

Hepatite C Crônica: Conduta Diagnóstica e Terapêutica

Autor: Décio Diament

Comentários: Kleber Dias do Prado, Edgar de Bortholi Santos, Mário Peribañez Gonzalez, Fernando Vieira, Leonardo Weissmann, Ricardo Bahmmann.

O objetivo deste texto é servir de orientação básica no diagnóstico e terapêutica dos pacientes com hepatite C crônica no ambulatório do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Seu uso é exclusivamente interno e não deve ser divulgado externamente.

I - Diagnóstico

1- Quando suspeitar?

A hepatite C crônica, na maioria das vezes, é assintomática ou oligossintomática, mas os pacientes podem apresentar manifestações extra-hepáticas. Deve-se suspeitar da doença nos indivíduos que apresentam crioglobulinemia mista, líquen plano, porfiria cutânea tarda, linfoma de células B, pois nestas doenças há possível associação com a hepatite C crônica. Em pacientes com tireoidite, Síndrome Sicca, diabetes mellitus, glomerulonefrite não crioglobulinêmica e fibrose pulmonar pode haver associação com a hepatite C crônica, mas a relação causal não é confirmada. Outras doenças com relatos anedóticos de ocorrência junto com hepatite C crônica são: a artrite reumatóide, poliarterite nodosa, dermatomiosite, fibromialgia e o vitiligo.

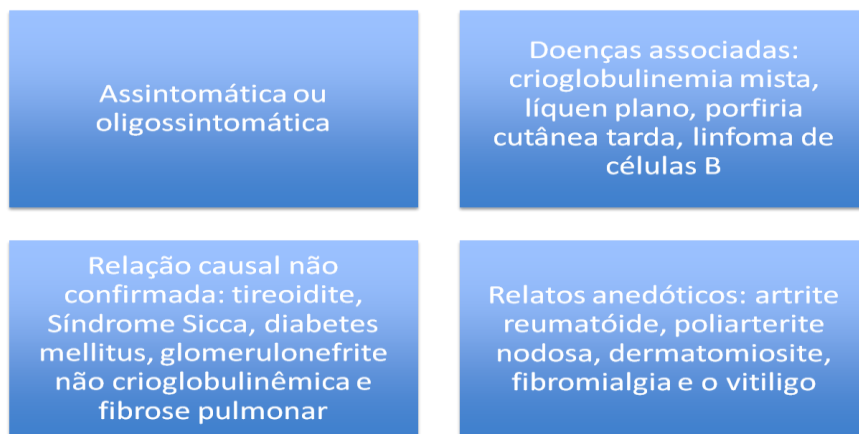
A crioglobulinemia manifesta-se por vasculite de arteríolas e vênulas com complexos autoimunes circulantes contendo o vírus da hepatite C. As manifestações clínicas mais comuns são: a fadiga, poliartralgia, púrpura, glomerulonefrite e neuropatia periférica.

A porfiria cutânea tarda ocorre em indivíduos geneticamente predispostos e manifesta-se por lesões bolhosas na pele, principalmente no dorso das mãos, relacionada à fotossensibilização (figura 1).

A suspeita também deve recair sobre indivíduos que receberam transfusão de hemoderivados antes do início do rastreamento sorológico da hepatite C nos bancos de sangue, o que ocorreu por volta do início dos anos 90 do século XX. A priori, todo indivíduo submetido à transfusão de hemoderivados antes de 1992 deve ser submetido à sorologia para hepatite C.

O rastreamento sorológico também deve ser feito em indivíduos usuários de drogas injetáveis (atuais ou passados), portadores de tatuagens e piercings. Pacientes submetidos à terapia por acupuntura eventualmente devem ser rastreados. Além disso, convém lembrar que o uso de seringas e agulhas não descartáveis era prática comum no Brasil antes da metade de década de 80 do século XX. Portanto, indivíduos que receberam injeções com seringas não descartáveis também devem ser rastreados para hepatite C.

Figura 1: diagnóstico clínico.



2- Investigação laboratorial inicial

Inicialmente deve-se pedir a sorologia para hepatite C. Casos positivos devem ser confirmados por detecção do RNA do vírus da hepatite C através de PCR ou similar, pelos métodos qualitativo ou quantitativo. Entretanto, nesta fase inicial a quantificação do RNA viral não é necessária. O PCR qualitativo para o vírus da hepatite C (VHC) tem limite inferior de detecção de 50 UI/ml (cada unidade internacional equivale a 5,6 cópias de RNA viral). Os métodos quantitativos têm limite de detecção de 12UI/ml (figura 2).

Figura 2: diagnóstico laboratorial da hepatite C.



