

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Hepatite C e coinfeções



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018

Ministério da Saúde.

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 CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação,



exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite C e coinfeções foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 72ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião do plenário, realizada nos dias 07 e 08 de novembro de 2018, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPEUTICAS HEPATITE C E COINFECÇÕES

1. INTRODUÇÃO

O HCV pertence ao gênero Hepacivirus, família *Flaviviridae* (Thiel et al. 2005). Sua estrutura genômica é composta por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA), de polaridade positiva, com aproximadamente 9.400 nucleotídeos. Existem, pelo menos, 7 genótipos e 67 subtipos do vírus (Smith et al. 2014), que podem caracterizar infecções agudas ou crônicas.

A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado, a exemplo do compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos para uso de drogas entre pessoas infectadas, reutilização ou falha de esterilização de equipamentos médicos ou odontológicos, falha de esterilização de equipamentos de manicures e reutilização de material para realização de tatuagem e uso de sangue e seus derivados contaminados (Westbrook e Dusheiko 2014; World Health Organization 2017). A transmissão sexual do HCV também tem sido relatada de forma esporádica. De forma geral, a transmissão sexual desse vírus é pouco eficiente e ocorre em relações sem uso de preservativo. Há também a possibilidade de transmissão vertical, em menor proporção dos casos (Fauteux-Daniel et al. 2017).

De modo geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica. A maioria dos casos têm apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem diagnóstico. Em geral, o diagnóstico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue. Esse fato reitera a importância da suspeição clínica por toda a equipe multiprofissional e do aumento da oferta de diagnóstico sorológico – especialmente para as populações vulneráveis ao HCV.

A hepatite crônica pelo HCV é uma doença de caráter insidioso, caracterizando-se por um processo inflamatório persistente. Na ausência de tratamento, ocorre cronificação em 60% a 85% dos casos; em média, 20% podem evoluir para cirrose ao longo do tempo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de CHC é de 1% a 5% (Westbrook e Dusheiko 2014). O risco anual de descompensação hepática é de 3% a 6%. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito, nos próximos 12 meses, é 15% a 20% (Westbrook e Dusheiko 2014).

No entanto, a taxa de progressão para cirrose é variável e pode ser mais acelerada em determinados grupos de pacientes, como alcoolistas ou coinfetados pelo HIV (Westbrook e Dusheiko 2014). A evolução para óbito, geralmente, decorre de complicações da hepatopatia crônica, como a insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (varizes gastresofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite), encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC).

1.1. Epidemiologia

Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo e que cerca de 400 mil vão a óbito todo ano, devido a complicações desta doença, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (Westbrook e Dusheiko 2014; World Health Organization 2017).

O Ministério da Saúde, em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e o Center for Diseases Analysis (CDA), por meio da elaboração do Modelo Matemático, atualizaram os dados epidemiológicos relativos à epidemia da hepatite C no Brasil, visando aprimorar as ações de atenção, prevenção, vigilância e tratamento das hepatites virais em nosso país. Estima-se que a prevalência de pessoas soro-reagentes (anti-HCV) seja de aproximadamente 0,7%, o que corresponde aproximadamente cerca de 1.032.000 pessoas soro-reagentes para o vírus da hepatite C no Brasil. Essas pessoas foram expostas ao vírus C. Desses casos, estima-se que 657.000 sejam virêmicos e que realmente necessitem de tratamento (Benzaken A et al. 2018). Ressalta-se que a prevalência de 0,7% é referente à população geral compreendida entre a faixa de 15 a 69 anos, até o ano de 2016.

O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo e é responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%) (Messina et al. 2015; World Health Organization 2016). No Brasil, o genótipo mais prevalente é o genótipo 1, seguido do genótipo 3. O genótipo 2 é frequente na região



Centro-Oeste (11% dos casos), enquanto o genótipo 3 é mais frequentemente detectado na região Sul (43%) (Campiotto et al. 2005).

1.2. Vigilância epidemiológica das hepatites virais

Por representarem um problema de saúde pública no Brasil, as hepatites virais são de notificação compulsória desde o ano de 1996. O objetivo geral da vigilância epidemiológica das hepatites virais é monitorar o comportamento da doença e seus fatores condicionantes e determinantes, com a finalidade de recomendar e adotar medidas de prevenção e controle, bem como avaliar o seu impacto.

As hepatites virais são doenças de notificação compulsória regular (em até sete dias). Portanto, todos os casos confirmados e surtos devem ser notificados e registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), utilizando-se a Ficha de Investigação das Hepatites Virais. As fichas devem ser encaminhadas ao órgão responsável pela vigilância epidemiológica local.

As principais fontes notificadoras são: unidades de saúde, hemocentros e bancos de sangue, clínicas de hemodiálise, laboratórios, comunidade, escolas, creches, entre outras. Além disso, os casos podem ser captados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), Sistemas de Informações Hospitalares (SIH) e nos sistemas de informação das Vigilâncias Sanitária e Ambiental.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE - CID-10

- B17.1 – Hepatite viral aguda C
- B18.2 – Hepatite viral crônica C

3. DIAGNÓSTICO

Com o objetivo de ampliar o acesso ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite C em todo o território nacional, recomenda-se que os grupos populacionais abaixo mencionados sejam prioritariamente testados quanto à presença do vírus da hepatite C – HCV. Alguns grupos populacionais, listados a seguir, por sua maior vulnerabilidade no que concerne à chance de exposição ao vírus da hepatite C, devem ser testados de forma periódica pelo menos, uma vez ao ano ou antes disso, se clinicamente indicado:

- Pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) – PVHIV;
- Pessoas sexualmente ativas prestes a iniciar Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV (a indicação de testagem seguirá o protocolo de PrEP);
- Pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas infecções sexualmente transmissíveis;
- Pessoas trans;
- Trabalhadores(as) do sexo;
- Pessoas em situação de rua;

Outros grupos populacionais devem também ser prioritariamente testados, mas basta que essa testagem seja realizada uma única vez, desde que não apresentem histórico de novas exposições associadas ao risco de aquisição de nova infecção, conforme listagem abaixo:

- Todas as pessoas com idade igual ou superior a 40 anos;
- Pacientes ou profissionais da área da saúde que tenham frequentado ambientes de hemodiálise em qualquer época;
- Pessoas que usam álcool e outras drogas;
- Pessoas com antecedente de uso de drogas injetáveis em qualquer época, incluindo aqueles que injetaram apenas uma vez;
- Pessoas privadas de liberdade;



- Pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1992 ou transplantes (em qualquer época), devem realizar o teste pelo menos uma vez na vida, por conta da possibilidade de infecção no passado;
- Pessoas com antecedente de exposição percutânea/parenteral a SANGUE OU OUTROS MATERIAIS BIOLÓGICOS em locais que não obedeçam às normas da vigilância sanitária (ambientes de assistência à saúde, tatuagens, escarificações, *piercing*, manicure, lâminas de barbear ou outros instrumentos perfuro-cortantes);
- Pessoas com antecedente ou em risco de exposição a sangue ou outros materiais biológicos contaminados: profissionais de saúde, cuidadores de pacientes, bombeiros, policiais, etc.;
- Crianças nascidas de mães que vivem com o HCV;
- Familiares ou outros contatos íntimos (comunicantes), incluindo parceiros sexuais, de pessoas que vivem ou com antecedente de infecção pelo HCV;
- Pessoas com antecedente de uso, em qualquer época, de agulhas, seringas de vidro ou seringas não adequadamente esterilizadas, ou de uso compartilhado, para aplicação de medicamentos intravenosos ou outras substâncias lícitas ou ilícitas recreativas (vitamínicos, estimulantes em ex-atas, etc.);
- Pacientes com diagnóstico de diabetes, doenças cardiovasculares, antecedentes psiquiátricos, com histórico de patologia hepática sem diagnóstico, com elevações de ALT e/ou AST, com antecedente de doença renal ou de imunodepressão, a qualquer tempo.

