*	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSJ***</li> <li>NET****</li> <li>DRESS*****</li> <li>PEGA*****</li> <li>Exantema que requer terapia com corticosteroide sistêmico</li> </ul>

\* Sigla do inglês: reações cutâneas graves adversas a drogas.

\*\* Se o eritema multiforme der origem à suspeita de SSJ, NET ou DRESS, ou progrida gravemente, classificar como SCAR.

\*\*\* Síndrome de Stevens-Johnson.

\*\*\*\* Necrólise epidérmica tóxica.

\*\*\*\*\* Sigla do inglês: reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

\*\*\*\*\* Pustulose exantemática generalizada aguda.

A maior parte das lesões (> 90%) nos pacientes que usaram telaprevir foram leves ou moderadas (graus 1 e 2), envolvendo menos de 30% da ASC. A

progressão para erupção cutânea grave foi infrequente (< 10%), sendo que 6% dos pacientes tiveram que descontinuar o telaprevir, e < 3% deles, todo o tratamento (TVR + PR).

Cerca de 50% das lesões surgiram dentro das primeiras 4 semanas de tratamento com telaprevir, e as outras 50% tiveram início entre 5 e 12 semanas, considerando 25 dias<sup>9</sup> como o tempo médio do início do exantema (qualquer grau), ou seja, os exantemas podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com telaprevir.

As manifestações dermatológicas no esquema de tratamento com telaprevir foram em geral semelhantes aos tipos de reações observadas com o uso de PR, embora com aumento da frequência e gravidade.

As recomendações expressas neste documento para o manejo do exantema estão descritas nos protocolos dos ECR de fase III com telaprevir, pois estes fornecem recomendações claras para identificação precoce das lesões (Quadro 1), objetivando minimizar o impacto das reações cutâneas e permitindo, sempre que possível, a manutenção da terapia tripla.

Como os IP apresentam potencial interação medicamentosa com várias drogas, recomenda-se consultar a lista atualizada de interações (<http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx>) antes de prescrever uma medicação concomitante à terapia tripla.

Na presença de **exantema grau 1 ou 2 (leve ou moderado) não se recomenda a suspensão do tratamento**, e as lesões podem ser minimizadas com o uso de loções/cremes emolientes/hidratantes e/ou corticosteroides tópicos, a critério médico, considerando inclusive o uso de anti-histamínico sistêmico.

Recomenda-se ainda, orientar o paciente a limitar sua exposição ao sol e/ou calor, além de adotar cuidados gerais com a pele, orientação que pode ser realizada pelos profissionais que fazem parte da **equipe multidisciplinar**, incluindo o médico que conduzirá o caso clinicamente.

Para minimizar o risco de evolução para lesões mais graves, recomenda-se, para todo paciente com exantema de qualquer grau, o acompanhamento médico regular, assim como de toda a equipe multidisciplinar, e contato diário com o paciente.

<sup>9</sup> FDA Antiviral Drugs Advisory Committee. Telaprevir Briefing Document April 28, 2011. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Advisory-Committees/Committees/MeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisory-Committee/UCM252562.pdf>, 2011 [acessado em novembro 2012].

**O exantema de grau 3 exige a suspensão imediata do telaprevir, o qual será permanentemente descontinuado.** O tratamento sintomático pode ser considerado como o recomendado para os graus 1 e 2. Essas recomendações permitem a continuação do tratamento com PR após a descontinuação do telaprevir, a fim de otimizar as chances de RVS e minimizar o risco de SSJ ou DRESS; porém, deve-se considerar a interrupção da RBV (com ou sem o PEG-IFN) se as lesões não melhorarem em até 7 dias após a descontinuação do telaprevir, ou a qualquer momento, caso as lesões piorem.

Nos casos com suspeita diagnóstica de lesões mais graves – SCAR (grau 4), com possível risco de vida, os pacientes dos ECR de fase III com telaprevir foram obrigados a descontinuar, imediata e permanente, todo o tratamento da hepatite C (PR + TVR).

**As reações menos comuns, mas potencialmente fatais (grau 4/SCAR), como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), requerem a descontinuação de todo o tratamento – PR + IP.** Além do uso de anti-histamínico sistêmico e corticosteroide tópico, **recomenda-se, preferencialmente, o manejo do paciente em parceria com um médico dermatologista**, que deve conduzir o caso, incluindo a avaliação para necessidade de hospitalização.

Nos casos de exantema (farmacodermia) de gravidade moderada (grau 2), considerar a necessidade da avaliação de um médico dermatologista; nos casos de lesões  $\geq$  moderada (graus 3 e 4), recomenda-se fortemente a avaliação e manejo do paciente **em parceria com um médico dermatologista**.

O uso de corticosteroide sistêmico não foi recomendado nos ECR de fase III com telaprevir.



## ANEXO I

### TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Telaprevir ou boceprevir sempre associado a alfapecinterferona e ribavirina

Eu, \_\_\_\_\_ (*nome do(a) paciente*), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de telaprevir ou boceprevir associado a alfapecinterferona e ribavirina, recomendados para o tratamento de pessoas **monoinfectadas** cronicamente pelo vírus da hepatite C (HCV), **sem uso prévio de inibidores da protease do HCV**, com **fibrose hepática avançada** (Metavir F3 e F4) ou diagnóstico de **cirrose hepática compensada**, ou, ainda, **manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas**, de acordo com a diretriz atual para o tratamento da hepatite viral C.

Estou ciente de que este medicamento somente poderá ser utilizado por mim, **sempre** associado a alfapecinterferona com ribavirina, tendo à minha disposição toda retaguarda clínica/hospitalar recomendada pelo SUS, comprometendo-me a devolver o(s) medicamento(s) caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (*nome do médico assistente e prescritor*).