Outros exames de sangue que complementam a avaliação inicial são: ALT, AST, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, proteínas totais e frações (albumina) ou eletroforese de proteínas, coagulograma, hemograma com plaquetas, uréia, creatinina, glicemia, sorologias para hepatite A, hepatite B, HIV, HTLV e sífilis. A sorologia para Doença de Chagas deve ser solicitada em casos que tenham antecedentes epidemiológicos compatíveis. Também se deve solicitar urina tipo I e parasitológico de fezes (figura 3).

A ultrassonografia do abdome superior é solicitada para avaliar a morfologia hepática e a presença de nódulos ou sinais de hipertensão portal. Nos casos suspeitos ou sabidamente cirróticos, solicitar endoscopia digestiva alta para verificar a presença de varizes de esôfago (figura 3).

3- Investigação laboratorial subsequente

Uma vez confirmado o diagnóstico da hepatite C crônica, complementa-se a investigação laboratorial com os seguintes exames: genotipagem do VHC, ferritina (valores elevados podem estar associados à hemocromatose, condição relacionada a menor resposta ao tratamento antiviral com PEG-interferon e ribavirina), fator antinúcleo (FAN), fator reumatóide, crioglobulinas (quando disponível), dosagem de vitamina D (25-OH vitamina D), TSH, T4 livre, colesterol total e frações, triglicérides e ácido úrico (figura 3).

Figura 3: investigação laboratorial.

Outros exames iniciais	Exames subseqüente	Exames de imagem
<ul style="list-style-type: none"> •ALT, AST •gama-GT •fosfatase alcalina •bilirrubinas •proteínas totais e frações (albumina) ou eletroforese de proteínas •coagulograma •hemograma com plaquetas •uréia, creatinina •glicemia •Sorologias para hepatite A, hepatite B, HIV, HTLV e sífilis •Sorologia p/ Doença de Chagas (epidemiologia [+]) •Urina I e PPF 	<ul style="list-style-type: none"> •ferritina •fator antinúcleo (FAN) •fator reumatóide •crioglobulinas (quando disponível) •vitaminas B12 e D (25-OH vitamina D) •TSH, T4 livre •colesterol total e frações •triglicérides •ácido úrico 	<ul style="list-style-type: none"> •Ultrassom abdominal •Endoscopia digestiva alta •Outros conforme a necessidade

4- Biópsia hepática

O exame anatomopatológico do fígado é fundamental para estadiar a doença e deve ser solicitado para todos os pacientes após a avaliação inicial, exceto quando houver contraindicação: cirrose hepática clinicamente evidente ou coagulopatias. A análise do material biopsiado deve conter estadiamento pelo sistema METAVIR e/ou Ishak, conforme descrito na tabela 1. A quantificação da fibrose é importante para avaliar o grau de lesão hepática e indicar o tratamento.

Tabela 1: Comparação entre os scores de fibrose hepática Ishak e METAVIR.

Descrição	Ishak	METAVIR
Sem fibrose	F0	F0
Fibrose portal	F1 (pouca)	F1
Fibrose portal	F2 (muita)	F1
Pontes porta-porta	F3 (poucas)	F2
Pontes e traves	F4 (muitas)	F3
Cirrose incompleta	F5	F4
Cirrose estabelecida	F6	F4

II - Tratamento

1- Indicação

São candidatos a tratamento pacientes com manifestações hepáticas e extra-hepáticas de hepatite C independente do grau de fibrose, assim como aqueles com score METAVIR A2F1 ou F2 ou mais (Ishak F3), independente do genótipo.

2- Preparo do paciente para o tratamento da hepatite C crônica

O tratamento combinado com interferon convencional ou peguilado e ribavirina somente deverão ser iniciados em pacientes com hemoglobina plasmática maior que 12g/dl para o sexo feminino e 13g/dl para o sexo masculino, neutrófilos acima de 1000/mm³ e plaquetas

acima de 75.000/mm³. As contra indicações com base no hemograma devem ser individualizadas pelo profissional responsável pelo tratamento.

Na avaliação inicial e subsequente devem ser rastreadas comorbidades que podem afetar negativamente o resultado do tratamento antiviral. Doenças como o diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, hiper ou hipotireoidismo, glomerulopatias, crioglobulinemia, linfomas, doenças autoimunes e etc., devem ser compensadas e tratadas o melhor possível antes do início da terapia específica do VHC. Além disso, é preciso verificar a presença de doenças psiquiátricas como a depressão, distúrbio bipolar do humor, ansiedades e etc., pois a terapia com interferon pode desencadear ou piorar essas condições. Pacientes suspeitos de portar psicopatias devem ser avaliados por psiquiatra e convenientemente tratados com medicação adequada antes do início da terapia específica do VHC.

O exame de fundo de olho deve ser requisitado rotineiramente antes do início do tratamento, principalmente em pacientes com histórico de doenças oculares. Aqueles que apresentam alterações retinianas devem ser acompanhados com exames de fundo de olho periódicos durante o tratamento.