3.1. Diagnóstico Clínico

Sintomas estão presentes na minoria de casos (20%-30%) e geralmente são inespecíficos, tais como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Uma menor parte dos pacientes apresenta icterícia ou escurecimento da urina (Westbrook e Dusheiko 2014). Casos de insuficiência hepática, ou casos fulminantes, são extremamente raros (Farci et al. 1996). A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 15% a 40% dos casos. Alguns fatores do hospedeiro parecem associados à eliminação viral espontânea, tais como idade inferior a 40 anos, sexo feminino, aparecimento de icterícia e fatores genéticos, como polimorfismo CC da interleucina-28B (IL28B) (Sharma and Feld 2014). Quando sintomas inespecíficos estão presentes, o diagnóstico diferencial é possível apenas com a realização de testes rápidos, testes sorológicos (para detecção de anticorpos) ou teste para a detecção do RNA do HCV (HCV-RNA).

3.2. Diagnóstico Laboratorial

3.2.1. Hepatite C Aguda

O RNA do HCV pode ser identificado no soro ou plasma antes da presença do anti-HCV. A presença do RNA do HCV (CV-HCV) pode ocorrer cerca de duas semanas após a exposição ao agente infeccioso. A presença dos anticorpos anti-HCV é mais tardia e ocorre cerca de 30 a 60 dias após a exposição ao vírus. Os níveis séricos do HCV-RNA aumentam rapidamente durante as primeiras semanas, atingindo os valores máximos de 10^5 a 10^7 UI/mL imediatamente antes do pico dos níveis séricos de aminotransferases, podendo coincidir com o início dos sintomas.

Nos pacientes sintomáticos, os sintomas de infecção aguda costumam ocorrer entre quatro a doze semanas após a exposição ao HCV. A fase aguda da hepatite C pode durar até seis meses, mas sua resolução costuma acontecer até a 12ª semana (Grebely, Matthews, e Dore 2011). A definição de hepatite C aguda se dá por:

- Soroconversão recente (há menos de seis meses) e com documentação do anti-HCV não reagente no início dos sintomas ou no momento da exposição, e anti-HCV reagente na segunda dosagem, realizada com intervalo de 90 dias; **OU**
- Anti-HCV não reagente e detecção do HCV-RNA em até 90 dias após o início dos sintomas ou a partir da data de exposição, quando esta for conhecida.



3.2.2. Hepatite C Crônica

3.2.2.1. Anti-HCV e HCV-RNA

A investigação da infecção pelo HCV pode ser feita em ambiente laboratorial, ambulatorial, em ações de rua ou campanhas em regiões de difícil acesso. A testagem para o anti-HCV realizada em ambiente laboratorial, utiliza testes sorológicos, como os do tipo Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Os exames que podem ser realizados fora do ambiente laboratorial são os testes por imunocromatografia de fluxo, mais conhecidos como teste rápido (TR).

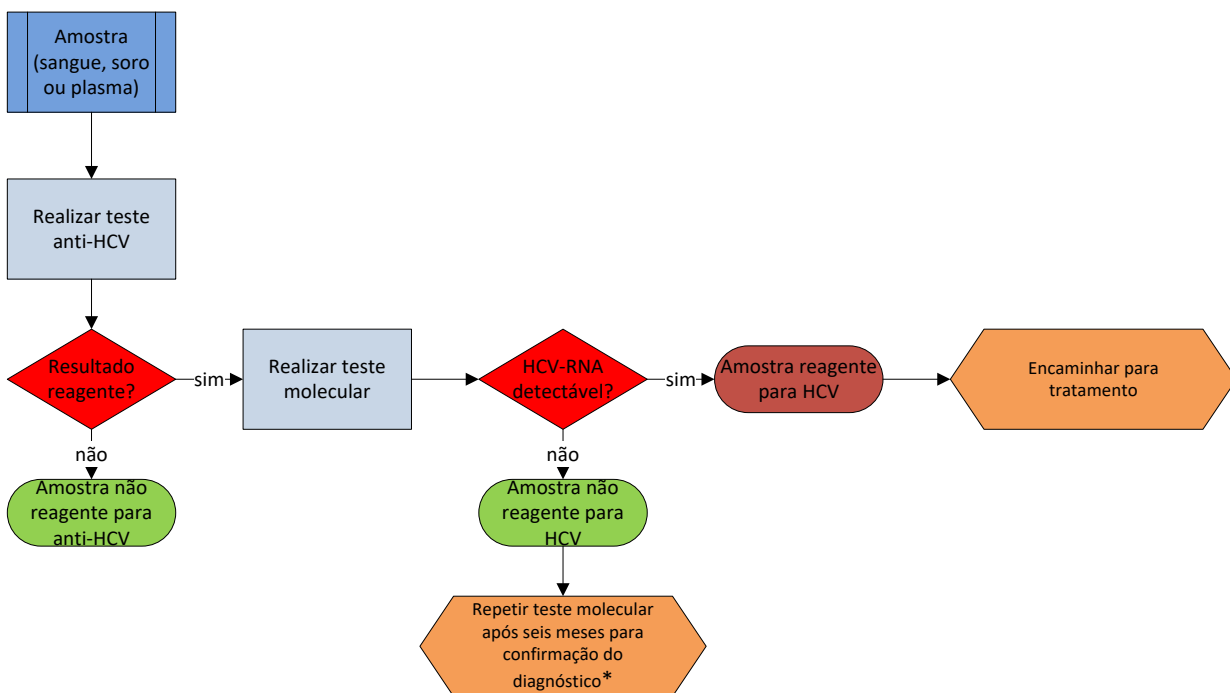
O anti-HCV é um marcador que indica contato prévio com o vírus. Isoladamente, um resultado reagente para o anticorpo não permite diferenciar uma infecção resolvida naturalmente de uma infecção ativa. Por isso, para o diagnóstico laboratorial da infecção, um resultado anti-HCV reagente precisa ser complementado por meio de um teste para detecção direta do vírus. Os testes de ácidos nucleicos (ou testes moleculares) devem ser utilizados para detectar o HCV-RNA circulante no paciente e, portanto, confirmar a presença de infecção ativa.