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

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a), de acordo com as diretrizes do SUS, de que a associação de telaprevir ou boceprevir **sempre** com ribavirina + alfapecinterferona pode trazer os seguintes benefícios ao tratamento do meu caso de hepatite viral crônica C:

- 1) Redução da replicação viral;
- 2) Melhora da inflamação e fibrose hepáticas; e
- 3) Aumento da possibilidade de alcançar uma resposta virológica sustentada (RVS).

Fui também claramente informado(a) a respeito das contraindicações, potenciais efeitos adversos, riscos e advertências a respeito da associação telaprevir ou boceprevir sempre com ribavirina + alfapecinterferona, no meu tratamento:

- 1) **Gestação:** o uso da medicação supracitada está contraindicada por causar graves efeitos teratogênicos, oncogênicos, mutagênicos e embriotóxicos nos bebês; para pacientes em idade fértil, deve-se utilizar método seguro de contracepção até seis meses após o final do tratamento;
- 2) **Amamentação:** não é recomendada durante o tratamento;
- 3) **Principais efeitos adversos relatados:** dor de cabeça, cansaço, fadiga, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, febre, tontura, dor torácica, dificuldade de concentração, 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, reações alérgicas de pele, hipertireoidismo e hipotireoidismo, vômitos, indigestão, diminuição das células

do sangue (plaquetas, neutrófilos, hemácias), tosse, rinite, conjuntivite, faringite, sinusite, pressão baixa, coceira na região anal e provável exacerbação dos sintomas de hemorroidas e fístulas anais;

- 4) Efeitos adversos menos frequentes, porém mais graves: comportamento agressivo, aumento da atividade de doenças autoimunes, infarto do miocárdio, pneumonia, arritmias, isquemias, anemia (que pode levar à necessidade de transfusão de sangue), lesões cutâneas passíveis de comprometer mais de 50% da superfície corporal, podendo implicar a necessidade de cuidados médicos especializados, incluindo internação hospitalar;
- 5) Cirrose descompensada: pacientes que já apresentaram ou apresentam cirrose descompensada, escore de Child-Pugh > 6, têm maior risco de desenvolverem eventos adversos mais graves, com maior frequência e risco de morte, quando comparados aos que nunca tiveram descompensação, o que impede a realização deste tratamento.

Pela possibilidade de eventos adversos mais graves, fui orientado(a) a entrar em contato com meu médico e demais membros da equipe que me acompanhará durante o tratamento, sendo-me fornecido telefone para contato 24 horas por dia (*nº do telefone: \_\_\_\_\_*), além da disponibilidade de serviço de urgência/emergência ao qual a equipe que me acompanha possa ter acesso. O tratamento poderá ser suspenso em razão de algum evento adverso, segundo meu médico julgue necessário, principalmente nos casos em que eu possa vir a ter risco de vida.

Estou ciente da necessidade de ir ao meu local de tratamento pelo menos 1 vez por semana nos primeiros meses, e de que devo realizar exames laboratoriais frequentemente e no período solicitado, sabendo que terei rápido acesso aos laboratórios do SUS. Fui informado(a) de que o exame que quantifica a carga de vírus (HCV-RNA) será realizado com frequência e que o método utilizado deverá ser o PCR em tempo real, com limite inferior de detecção  $\leq 25$  UI/mL.

Fui informado de que o tratamento com IP pode causar resistência ao vírus da hepatite C e que isso pode ter impacto em tratamentos futuros, caso eu não atinja a resposta virológica durante o tratamento. Sendo assim, meu tratamento deverá ser imediatamente suspenso por falha virológica se:

- ✓ Telaprevir: HCV-RNA (carga viral) > 1.000 UI/mL nas semanas 4 e 12.
- ✓ Boceprevir: HCV-RNA (carga viral) > 100 UI/mL na semana 12 ou detectável na semana 24.

Para saber se houve resistência ao tratamento que necessitou ser suspenso por falha virológica ou por evento adverso, existe um exame que futuramente irá detectar essa resistência; para isso, parte das amostras do meu sangue que será utilizado para medir a carga viral deverá ser armazenada para o futuro teste de resistência genotípica. Assim sendo (*assinale com um X*):

Concordo que meu sangue seja armazenado para o futuro teste de resistência;

Não concordo que meu sangue seja armazenado para o futuro teste de resistência.

Estes medicamentos podem interagir com vários outros medicamentos. Por isso, em caso de uso de outros medicamentos, preciso da autorização prévia do meu médico antes de tomar outros remédios.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, independentemente de evento adverso ou falha virológica, sem que esse fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico.

Autorizo o Ministério da Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, de acordo com as diretrizes do SUS, incluindo resultados dos exames realizados no SUS, desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido todos os itens deste Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, com os quais concordo.

Assim, submeto-me ao tratamento indicado por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico, de acordo com as diretrizes vigentes do SUS.

Nome do paciente por extenso (*letra de forma*):

---

Número do documento de identificação do paciente: \_\_\_\_\_

Responsável legal (*quando for o caso*):

---

R.G. do responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

---

Nome do Médico Assistente e Prescritor:

---

Número do CRM/UF: \_\_\_\_\_

Assinatura e carimbo do médico:

---

Observações:

a) O preenchimento completo deste Termo e suas respectivas assinaturas devem fazer-se no mínimo em duas vias:

- ✓ Uma a ser entregue na farmácia para fornecimento do medicamento;
- ✓ Outra a ser arquivada no prontuário do paciente.

b) Uma terceira via deste Termo poderá adicionalmente ser assinada para ficar em poder do paciente.



Secretaria de  
Vigilância em Saúde

Ministério da  
Saúde

GOVERNO FEDERAL  
**BRASIL**  
PAÍS RICO E PAÍS SEM POBREZA