A deficiência (< 20ng/ml) ou insuficiência (20 - 30ng/ml) de vitamina D pode resultar em menor resposta virológica. A reposição de vitamina D não é consenso, entretanto, caso haja indicação, o esquema proposto é:

- Deficiência: a reposição é feita com vitamina D3, 50.000UI uma vez por semana por 8 semanas. Após esse período, dosa-se novamente a 25-OH vitamina D e se estiver acima de 30ng/ml, suplementar 1000UI/dia; se estiver entre 20 e 30ng/ml, suplementar 4000UI/dia por 12 semanas e repetir a dosagem. Estando acima de 30ng/ml, suplementar 1000UI/dia.
- Insuficiência a reposição é feita com 2000UI/dia. O nível sérico deve ser mantido em torno de 40ng/ml.

Os pacientes cirróticos devem ser compensados o melhor possível antes de iniciar a terapia contra o VHC, que deve ser aplicada preferencialmente em pacientes com escore Child-Pugh A.

Pacientes com sorologia negativa para hepatite A ou B devem ser vacinados se houver risco de aquisição dessas doenças e se o tratamento puder ser adiado até que se complete o esquema de vacinação da hepatite B (6 meses).

Mulheres em idade fértil devem instituir métodos contraceptivos de dupla barreira (anticoncepcional hormonal ou dispositivo intra-uterino associado a preservativo masculino ou feminino) antes do início do tratamento e mantê-los até o sexto mês após o término do mesmo, pois a ribavirina é potencialmente teratogênica e o interferon é abortivo.

3- Esquemas terapêuticos

3.1 - Genótipo 1:

3.1.1 - Tratamento convencional: indicado para pacientes com METAVIR A2F1 ou F2 com qualquer grau de atividade inflamatória. Dosar a carga viral antes de iniciar o tratamento. A medicação é a seguinte:

PEG-interferon alfa 2a (Pegasys) - 180mcg/semana, ou
PEG-interferon alfa 2b (PegIntron)- 1 a 1,5mcg/kg/semana, ambos por via subcutânea;
associado à:

Ribavirina - 11 a 15mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas tomadas (12/12h).
(no Brasil não são disponíveis as apresentações de 90 e 135mcg de Pegasys.
Todavia, a seringa preenchida é graduada para essas dosagens).

Não há diferença na eficácia entre os dois interferons. O PEG-INF alfa 2a vem em seringas preenchidas com 0,5ml e 180mcg. O PEG-INF alfa 2b vem em frascos, que após reconstituição tem 0,7ml, com apresentações de 80, 100 e 120mcg em 0,5ml. As injeções subcutâneas devem ser feitas em rodízio entre o abdome, face posterior dos braços e face anterior das coxas.

O tempo de tratamento varia conforme a resposta virológica mensurada pela carga viral. Para resposta rápida (semana 4 ou menos) ou precoce (semana 12), manter o tratamento por 48 semanas. Para resposta tardia (semana 24), tratar por 72 semanas.

O tratamento deverá ser interrompido se a queda da carga viral for inferior a 2 log₁₀ na semana 12 de tratamento em relação à carga viral basal ou se permanecer detectável na semana 24 de tratamento. Solicitar carga viral ao final do tratamento (semana 48 ou 72) para verificar se houve aparecimento de cepas resistentes (“breakthrough”) e consequente falência terapêutica. O resultado final do tratamento em caso de resposta virológica durante o uso da medicação é obtido no sexto mês após o término do tratamento. Se a carga viral estiver indetectável, caracteriza-se a resposta virológica sustentada (RVS), que é considerada a cura clínica da hepatite C. Esses pacientes deverão ser monitorizados com PCR qualitativo ou quantitativo por até cinco anos. Os cirróticos deverão ser seguidos por toda a vida, devido ao risco de aparecimento de hepatocarcinoma e descompensação da hipertensão portal. Nos casos de positividade da carga viral no sexto mês após o término da terapia, caracteriza-se a resposta virológica não sustentada (RVNS) ou recidiva. Esses pacientes devem prosseguir em acompanhamento e deverão ser candidatos a retratamento com a combinação de três drogas: PEG-interferon, ribavirina e inibidor de protease (telaprevir ou boceprevir). Também serão candidatos a estudos clínicos com novas medicações para hepatite C.