Os testes moleculares quantitativos também são conhecidos como testes de carga viral (CV), e são capazes de quantificar o número de cópias de genomas virais circulantes em um paciente. As metodologias quantitativas disponíveis hoje são similares às metodologias qualitativas no que se refere à sensibilidade e especificidade do teste. No âmbito do SUS, o MS mantém uma rede de laboratórios que realizam testes para a detecção quantitativa do HCV-RNA (CV do HCV).

Desta forma, recomenda-se que o diagnóstico laboratorial da hepatite C seja realizado com, pelo menos, dois testes, conforme detalhado no texto acima e no fluxograma abaixo:

1-O teste inicial deve ser realizado através da pesquisa de anticorpos para esse vírus. A pesquisa de anticorpos pode ser realizada através de metodologia sorológica clássica (tipo ELISA) ou através dos chamados TR;

2-Caso este primeiro teste seja reagente, por qualquer uma dessas metodologias, em uma segunda etapa, deve-se realizar a investigação da presença de replicação viral através de teste de biologia molecular que identifica a presença do RNA viral, conforme fluxograma abaixo:



*A repetição do teste molecular está indicada, a critério médico, nos seguintes casos: (i) Em casos de suspeita de nova exposição nos últimos 6 meses que antecedem a realização da sorologia; (ii) Quando houver forte suspeita clínica de doença pelo VHC; (iii) Quando houver qualquer suspeita em relação ao manuseio ou armazenamento do material utilizado para realização do teste molecular. Além disso, o teste molecular deverá ser repetido nos casos de pacientes em diálise.



A conclusão do fluxograma com um resultado não reagente é liberada com base em um único teste. Entretanto, caso a suspeita diagnóstica persista, sugere-se que uma nova amostra seja coletada em 30 dias após a data da primeira amostra. A conclusão do fluxograma como reagente, no caso das hepatites virais B e C, só deverá ser liberada com base no resultado de, pelo menos, dois testes sequenciais.

A definição de hepatite C crônica se dá por:

- Anti-HCV reagente por mais de seis meses; E
- Confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável por mais de seis meses.

Não existe necessidade de confirmação sorológica (teste tipo Elisa) após a realização de um teste rápido cujo resultado seja reagente. Ambos os testes são equivalentes e devem ser seguidos por método complementar de biologia molecular.

Vale mencionar que em determinadas situações clínicas, como pacientes com doença aguda pelo HCV em fase inicial (até 30 dias), pacientes imunodeprimidos e dialíticos, a presença de anticorpos anti-HCV pode não ocorrer, em decorrência da incapacidade imunológica desses pacientes para produzir anticorpos. Nessas situações, o diagnóstico da infecção pelo HCV deverá ser realizado pela presença do RNA-HCV (CV-HCV), por método de biologia molecular.

Com o objetivo de normatizar o diagnóstico do HCV e coinfeções o Ministério da Saúde disponibiliza o Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, que deverá ser consultado pelos profissionais nos serviços de saúde.

3.2.2.2. Genotipagem

O exame de genotipagem do HCV utiliza testes moleculares capazes de identificar os genótipos, subtipos e populações mistas do HCV. A metodologia utilizada para a genotipagem exige que a amostra apresente carga viral mínima de 500 UI/mL, que deverá ser comprovada por teste de quantificação de CV-HCV, realizado em um período anterior máximo de 12 meses.

Nos casos de CV-HCV inferior ao limite de detecção (500 UI/mL), em que não é possível caracterizar o genótipo, deve-se considerar o mesmo esquema terapêutico recomendado para o genótipo 3.

Nas situações em que a subtipagem do genótipo 1 não for possível, como nos casos em que se identifica subtipo indeterminado ou subtipos 1a/1b, quando outros subtipos do genótipo 1 forem identificados (1c ou outros), ou quando houver dúvidas quanto a determinação do genótipo devem-se adotar os esquemas de tratamento indicados para genótipo 1a.

Ressalta-se que a necessidade de realização do teste de genotipagem dependerá da alternativa terapêutica que será ofertada. Posto isso, a orientação acerca das condições para realização da genotipagem será feita por meio de Nota Técnica específica, conforme detalhado no “Item 7.2” deste PCDT.

3.2.2.3. Estadiamento da doença hepática

O tratamento da hepatite C está indicado na presença da infecção aguda ou crônica pelo HCV, independentemente do estadiamento da fibrose hepática. No entanto, é fundamental saber se o paciente tem fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4), pois a confirmação desse diagnóstico poderá afetar a condução clínica do paciente e o esquema de tratamento proposto.

Dessa forma recomenda-se que o estadiamento da doença hepática seja realizado para todos os pacientes infectados pelo vírus da hepatite C, coinfectados ou não pelo HIV, de modo a caracterizar ausência ou presença de doença avançada, a fim de definir o esquema terapêutico mais adequado.

O estadiamento poderá ser realizado por qualquer um dos métodos disponíveis: APRI ou FIB4, biópsia hepática, elastografia hepática. Devido à maior praticidade e disponibilidade da utilização dos métodos APRI e FIB 4, estes métodos deveriam ser os métodos preferencialmente indicados. Estes métodos de forma geral, apresentam boa especificidade, porém baixa sensibilidade. Caso o paciente não seja classificado como F3 ou F4 por esses métodos, a realização de métodos complementares, como a



biópsia hepática ou a elastografia hepática, poderão ser indicadas a critério do médico assistente responsável (Vide Quadro 1 abaixo).

A coinfeção com o HIV pode interferir na interpretação desses escores, superestimando o grau de envolvimento hepático. Entretanto, na impossibilidade de realização de elastografia ou biópsia hepática em pacientes coinfectados pelo HIV, a utilização do APRI ou FIB 4, de maneira opcional, poderá ser utilizada na caracterização de doença hepática avançada neste grupo de pacientes. No entanto, a realização da biópsia hepática é opcional na indicação do tratamento da hepatite C.

Para a indicação de esquemas terapêuticos específicos aos pacientes com cirrose compensada ou descompensada, é necessária a caracterização clínica da doença avançada. As características clínicas ou ultrassonográficas que definem doença hepática avançada/cirrose são: presença de circulação colateral, fígado e bordas irregulares, esplenomegalia, aumento do calibre da veia porta, redução do fluxo portal, ascite e varizes esofágicas. Dessa forma, exames complementares que caracterizem a doença avançada poderão substituir o estadiamento da doença hepática pelos métodos descritos abaixo.

APRI e FIB4

APRI (AST to Platelet Ratio Index) e FIB4 (Fibrosis-4)

- Para calcular o APRI:

$$\circ APRI = \frac{\text{Valor de AST (UI/L)}}{\frac{\text{Limite Superior Normal de AST (UI/L)}}{\text{Contagem de Plaquetas (10}^9\text{)}}} \times 100$$

- Para calcular o FIB4:

$$\circ FIB4 = \frac{\text{Idade (anos)} \times \text{AST (UI/L)}}{\text{Contagem de Plaquetas (10}^9\text{)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}}$$

Neste PCDT, utiliza-se a escala METAVIR para caracterizar o estadiamento de fibrose e a cirrose hepática. A correlação dos resultados de APRI e FIB4 com a escala METAVIR está apresentada no quadro a seguir:

Quadro 1 - Caracterização de fibrose hepática conforme valores de APRI e FIB4

APRI (avaliação de fibrose hepática avançada)			
Resultado	<0,5	0,5-1,49	≥1,5
Interpretação	Baixa probabilidade de fibrose hepática F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de fibrose hepática F3 ou F4
APRI (avaliação de cirrose hepática)			
Resultado	<1,0	1,0-1,49	≥2,0
Interpretação	Baixa probabilidade de cirrose (F4)	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de cirrose (F4)
FIB-4 (avaliação de fibrose hepática avançada ou cirrose)			
Resultado	<1,45	1,45-3,24	≥3,25
Interpretação	Baixa probabilidade de F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de F3 ou F4

Fonte: CAHV/DIAHV/SVS/MS.

APRI e FIB4 são escores de biomarcadores que apresentam boa especificidade, porém baixa sensibilidade. Caso o paciente não seja classificado como F3 ou F4 por esses métodos, a realização de métodos complementares, como a biópsia hepática ou a elastografia hepática, poderá ser indicada a critério do médico assistente responsável. Coinfeções podem afetar os escores, superestimando o grau de envolvimento hepático. Entretanto, na impossibilidade de realização de elastografia ou biópsia hepática em pacientes coinfectados pelo HIV, a utilização do APRI ou FIB 4, de maneira opcional, poderá



ser utilizada na caracterização de doença hepática avançada. No entanto, a realização da biópsia hepática é opcional na indicação do tratamento da hepatite C.

Biópsia hepática

A biópsia hepática é o exame padrão-ouro para a avaliação da fibrose hepática. Pode ser realizada com diferentes técnicas e tipos de agulha (Bateson et al. 1980; Colombo et al. 1988; Vargas-Tank et al. 1985). Além disso, é útil no diagnóstico de outras doenças hepáticas concomitantes – como a doença gordurosa, que influencia de maneira significativa a evolução dos casos e o manejo dos pacientes. Entretanto, a biópsia hepática é um procedimento invasivo, que requer estrutura apropriada.

A biópsia hepática não está indicada para casos de hepatite C aguda, que se caracteriza pela presença predominante de alterações necroinflamatórias no parênquima, em contraposição à hepatite crônica, cuja inflamação é predominantemente portal e sem atividade de interface (Bedossa and Poynard 1996). Nesta situação, a realização da biópsia hepática poderá ser realizada, excepcionalmente, quando houver dúvida de diagnóstico, ou quando outros diagnósticos diferenciais estiverem sendo investigados;

Os resultados da biópsia hepática devem ser avaliados conforme a classificação da alteração arquitetural (estágio de fibrose) e da atividade inflamatória. A correspondência das classificações anatomopatológicas à escala METAVIR está detalhada nos quadros a seguir:

Quadro 2 - Classificação da alteração arquitetural (fibrose)

SBP, 2000	ISHAK, 1995	METAVIR, 1994
0	0	0
1	1 ou 2	1
2	3	2
3	4 ou 5	3
4	6	4

Fontes: Eloiza n.d.; Ishak et al. 1995; Zioli et al. 2005.

Quadro 3 - Classificação da atividade inflamatória (A)

SBP, 2000 e ISHAK, 1995	METAVIR
0 ou 1	0
0 ou 1	1 ou 2
2	0 – 1
2	2
2	3 – 4
3	0 – 2
3	3 – 4
4	0 – 4

Fontes: Eloiza n.d.; Ishak et al. 1995; Zioli et al. 2005.

Elastografia hepática

Realizada por meio de diferentes métodos, a elastografia hepática é um procedimento não invasivo que permite a identificação do estágio de fibrose hepática (Lupsor et al. 2012; Morikawa 2012). Uma das suas principais vantagens é a possibilidade de avaliação de uma área maior do que a avaliada por fragmento de biópsia hepática.

Algumas limitações são a especificidade da tecnologia; a potencial interferência em situações que aumentam a rigidez hepática, independentemente de fibrose, como: elevada atividade necroinflamatória (ALT >5x o limite superior da normalidade – LSN), excesso de ingestão de bebidas alcoólicas, colestase extra-hepática, congestão hepática, alto grau de esteatose/obesidade, ausência de jejum de quatro horas, doenças de depósito e infiltração celular anômala no parênquima hepático. A elastografia apresenta também outras limitações – como valores de referência distintos, variando de acordo com a origem da doença hepática – e eventual mau desempenho em casos de obesidade (IMC >30kg/m²), com falhas em



aproximadamente 20% dos casos (Wong 2013). Não é possível realizar a elastografia hepática em pacientes com ascite. A elastografia não está indicada para pessoas que apresentem comorbidades com alterações do parênquima ou da função hepática, como a esquistossomose ou a leishmaniose.

Todo resultado diagnóstico deve ser avaliado no contexto do caso em questão e as disparidades necessitam ser checadas por outros métodos, mais precisos. Recomenda-se, para melhorar a acurácia do diagnóstico, a associação de APRI e/ou FIB4 com elastografia.

Os pontos de corte da elastografia para classificação do estadiamento de fibrose hepática conforme a escala METAVIR são apresentados segundo modalidade de imagem e aparelho utilizado.

Quadro 4 - Pontos de corte da elastografia baseada em ultrassonografia, segundo aparelho, para classificação do estágio de fibrose hepática

Estágio da fibrose hepática pela escala METAVIR	Philips (m/seg)	SuperSonic Imagine (m/seg)	Toshiba (m/seg)	GE (m/seg)	ET KPa	Siemens (m/seg)
Fibrose ≥ 2	1,22	1,5	NA	1,66	7,1	1,34
Fibrose ≥ 3	1,49	1,7	NA	1,77	9,5	1,55
Fibrose ≥ 4	2,21	1,9	2,23	1,99	12,5	1,8

Fonte: Castera et al. 2005; Friedrich-Rust et al. 2012; RSNA 2015.

Quadro 5 - Pontos de corte da elastografia baseada em ressonância magnética, segundo aparelho, para classificação do estágio de fibrose hepática

Estágio da fibrose hepática pela escala METAVIR	GE KPa	Siemens KPa	Philips KPa
Fibrose ≥ 2	3,5	3,5	3,5
Fibrose ≥ 3	4,0	4,0	4,0
Fibrose ≥ 4	5,0	5,0	5,0

Fonte: RSNA 2015.

Identificação da cirrose descompensada (Child-Pugh)

A cirrose compensada é distinguida da descompensada por meio do escore de Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh), utilizado para avaliar o grau de deterioração da função hepática, além de ser marcador prognóstico.

O escore de Child-Pugh é calculado somando-se os pontos dos cinco fatores abaixo, variando entre 5 e 15. As classes de Child-Pugh são A (escore de 5 a 6), B (7 a 9) ou C (acima de 10). Em geral, a descompensação indica cirrose com um escore de Child-Pugh > 7 (classe B de Child-Pugh), sendo este um critério para inclusão do paciente no cadastro de transplante hepático.