3.1.2 - Inibidores da protease: dois novos medicamentos estão disponíveis, o boceprevir (Victrelis, MSD) e o telaprevir (Incivo, Janssen). A eficácia de ambos é similar, mas o boceprevir foi pouco estudado em pacientes cirróticos. No Brasil, seu uso está indicado para pacientes portadores de hepatite C crônica por genótipo 1 virgens de tratamento ou experimentados que apresentem fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4), em combinação com interferon peguilado e ribavirina (terapia tripla). Os esquemas de doses são os seguintes:

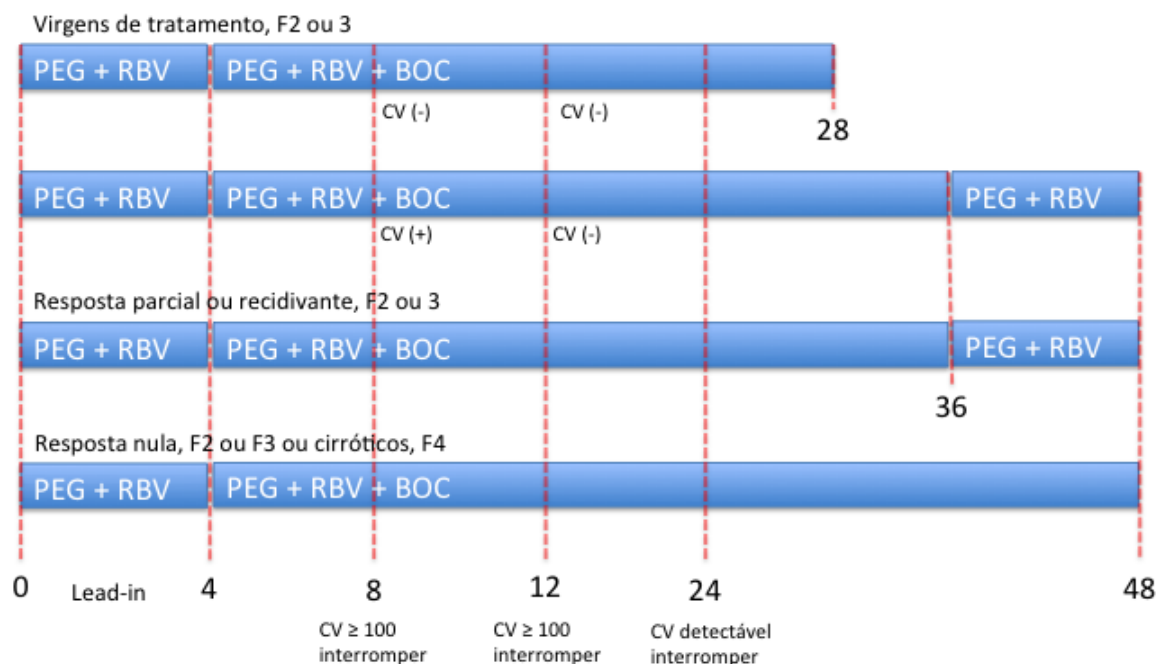
Boceprevir (Victrelis): a dose é de 800mg (quatro comprimidos de 200mg) a cada oito horas, após lanche leve.

Virgens de tratamento com fibrose grau 3 pelo METAVIR: iniciar com período de introdução (“lead-in”) de quatro semanas e a seguir começar o boceprevir na dose recomendada. Se a carga viral estiver indetectável nas semanas 8 e 24, prosseguir com terapia tripla até a semana 28 e encerrar o tratamento. Se a carga viral estiver detectável na semana 8 e indetectável na semana 24, prosseguir com terapia tripla até a semana 36 e manter terapia dupla com PEG-interferon e ribavirina até a semana 48.

Recidivantes e respondedores parciais com fibrose grau 3 pelo METAVIR: iniciar com período de introdução (“lead-in”) de quatro semanas e a seguir começar o boceprevir na dose recomendada. Manter terapia tripla até a semana 36 e depois prosseguir com PEG-interferon e ribavirina até completar 48 semanas.

Respondedores nulos e cirróticos (METAVIR F4, virgens ou experimentados): iniciar com período de introdução (“lead-in”) de quatro semanas e a seguir começar o boceprevir na dose recomendada. Manter terapia tripla até a semana 48. Regra de interrupção: carga viral maior ou igual a 100UI/ml na semana 12 ou detectável na semana 24, tanto para virgens de tratamento como para experimentados. Interromper toda medicação.

Esquema de tratamento com PEG-interferon, ribavirina e boceprevir



Telaprevir (Incivo): 2 comprimidos de 375mg (750mg) via oral a cada 8 horas por 12 semanas. Os comprimidos devem ser ingeridos com lanche contendo cerca de 25g de gordura. Não há necessidade de fazer “lead-in”. A dose de 3 comprimidos a cada 12 horas pode ser usada fora de bula, por ter se mostrado igualmente eficaz em estudo clínico recente, mas ainda não recebeu aprovação das agências reguladoras. As doses acima valem tanto para pacientes virgens de tratamento como para experimentados. Para pacientes virgens de tratamento e recidivantes não cirróticos com resposta rápida estendida, isto é, PCR HCV-RNA indetectável em teste de alta sensibilidade nas semanas 4 e 12 de tratamento, este será encurtado para 24 semanas (12 semanas de terapia tripla e 12 semanas com PEG-interferon e ribavirina). Entretanto, pacientes cirróticos e respondedores parciais ou nulos devem seguir o tratamento completo, com 12 semanas de terapia tripla e mais 36 semanas de PEG-interferon e ribavirina.