Quadro 6 - Escore de Child-Pugh

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 $> 2,3$

Fonte: Child and Turcotte 1964; (Cholongitas, et al., 2005)



Nos pacientes com sinais clínicos e/ou achados ecográficos de cirrose hepática, não há necessidade de biópsia hepática ou outro método diagnóstico para indicação de tratamento. O tratamento da hepatite C, quando indicado em pacientes descompensados, exige atenção especial e deve ser realizado em centros especializados.

Manifestações extra-hepáticas

Além das alterações hepáticas, é muito importante investigar manifestações clínicas e laboratoriais extra-hepáticas, relacionadas à hepatite C. Podemos citar, dentre as fortemente associadas, as seguintes: crioglobulinemia, linfoma de células B, porfiria cutânea tarda, líquen plano, neuropatia, glomerulopatias. As manifestações possivelmente associadas, temos: úlcera corneana (úlcera Mooren), doença de tireoide, fibrose pulmonar, síndrome de sjögren, doença renal crônica, diabetes tipo II, vasculite sistêmica (poliarterite nodosa, poliangiitemicroscópica), artralgias, mialgias, poliartrite inflamatória, trombocitopenia autoimune, disfunção neurocognitiva, dentre outras.

3.2.2.4. Exames Complementares

A abordagem laboratorial inicial e de rotina do paciente com hepatite C crônica possui diversas finalidades tais como: definir o momento de início do tratamento; estabelecer o esquema terapêutico recomendado; avaliar a qualidade da resposta obtida com a estratégia terapêutica; e auxiliar no rastreamento de câncer. A fim de facilitar o monitoramento clínico do paciente com hepatite C crônica e auxiliar no melhor uso dos recursos técnicos e financeiros, este PCDT indica uma relação de exames complementares. Contudo, salienta-se que exames adicionais ou modificações na rotina de exames poderão ocorrer conforme a presença de comorbidades e a introdução – ou não – de tratamento antiviral. As consultas devem ser realizadas considerando-se o estado clínico do paciente, o tratamento em curso e a gravidade da doença.

Quadro 7 - Exames complementares recomendados a todos os portadores de hepatite C crônica, a serem solicitados na primeira consulta e durante o acompanhamento ambulatorial

Hemograma	A cada 6 meses
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)/Ureia/Creatinina	
Clearance estimado de creatinina	
AST/TGO (aspartato aminotransferase)	
ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase Alcalina (FAL) / Gama Glutamil Transferase (GGT) / Bilirrubina Total e Frações (BT+F)	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	
Urina tipo 1	A cada 12 meses



Fonte: CAHV/DIAHV/SVS/MS.

*As vacinas para hepatite A – estão disponíveis nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) e para hepatite B estão disponíveis nas salas de vacina do SUS.

** Características ultrassonográficas que definem doença hepática avançada/cirrose: circulação colateral, fígado reduzido e irregular, esplenomegalia, aumento do calibre da veia porta, redução do fluxo portal, ascite.

*** A biópsia hepática deve ser realizada a critério médico, pois o tratamento está indicado para todos independentemente do grau de fibrose hepática.

**** Métodos não invasivos para avaliação de fibrose são úteis para identificar o estágio de fibrose avançada (F3 e F4) com a finalidade de avaliar o tempo de extensão do tratamento.

*****A realização do clearance de creatinina com periodicidade de 3 a 6 meses está indicada apenas nos casos de doença renal crônica e cirrose.

Quadro 8 - Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com hepatite C crônica sem cirrose

Testerápido – hepatite B, sífilis, HIV	Detectar possíveis coinfeções
Vacinar para hepatites A e B*	CRIE (vacina hepatite A); vacina hepatite B, 3 doses (UBS)
β -HCG	A ser realizado ANTES da indicação do tratamento
Endoscopia digestiva alta em pacientes com evidências de doença avançada	A cada 6-12 meses, conforme diagnóstico de cirrose
Ultrassonografia de abdomen superior**	A cada 6 meses na vigência de cirrose
Biópsia hepática***	Individualizar
Elastografia hepática****	Individualizar
APRI	Individualizar
FIB 4	Individualizar
Hemograma	A cada 3-6 meses
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)	
Ureia/creatinina (clearance estimado de creatinina)*****	
AST/TGO (aspartato aminotransferase) ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase Alcalina (FAL) / Gama Glutamil Transferase (GGT) / Bilirrubina Total e Frações (BT+F)	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	
Urina tipo 1	
TSH/T4L	A cada 12 meses ou conforme tratamento instituído, de forma individualizada
HCV-RNA quantitativo (CV-HCV)	Na confirmação do diagnóstico, no pré-tratamento e após o tratamento, conforme a modalidade escolhida, para avaliação da RVS conforme definido neste PCDT
Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides) e ferritina	Individualizar

Fonte: CAHV/DIAHV/SVS/MS.



Quadro 9 - Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com hepatite C crônica com cirrose

Hemograma	A cada 3-4 meses
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)/Ureia/Creatinina	
AST/TGO (aspartato aminotransferase)	
ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase alcalina (FAL) / Gama Glutamil Transferase (GGT) / Bilirrubina Total e Frações (BT+F)	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	

Fonte: CAHV/DIAHV/SVS/MS.

Quadro 10 - Exames recomendados para rastreamento de carcinoma hepatocelular em paciente com estadiamento de fibrose F3 ou F4

Ultrassonografia de abdome superior Alfa feto proteína	A cada 6 meses
---	----------------

Fonte: CAHV/DIAHV/SVS/MS.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes com diagnóstico de infecção pelo vírus da Hepatite C, conforme critérios de diagnóstico estabelecidos no Item 3: “Diagnóstico”.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste PCDT:

- Crianças com idade inferior a 3 anos de idade;
- Pacientes oncológicos com cirrose Child-Pugh B ou C, ou cuja expectativa de vida seja inferior a 12 meses. Ressalta-se que pacientes com doença em remissão poderão ter a indicação de tratamento individualizada.
- Pacientes adultos com cirrose descompensada e indicação de transplante hepático com MELD score \geq 20 devem ser submetidos a transplante hepático antes de receber terapia específica para hepatite C com DAA. Caso o tempo de espera em lista estimado seja superior a 6 meses, a indicação do tratamento medicamentoso poderá ser discutida individualmente.
- Pacientes cuja expectativa de vida, devido à hepatopatia e outras comorbidades, for inferior a 12 meses (The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).
- Pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento ou a um dos seus componentes também serão excluídos.

6. CASOS ESPECIAIS

6.1. Crianças

A prevalência de infecção crônica pelo vírus da hepatite C na infância varia de 0,05% a 0,36%, nos Estados Unidos e na Europa, e de 1,8% a 5,8% em alguns países em desenvolvimento (El-Shabrawi and Kamal 2013). Atualmente, a principal fonte de infecção na infância é a transmissão vertical, ou seja, a transmissão materno-infantil. A transmissão vertical pode ser prevenida com o rastreamento da infecção pelo HCV nas gestantes.

Na infância, a evolução da doença é geralmente benigna, com valores de enzimas hepáticas normais ou pouco elevadas, e mínima atividade inflamatória ou fibrose. Crianças com genótipo 3 têm



maiores níveis de aminotransferases nos primeiros dois anos de vida, mas podem eliminar espontaneamente o vírus antes dos cinco anos de idade (Bortolotti et al. 2008; Garazzino et al. 2014).