Regra de interrupção: carga viral maior ou igual a 1.000UI/ml nas semanas 4 ou 12 e carga viral detectável na semana 24. Interrompe-se toda a medicação.

Esquema de tratamento com PEG-interferon, ribavirina e telaprevir



3.2 - Genótipos 2 e 3

Solicitar carga viral antes do início do tratamento.

Biópsia hepática com F1 ou F2, carga viral < 600.000UI/ml:

Interferon convencional alfa 2a ou 2b - 3.000.000UI, 3 vezes/semana, subcutâneo;
associado à:
Ribavirina, 10 a 15mg/kg/dia;
por 24 semanas.

Biópsia hepática F3 ou F4, carga viral > 600.000UI/ml, ou cirróticos:

PEG-interferon alfa 2a (Pegasys) - 180mcg/semana, ou
PEG-interferon alfa 2b (PegIntron)- 1 a 1,5mcg/kg/semana, ambos por via
subcutânea;
associado à:
Ribavirina - 11 a 15mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas tomadas (12/12h);
por 24 semanas para não cirróticos com resposta virológica rápida ou precoce e 48
semanas para resposta tardia (semana 24) ou cirróticos, independente da resposta
viroológica.

Não há diferença na eficácia entre os dois interferons. O PEG-INF alfa 2a vem em seringas preenchidas com 0,5ml e 180mcg. O PEG-INF alfa 2b vem em frascos, que após reconstituição tem 0,7ml, com apresentações de 80, 100 e 120mcg em 0,5ml. As injeções subcutâneas devem ser feitas em rodízio entre o abdome, face posterior dos braços e face anterior das coxas.

Ao término do tratamento, solicita-se carga viral para verificar a resposta de final de tratamento e eventual aparecimento de resistência (breakthrough). A RVS é verificada no sexto mês após o término do tratamento.

3.3 - Genótipos 4 e 5:

Tratamento convencional: indicado para pacientes com METAVIR A2F1 ou F2 com qualquer grau de atividade inflamatória. Dosar a carga viral antes de iniciar o tratamento. A medicação é a seguinte:

PEG-interferon alfa 2a (Pegasys) - 180mcg/semana, ou
PEG-interferon alfa 2b (PegIntron)- 1 a 1,5mcg/kg/semana, ambos por via
subcutânea;
associado à:
Ribavirina - 11 a 15mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas tomadas (12/12h).
(no Brasil não são disponíveis as apresentações de 90 e 135mcg de Pegasys.
Todavia, a seringa preenchida é graduada para essas dosagens).

3.4 - Monitoramento durante o tratamento:

O acompanhamento clínico deve ser pelo menos mensal. Os seguintes exames devem ser realizados durante o tratamento:

- Hemograma mensal ou conforme a necessidade; no caso de tratamento com inibidores de protease, pode ser necessário colher hemograma com maior frequência, quinzenal ou semanal, principalmente nas primeiras quatro a oito semanas, até que haja estabilização dos níveis de hemoglobina.
- ALT, AST, gama-GT, fosfatase alcalina, albumina, bilirrubinas e TP-AP c/ RNI, creatinina, uréia, sódio, potássio e alfafetoproteína no início, semanas 12, 24, 36 e 48;
- TSH e T4 livre: recomenda-se a dosagem trimestral. Casos com tireoidopatia prévia ao tratamento devem ter as dosagens realizadas mensalmente.
- Outros, conforme a necessidade.

3.5 - Hepatite C aguda

Solicitar carga viral antes do início do tratamento.

Medicação:

Esquema 1: Interferon convencional alfa 2a - 6.000.000UI; ou 2b - 5.000.000UI, diariamente, via subcutânea, por 4 semanas (indução); seguido de 3.000.000UI 3 vezes por semana por 20 semanas, totalizando 24 semanas.

Esquema 2: Interferon convencional alfa 2a ou 2b - 3.000.000UI, 3 vezes por semana, via subcutânea, associado à ribavirina - 11 a 15mg/kg/dia, via oral, diariamente, por 24 semanas.

3.6 - Situações especiais

3.6.1 - Coinfecção crônica com vírus da hepatite B: instituir o tratamento independente da biópsia hepática. Para pacientes com HBeAg reagente, tratar a hepatite C crônica e utilizar PEG-interferon associado à ribavirina por 48 a 72 semanas, conforme a resposta do vírus da hepatite C crônica. Para pacientes HBeAg não reagente e carga viral do vírus B acima de 2000UI/ml, priorizar o tratamento para a hepatite C e depois avaliar o VHB-DNA e iniciar terapia da hepatite B crônica com tenofovir ou entecavir se necessário.