A resolução espontânea pode ocorrer em 25% a 40% dos lactentes, sendo menor em pré-escolares – cerca de 6% a 12% – e rara em crianças em idade escolar (Bortolotti et al. 2008; Iorio et al. 2005; Jara et al. 2003; Yeung et al. 2007).

A maioria das crianças são totalmente assintomáticas. A cirrose na infância é rara, ocorrendo em 1% a 2% dos casos (Bortolotti et al. 2008). O grau de fibrose correlaciona-se, geralmente, com a idade e a duração da infecção. Na idade adulta, a doença pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular, e estima-se que a evolução para o óbito aumente em até 26 vezes nos adultos quando o HCV é adquirido na infância, seja por transmissão vertical ou parenteral (Omland et al. 2010).

Considerando-se a escassez de fatores preditivos de progressão da doença na infância, justifica-se tratar as crianças com mínima atividade inflamatória, em virtude da possibilidade real de se eliminar o vírus. O tratamento de crianças com idade entre 3 e 11 anos deverá ser avaliado individualmente, considerando:

Alterações de enzimas hepáticas (AST e ALT >1,5 vezes o valor normal); Genótipo; Gravidade do caso (quadro clínico); Existência de comorbidades; e possíveis efeitos adversos. Não se recomenda realizar biópsia na infância, exceto em casos sintomáticos, a critério clínico.

Os esquemas terapêuticos indicados de acordo com a faixa etária e faixa de peso estão especificadas no item “Esquemas de Tratamento” deste PCDT.

6.2. Gestantes

Os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C aguda e crônica são teratogênicos ou não possuem dados que comprovem segurança na gestação; por isso, são contraindicados durante esse período (Spera, 2016).

A gravidez deverá ser evitada durante todo o tratamento antiviral e até os seis meses seguintes ao seu término. Se for confirmada a gestação durante o tratamento da hepatite C, este deverá ser suspenso (BRASIL, 2017b). Caso a paciente não esteja em tratamento antiviral, o aleitamento materno pode ser realizado, desde que na ausência de lesões nos mamilos ou de coinfeção pelo HIV (Murahovschi et al. 2003; Polywka et al. 1999; UNICEF 1999). Para mais informações, consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais.

6.3. Pacientes com Doença Renal Crônica

As pessoas que apresentam doença renal crônica devem ter monitorização periódica da função renal durante todo o período do tratamento (European Association for the Study of the Liver 2017). Em pacientes com disfunção renal leve a moderada (depuração de creatinina superior a 30mL/min), não há contra-indicação para o uso de DAA, nem é necessário o ajuste da dose dos medicamentos indicados (AASLD/IDSA HCV Guidance Panel 2015; American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America 2016).

Em pacientes em diálise e potenciais receptores de transplante de rim, o emprego de sofosbuvir deve ser aplicado com cautela e de forma individualizada, considerando-se os riscos e benefícios potenciais da terapia antiviral (European Association for the Study of the Liver 2017), uma vez que não há recomendação para o seu uso em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30mL/min (Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda 2017).

As alternativas terapêuticas preconizadas para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30mL/min estão especificadas no item “Esquemas de Tratamento” deste PCDT.

6.4. Pacientes com Coinfecções

6.4.1. Coinfecção pelo HIV

O tratamento da hepatite C crônica está indicado a todos os adultos (≥ 18 anos) coinfectados pelo HIV, independentemente do estadiamento de fibrose hepática ou da contagem de células LT CD4+. As indicações terapêuticas para as pessoas que apresentam coinfeção HCV-HIV são as mesmas preconizadas para pacientes não coinfectados HCV-HIV.



Para os pacientes cujo diagnóstico de ambas as infecções ocorre concomitantemente, é aconselhável iniciar, primeiramente, o tratamento para o HIV e atingir a supressão virológica antes de iniciar o tratamento para o HCV – especialmente em pacientes com imunossupressão grave (contagem de LT-CD4+ <200 células/mm³). Para os demais, o tratamento da hepatite C, antes da introdução da TARV, poderá ser considerado em casos excepcionais e por indicação do médico assistente.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C em pacientes coinfectados HCV-HIV devem ser compatíveis com a TARV, a fim de evitar interações medicamentosas indesejáveis com os DAA. Dessa forma, recomenda-se SEMPRE avaliar as possíveis interações medicamentosas, sobretudo para os pacientes já em uso de TARV.

As principais interações observadas entre os medicamentos para o tratamento da hepatite C e a TARV estão detalhadas no Anexo I. Eventualmente, serão necessários ajustes posológicos ou substituições medicamentosas a fim de se evitarem essas interações indesejáveis.

Nesse sentido, respeitando-se o histórico de uso de TARV e genotipagens prévias, deve ser avaliada e considerada a substituição de medicamentos contra o HIV por esquemas contendo dolutegravir (DTG). Caso se faça alguma substituição no esquema da TARV, não é obrigatório o retorno ao esquema anterior ao tratamento para HCV após a conclusão deste.

Nos casos em que essa substituição ocorra e que, por indicação médica, haja necessidade de retorno ao esquema de TARV anterior, esse retorno não deve ocorrer antes de 2 semanas após a suspensão do tratamento da hepatite C. A extensão do uso do esquema modificado de TARV é necessária devido à meia-vida prolongada de alguns DAA e ao potencial risco de interações medicamentosas caso a TARV seja substituída muito precocemente (Department of Health and Human Services 2017). *A utilização de ribavirina e zidovudina (AZT) deve ser contraindicada no sentido de prevenir o surgimento de anemia.*

Em pacientes com presença de HBsAg, antes do início do uso dos DAA, é necessária a utilização de medicação antiviral ativa para o vírus da hepatite B (3TC e TDF) na composição da TARV, no sentido de evitar a reativação da hepatite B devida ao tratamento da hepatite C (Bersoff-Matcha et al. 2017; Wang et al. 2017)

6.4.2. Coinfecção pelo HBV

Pacientes coinfectados HCV-HBV devem ser prioritariamente tratados para hepatite C e hepatite B, independentemente do estadiamento de fibrose hepática. O tratamento para hepatite B poderá ser realizado concomitantemente e, caso ainda não se configure indicação de tratamento para hepatite B, o paciente deverá ser acompanhado.

A reativação viral da hepatite B tem sido descrita em pacientes tratados com DAA durante ou após o término do tratamento. Os indivíduos com HBsAg positivo devem realizar o teste de HBV-DNA (CV-HBV), e os casos com indicação de tratamento da hepatite B devem iniciar o tratamento para hepatite B anteriormente ou de forma concomitante ao início da terapia para hepatite C.

Pacientes com HBV-DNA (CV-HBV) indetectável ou baixo (<2.000 UI/mL) deverão ser monitorados durante e após o tratamento. A introdução da terapia antiviral deverá ser considerada se houver elevação dos níveis de HBV-DNA (CV-HBV) (The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017). Recomenda-se, sempre que possível, que essa situação seja discutida em serviços de referência para tratamento da hepatite B.

7. FÁRMACOS

- Alfapeguinterferona 2a 180mcg - solução injetável;
- Ribavirina 250 mg - cápsula;
- Daclatasvir 30 e 60 mg, comprimido;
- Sofosbuvir 400mg, comprimido;
- Ombitasvir 12,5mg/ veruprevir 75mg / ritonavir 50 mg + dasabuvir 250 mg - comprimidos;
- Ledipasvir 90mg/ sofosbuvir 400mg – comprimido;
- Elbasvir 50mg / grazoprevir 100mg- comprimido;
- Glecaprevir 100 mg /pibrentasvir 40 mg – comprimido;
- Sofosbuvir 400mg / velpatasvir 100 mg – comprimido;
- Alfaepoetina 10.000 UI – pó para solução injetável;



- Filgrastim 300mcg – solução injetável.

7.1. Posologias

Medicamento	Posologia
Alfapeguinterferona 2a	180µg/1,73 m ² , por via subcutânea, uma vez por semana (crianças);
Daclatasvir 60mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral.
Daclatasvir 30mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral.*
Sofosbuvir 400mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral.
Veruprevir 75mg/ ritonavir 50mg/ ombitasvir 12,5mg + dasabuvir 250mg	Veruprevir 75 mg/ritonavir 50 mg/ombitasvir 12,5 mg - 2 comprimidos uma vez ao dia (pela manhã) + dasabuvir 250 mg – 1 comprimido duas vezes ao dia (manhã e noite).
Glecaprevir 100 mg/pibrentasvir 40mg	3 comprimidos uma vez ao dia, por via oral.
Sofosbuvir 400mg/ velpatasvir 100 mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral.
Sofosbuvir 400 mg / ledipasvir 90 mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral.
Elbasvir 50 mg / grazoprevir 100 mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral.
Ribavirina 250mg	11mg/kg/dia ou 1g (<75kg) e 1,25g (>75 kg) via oral (adultos) e 15mg/kg/dia (crianças).**
Alfaeopetina 10.000 UI	10.000 UI a 40.000 UI, por via subcutânea, uma vez por semana, a critério clínico.
Filgrastim 300mcg	300 mcg, por via subcutânea, uma ou duas vezes por semana.

*É necessário reduzir a posologia de daclatasvir para 30mg/dia quando coadministrado com atazanavir/ritonavir ou atazanavir/cobicistate. Quando administrado com efavirenz, etravirina ou nevirapina, recomenda-se elevar a dose de daclatasvir para 90mg/dia;

** Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C a dose inicial de ribavirina deve ser de 500 mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar de 11 mg/kg/dia.

7.2. Esquemas de Tratamento

As atuais alternativas terapêuticas para o tratamento da hepatite C, com registro no Brasil e incorporadas ao SUS, apresentam alta efetividade terapêutica. De forma geral a efetividade terapêutica mensurada pela resposta virológica sustentada (RVS) é absolutamente comparável entre todos os esquemas propostos, quando se avaliam situações clínicas semelhantes. No entanto, algumas características específicas desses esquemas, os diferencia entre si em relação a certos aspectos: indicações para populações específicas, diferenças inerentes à comodidade posológica, dispensabilidade da realização de exames como a genotipagem em alguns casos e o preço praticado pelas indústrias fabricantes.

Essa condição de similaridade proporciona que a análise da oferta no SUS seja baseada em uma análise de custo-minimização, ou seja, priorização das alternativas que proporcionam menor impacto financeiro ao Sistema, sem deixar de garantir o acesso a terapias seguras e eficazes aos pacientes com Hepatite C. Essa estratégia proporciona a ampliação do acesso ao tratamento medicamentoso para todos os pacientes infectados pelo vírus da hepatite C, sendo fundamental ao sucesso do Plano Nacional de Eliminação da Hepatite C como problema de saúde pública, até 2030.

Diante do exposto, este PCDT disporá sobre as condições de uso de todas as tecnologias incorporadas no SUS para o tratamento da hepatite C, entretanto o Ministério da Saúde emitirá recomendação por meio de Nota Técnica específica sobre quais tecnologias estarão ofertadas na Rede de acordo com a indicação e critério de custo-minimização.

7.2.1. Tratamento da Hepatite C Aguda e Crônica para pacientes com idade > ou igual 18 anos, não submetidos a tratamentos prévios com DAAs

INDICAÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO POR MEDICAMENTO E CONDIÇÃO CLÍNICA							OBSERVAÇÕES
		Pacientes <u>não</u> submetidos a tratamento prévio com DAA			Pacientes renais com depuração de creatinina inferior a 30mL/min <u>não</u> submetidos a tratamento prévio com DAA		
		Pacientes iniciais sem cirrose	Pacientes iniciais com cirrose child-A	Pacientes iniciais com cirrose child-B ou C	Pacientes renais sem cirrose	Pacientes renais com cirrose child-A	
Genótipo 1a	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	<p>1) Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C a dose inicial de ribavirina deve ser de 500 mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar de 11 mg/kg/dia. A adição de ribavirina, quando possível, é sempre recomendada em pacientes cirróticos e em todos aqueles com menor chance de resposta virológica: falhados a esquemas com interferon, genótipo 3, gênero masculino, idade acima de 40 anos, ou a critério da equipe médica. Deve-se investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com Ribavirina.</p> <p>2) Para ledipasvir/sofosbuvir o tempo de tratamento poderá ser reduzido para 8 semanas apenas para pacientes virgens de tratamento (naive), que apresentem RNA-HCV (CV-HCV) ≤6 milhões UI/mL, carga viral ≤6 milhões UI/mL, não afrodescendentes, não coinfectados pelo HIV.</p> <p>3) Pacientes com genótipos 1,2,4,5 e 6 e com cirrose Child-B ou Child-C, sem contraindicação e tolerantes à ribavirina, poderão ter o tempo de tratamento diminuído para 12 semanas, desde que haja associação da ribavirina ao NS5A indicado.</p>
	ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina ¹ OU;	12 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina	x	12 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina	
	elbasvir/grazoprevir OU;	16 semanas	16 semanas	x	16 semanas	16 semanas	
	sofosbuvir/ledipasvir ² ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas ²	12 semanas	24 semanas ³	x	x	
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas	
sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x		
Genótipo 1b	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	
	ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas	
	elbasvir/grazoprevir OU;	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas	
	sofosbuvir/ledipasvir ² ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas	
sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x		
Genótipo 2	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas	
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	
Genótipo 3	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	24 semanas	24 semanas	x	x	
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas	
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas	x	x	
Genótipo 4	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas	
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	
	elbasvir/grazoprevir	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas	
Genótipo 5	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas	
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	
Genótipo 6	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas	
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x	