3.6.2 - Insuficiência renal crônica dialítica: em geral utiliza-se a monoterapia com interferon, nas seguintes doses:

INF convencional 2a/2b = 3.000.000UI 3 vezes por semana;

PEG-INF alfa 2a = 135mcg/semana se Clcr < 30ml/min;

PEG-INF alfa 2b = 0,5 a 1mcg/kg/semana.

A ribavirina tem sua eliminação reduzida em pacientes com falência renal e seu uso é controverso e pouco estudado. As doses de ribavirina (na apresentação de 250mg) devem ser reduzidas conforme o clearance de creatinina (Clcr):

Clcr de 30 a 50ml/min = alternar doses de 250 e 500mg/dia.

Clcr < 30ml/min e hemodiálise = 250mg/dia.

No caso da ribavirina na apresentação de 200mg (Copegus ou Rebetol) a redução será a seguinte:

Clcr 30 a 50ml/min = alternar doses de 200 e 400mg/dia.

Clcr < 30ml/min e hemodiálise = 200mg/dia.

As doses de ribavirina podem variar de acordo com a tolerância, observada pela dosagem de hemoglobina plasmática. A eritropoietina pode ser utilizada para combater a anemia.

3.7 - Gerenciamento dos efeitos adversos

A utilização de medicação sintomática de apoio deve ser realizada com cautela, atentando para possíveis interações medicamentosas, principalmente nos tratamentos com inibidores da protease. As interações medicamentosas podem ser verificadas nos sites:

<http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx> ou
<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

3.7.1 - Síndrome gripal: caracterizada por febre, mal estar, mialgias, artralgias, fadiga e tosse. Recomenda-se utilizar medicação sintomática:

Paracetamol - 500 a 750mg VO 6/6h. Pode ser usado preventivamente antes das aplicações de interferon, para minimizar os efeitos adversos.

Dipirona - 500 a 1000mg VO 6/6h.

Ibuprofeno - 400 a 600mg VO 12/12h (não utilizar em cirróticos).

3.7.2 - Sintomas gastrintestinais: náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e epigastralgia. Recomenda-se usar medicação sintomática:

Metoclopramida - 10mg VO 6/6h.

Dimenidrato - 50 a 100mg VO 6/6h.

Bromoprida - 10mg VO 8/8h ou 6/6h.

Escopolamina - 10mg VO 6/6h.

Loperamida - 2mg VO 1 ou 2x/dia, associado à rehidratação oral.

Omeprazol - 20 a 40mg VO 1 ou 2x/dia (outros IBP's podem ser usados).

Ranitidina - 150mg VO 12/12h ou 300mg 1x/dia.

Outros problemas gastrintestinais, como gastrite, refluxo gastro-esofágico, úlcera gástrica ou duodenal (com ou sem hemorragia), colecistite aguda, pancreatite aguda, diverticulite aguda, apendicite aguda, etc., devem ser abordados com medidas específicas para cada caso e deve-se considerar a interrupção do tratamento da hepatite C.

O prurido anal pode ocorrer durante o tratamento com telaprevir e pode ser evitado com a ingestão dessa medicação com uma refeição contendo de 20 a 25g de gordura, que aumenta a absorção do telaprevir e reduz a irritação anal provocada pela droga não absorvida ao passar pelo canal anal. Pomadas como Proctyl, Xyloproct, corticóide ou calamina aliviam o sintoma, assim como banhos de assento com água morna.

3.7.3 - Reações cutâneas e alérgicas: pele ressecada, prurido, exantema. Convém consultar dermatologista nas reações mais severas.

Creme de uréia a 10 ou 20% ou similar para hidratação cutânea.

Antihistamínicos para prurido: fexofenadina - 120 a 180mg VO 1x/dia; loratadina - 10mg VO 1x/dia; desloratadina - 5mg VO 1x/dia; cetirizina - 10mg VO 1x/dia; levocetirizina - 5mg VO 1x/dia; hidroxizina - 25mg VO 8/8h; dexclorfeniramina - 2 a 6mg VO 1 a 2x/dia; prometazina - 25 a 50mg VO, IM ou EV para casos mais graves.

Reações cutâneas graves, atingindo mais de 50% da superfície corpórea e com lesões que denotam gravidade, como vesículas ou bolhas, ulcerações de mucosas, lesões em alvo, descamação ou desprendimento da epiderme, púrpura, eritema multiforme, DRESS (drug related eosinophilia systemic syndrome) ou AGEP (acute generalized exantematous pustulosis), erupção bolhosa generalizada, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica necessitam de abordagem imediata, com interrupção do interferon e ribavirina e inibidores da protease e tratamento adequado, inclusive com internação hospitalar se necessário.

A exacerbação da psoríase pode requerer a interrupção do tratamento com interferon e ribavirina. Reações alérgicas graves, como broncoespasmo, angioedema e anafilaxia requerem tratamento de urgência e interrupção da terapia com interferon e ribavirina. A sarcoidose cutânea ou em outros locais, apesar de rara, requer o uso de corticóide, em geral sistêmicos, o que acarreta em suspensão do tratamento da hepatite C. A superfície corpórea atingida por lesões pode ser estimada conforme a tabela 2:

Tabela 2: estimativa de gravidade das lesões cutâneas pela área de superfície corpórea atingida (regra dos nove).

Área do corpo (adulto)	% de área
Cabeça	9
Tronco anterior	18
Tronco posterior	18
Braços	9 (D) + 9 (E)
Pernas (cada)	18 (D) + 18 (E)
Períneo	1

A conduta frente a lesões cutâneas pode ser resumida na tabela 3:

Tabela 3: Classificação das lesões cutâneas e conduta terapêutica.

Gravidade	Grau	Descrição	Ação
Leve	1	Exantema localizado, com distribuição limitada (< 20%) com ou sem prurido associado.	Protetor solar Creme hidratante Antihistamínico oral Pomada de corticóide
Moderada	2	Exantema difuso atingindo menos de 50% da superfície corpórea, com ou sem prurido ou descamação superficial da pele. Pode haver enantema, sem ulceração.	Protetor solar Creme hidratante Antihistamínico oral Pomada de corticóide
Grave	3	Exantema atingindo mais de 50% da superfície corpórea. Presença de vesículas ou bolhas, ulceração de mucosas, descolamento da epiderme, lesões em alvo, eritema multiforme ou púrpura.	Suspender PEG-interferon, ribavirina e inibidor de protease. Considerar internação e tratamento sistêmico. Consultar dermatologista.
Risco de vida	4	Síndrome de Steven-Johnson. Necrólise epidérmica tóxica. Reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). Pustulose exantemática generalizada aguda	Suspender PEG-interferon, ribavirina e inibidor de protease. Considerar internação e tratamento sistêmico. Consultar dermatologista.

3.7.4 - Depressão e sintomas correlatos: quando aparece durante o tratamento deve ser acompanhada por psiquiatra e tratada com antidepressivos. Em geral, utilizam-se inibidores da recaptação da serotonina ou tricíclicos, com associação de estabilizadores do humor em casos de distúrbio bipolar do humor. A ideação suicida é considerada grave e de abordagem emergencial, devido ao risco de vida. O tratamento medicamentoso deve ser prontamente instituído e recomenda-se interromper definitivamente o tratamento com interferon e ribavirina nos casos graves ou de difícil controle.

A irritabilidade pode ser um sintoma de depressão incipiente e deve ser abordada medicamentosamente, com antidepressivos. A insônia é comum e requer o uso de medicação (benzodiazepínicos, zolpidem, etc.). Outros sintomas podem ocorrer: falta de concentração, diminuição da libido, ansiedade, agressividade, emotividade, pesadelos, desmaios, sonolência, diminuição da memória, tonturas, etc. A abordagem deve ser individualizada com utilização de medicação sintomática e psicoterapia de suporte se necessário.

3.7.5 - Distúrbios endócrinos: os principais distúrbios endócrinos que podem aparecer durante o tratamento são o hiper ou hipotireoidismo e o diabetes mellitus, que devem ser tratados com a medicação habitual.

3.7.6 - Anemia: é classificada de acordo com a tabela DAIDS, na tabela 4.

Tabela 4: classificação da anemia.

Grau	Hb* (HIV +)	Hb* (HIV-)	Queda de Hb
I	8,5 – 10	10,9 – 10	2,5 – 3,4
II	7,5 – 8,4	9,9 – 9	3,5 – 4,4
III	6,5 – 7,4	8,9 – 7	≥ 4,5
IV	< 6,5	≤ 7	

* Hb em g/dl.

No caso de terapia dupla (PEG-interferon e ribavirina), nos pacientes sintomáticos, o tratamento consiste inicialmente em tentar reverter a anemia com eritropoietina, nas doses de 30.000 a 40.000UI via subcutânea por semana. Se não houver sucesso, reduzir ou interromper as doses de RBV, conforme tabela 5 abaixo.

Tabela 5: esquema de redução ou interrupção da ribavirina em caso de anemia.

Hb (g/dl)	Sem cardiopatia
< 10	Reduzir RBV* – 500 a 750mg/dia
< 8,5	Interromper permanentemente RBV

ou

Hb (g/dl)	Cardiopatia estável
Queda ≥ 2 por qualquer período de 4 semanas	Reduzir RBV – 500 a 750mg/dia
< 12 após 4 semanas de redução de dose da RBV	Interromper permanentemente RBV

* RBV: comercializada como comprimidos de 250mg; Rebetol e Copegus: comprimidos de 200mg.

Se não houver melhora e a hemoglobina persistir abaixo de 7g/dl e o paciente apresentar sintomas de anemia, está indicada a transfusão de concentrado de hemácias.

No caso de terapia tripla (PEG-interferon, ribavirina e inibidor de protease), dá-se preferência a redução da dose de ribavirina em etapas de 250mg ou de uma só vez para 500 a 750mg/dia.

3.7.7 - Neutropenia: recomendamos a redução da dose de interferon quando a contagem de neutrófilos cair abaixo de $500/\text{mm}^3$, conforme esquema abaixo:

PEG-INF alfa 2a (Pegasys): Inicialmente 135mcg/semana ou 90mcg/semana se não houver melhora.

PEG-INF alfa 2b (PegIntron): Inicialmente 1mcg/kg/semana ou 0,5mcg/kg/semana se não houver melhora.

Reservamos o uso de filgrastima quando há neutropenia menor que $500/\text{mm}^3$, devido ao acúmulo de efeitos adversos e à baixa incidência de infecções que ocorre entre 500 e $1000 \text{ neutrófilos}/\text{mm}^3$. A filgrastima é utilizada nas doses de 300mcg uma a três vezes por semana, por via subcutânea. O leucograma deve ser monitorado e a dose ajustada conforme a resposta, visando manter a contagem de neutrófilos pelo menos entre 500 e $1000/\text{mm}^3$. Se mesmo assim a neutropenia persistir ou piorar, interromper o interferon por uma ou duas semanas, usar filgrastima e se o número de neutrófilos aumentar, tentar reintroduzir o interferon. Caso contrário, se não houver melhora, interromper definitivamente o tratamento.

3.7.8 - Plaquetopenia: em caso de queda das plaquetas abaixo de $50.000/\text{mm}^3$, recomendamos a redução da dose do PEG-interferon, como especificado para neutropenia (vide item 3.7.7). Se as plaquetas caírem abaixo de $25.000/\text{mm}^3$, recomenda-se a suspensão do PEG-interferon, o que, em vigência de terapia tripla determina a suspensão de toda medicação (inibidor de protease e ribavirina).

3.7.9 - Sintomas cardiovasculares: deverão ser acompanhados pelo cardiologista principalmente na ocorrência de angina instável, hipertensão arterial sistêmica descompensada ou arritmias cardíacas devem ser prontamente tratadas e a interrupção do tratamento com interferon e ribavirina deve ser considerada, principalmente nos casos mais graves.

3.7.10 - Alterações visuais: sintomas de diminuição ou perda da visão devem ser prontamente abordados com exame do fundo de olho e através da recomendação oftalmologista deve ser considerada a interrupção do tratamento. Úlceras de córnea e conjuntivites devem ser abordadas com tratamento específico e orientação oftalmológica.

3.7.11-Infecções: casos de infecções leves a moderadas podem ser tratados com antimicrobianos, sem necessidade de interromper o tratamento com interferon e ribavirina. Entretanto, nos casos graves, que necessitem de internação é necessária a interrupção do tratamento da hepatite C.

3.7.12 - Piora da função hepática: a ocorrência de elevação das transaminases em duas vezes o valor imediatamente anterior ou 10 vezes o limite superior de normalidade, caracterizando exacerbação da hepatite ("flare"), requer inicialmente redução das doses de interferon e ribavirina e caso não haja melhora, sua interrupção.

3.7.13 - Lesões orais: são descritos diversos tipos de lesões orais, incluindo herpes simples, queilite angular, rachaduras labiais, ulcerações orais de diversas etiologias,

candidíase, língua careca ou geográfica, disgeusia, orofaringe irritada, líquen plano, etc. O tratamento é sintomático e local na maioria dos casos. Pode ser necessária a suplementação com complexos vitamínicos e higiene oral rigorosa, com uso de enxágues bucais contendo antissépticos, como a clorexidina. Os sintomas orais costumam ser acompanhados de perda do apetite e emagrecimento. Suplementos alimentares e polivitamínicos podem ser úteis nesses casos.

3.7.14 - Queda de cabelos: é comum o aparecimento de cabelos quebradiços, ressecados e com tendência à queda, por vezes exacerbada. Todavia, não é comum a ocorrência de calvície. Não há tratamento específico. Recomenda-se o uso de xampu neutro. Nos casos de dermatite seborreica pode ser utilizado xampu contendo cetoconazol a 2%.

3.7.15 - Irritação no local da injeção: recomenda-se o rodízio dos locais de injeção do interferon (abdome, face posterior dos braços e face anterior das coxas). Em caso de irritação, passar creme hidratante e se não melhorar, usar pomada de corticóide. A dor no local da injeção pode ser combatida com aplicação local de gelo.

3.7.16 - Câncer de fígado: o aparecimento de hepatocarcinoma durante o tratamento da hepatite C é infrequente, mas pode ocorrer em pacientes cirróticos ou com fibrose avançada. Requer imediata interrupção do tratamento com interferon e ribavirina e abordagem específica do(s) nódulo(s) em serviço especializado.