7.2.2. Tratamento da Hepatite C para pacientes submetidos a tratamentos prévios com DAAs

		Pacientes submetidos a tratamento prévio com medicamentos de ação direta (DAA)			
		Pacientes sem cirrose ou com cirrose child-A que não fizeram tratamento prévio com NS5A, mas foram tratados com esquemas com simeprevir (gen 1), SOF+RBV* (gen 2) ou PR+SOF** (gen 3)	Pacientes com cirrose Child-B ou C que não fizeram tratamento prévio com NS5A mas foram tratados com esquemas com simeprevir (gen 1), SOF+RBV* (gen 2) ou PR+SOF** (gen 3)	Pacientes sem cirrose ou com cirrose child-A não respondedores a tratamento prévio com NS5A ou ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir	Pacientes sem cirrose ou com cirrose child-B ou C não respondedores a tratamento prévio com NS5A
Genótipo 1a	sofosbuvir+daclatasvir OU ;	24 semanas	24 semanas	x	x
	sofosbuvir/ledipasvir OU ;	24 semanas	24 semanas	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU ;	12 semanas	x	12 semanas + sofosbuvir	x
	sofosbuvir/velpatasvir	24 semanas	24 semanas	x	24 semanas
Genótipo 1b	sofosbuvir+daclatasvir OU ;	24 semanas	24 semanas	x	x
	sofosbuvir/ledipasvir OU ;	24 semanas	24 semanas	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU ;	12 semanas	x	12 semanas + sofosbuvir	x
	sofosbuvir/velpatasvir	24 semanas	24 semanas	x	24 semanas
Genótipo 2	sofosbuvir+daclatasvir OU ;	24 semanas	24 semanas	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU ;	12 semanas	x	12 semanas + sofosbuvir	x
	sofosbuvir/velpatasvir	24 semanas	24 semanas	x	24 semanas
Genótipo 3	sofosbuvir+daclatasvir OU ;	24 semanas	24 semanas	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU ;	16 semanas	x	12 semanas + sofosbuvir + ribavirina	x
	sofosbuvir/velpatasvir	24 semanas	24 semanas	x	24 semanas
Genótipo 4	sofosbuvir+daclatasvir OU ;	x	x	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU ;	x	x	12 semanas + sofosbuvir	x
	sofosbuvir/velpatasvir OU ;	x	x	x	24 semanas
Genótipo 5	sofosbuvir+daclatasvir OU ;	x	x	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU ;	x	x	12 semanas + sofosbuvir	x
	sofosbuvir/velpatasvir	x	x	x	24 semanas
Genótipo 6	sofosbuvir+daclatasvir OU ;	x	x	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU ;	x	x	12 semanas + sofosbuvir	x
	sofosbuvir/velpatasvir	x	x	x	24 semanas

*SOF+RBV = sofosbuvir + ribavirina ** PR+SOF = alfapeginterferona + ribavirina + sofosbuvir

A utilização adicional do uso de ribavirina, nos esquemas de retratamento de pacientes cirróticos poderá ocorrer a critério do médico assistente.



7.2.3. Tratamento da Hepatite C Aguda e Crônica para pacientes pediátricos com idade entre

Idade e Faixa de peso	Genótipo	Esquema Terapêutico	Tempo de tratamento para pacientes sem cirrose	Tempo de tratamento para pacientes com cirrose Child-A
Pacientes entre 3 e 11 anos e com peso < 35kg	Genótipos 1, 4, 5 e 6	alfapeguinterferona 2a (180µg/1,73 m ²), por via subcutânea, uma vez por semana + ribavirina (15mg/kg/dia).	48 semanas	48 semanas
	Genótipos 2 e 3	alfapeguinterferona 2a (180µg/1,73 m ²), por via subcutânea, uma vez por semana + ribavirina (15mg/kg/dia).	24 semanas	24 semanas
Pacientes >12 anos ou com peso ≥ 35kg	Genótipo 1	sofosbuvir/ledipasvir	12 semanas	24 semanas
	Genótipos 2, 3, 4, 5 e 6	sofosbuvir + ribavirina (15mg/kg/dia)	24 semanas	24 semanas

3 e 17 anos

7.2.4. Manejo da neutropenia/plaquetopenia

Pacientes com quadro de neutropenia/plaquetopenia poderão receber tratamento com filgratim, conforme critérios especificados abaixo:

Indicação: pacientes com neutropenia severa

Neutrófilos <500/mm³ ou <750/mm³ (cirróticos, transplantados ou coinfectados pelo HIV).

Posologia	300mcg, SC, 1-2x/semana.
Tempo de uso	Variável, conforme a necessidade, para manter o paciente com neutrófilos ≥750 células/mm ³ .
Indicador de resposta	Elevação de neutrófilos para valores ≥750 células/mm ³ .

7.2.5. Manejo da anemia

A alfaepoetina está indicada para o manejo da anemia, com os seguintes critérios:

- Hemoglobina atual <10g/dL ou queda >3,0g/dL em relação ao nível pré-tratamento;
- Pacientes sintomáticos;
- A utilização de eritropoietina recombinante poderá ser realizada em pacientes em uso de DAA e/ou alfapeginterferona.

Objetivos do uso: resolução da anemia e manutenção de hemoglobina >12g/dL, permitindo o uso de, pelo menos, 80% da dose preconizada de ribavirina.

Posologia: de 10.000UI a 40.000UI, SC, por semana, a critério clínico.

Tempo de uso: variável, conforme a necessidade, para manter o paciente com hemoglobina >10g/dL.

8. MONITORIZAÇÃO

Interações medicamentosas entre os DAA e co-medicações podem levar ao aumento do risco de toxicidade ou perda de eficácia do tratamento. É fundamental checar estas interações antes e durante todo o tratamento da hepatite C. O paciente deve ser alertado sobre esta questão e deve evitar automedicação.



Os novos medicamentos de ação direta, de forma geral, cursam com menor número de eventos adversos, todavia não são isentos a sua ocorrência. Portanto, todos os medicamentos utilizados no tratamento da hepatite C podem ocasionar o surgimento de eventos adversos. Dessa forma, é obrigatório o acompanhamento rigoroso de todos os pacientes em tratamento, para monitorar o surgimento desses eventos.

Os pacientes devem realizar hemograma, teste de creatinina (ou *clearance* de creatinina estimado) e exame de função hepática ao início de tratamento e, sempre que clinicamente indicado, devem repetir esses exames durante o tratamento.

Em pacientes em uso de ribavirina deve-se realizar hemograma e teste de creatinina nas semanas 4, 8, e 12 para avaliar anemia, ou com maior frequência, caso necessário. Nos casos de surgimento de anemia, a dose de ribavirina pode ser ajustada, levando-se em consideração a gravidade da anemia, a função renal e a presença de comorbidades. Em pacientes sem cardiopatia, a dose de ribavirina pode ser reduzida para 500 ou 750mg por dia, quando a hemoglobina estiver entre 8,5 e 10 g/dL, e deverá ser suspensa se níveis de hemoglobina <8,5 g/dL. Em cardiopatas, a dose de ribavirina deve ser reduzida para 500 mg, se houver uma queda da hemoglobina ≥ 2 g/dL em um período menor que 4 semanas, e deverá ser suspensa em pacientes sintomáticos ou a critério do médico assistente. Esta orientação também se aplica para cirróticos descompensados, os quais tem maior chance de apresentar este evento adverso, com ribavirina.

Pacientes em uso de alfa peginterferona com plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ deverão ter a dose do medicamento reduzida em 50%

Pacientes com cirrose hepática devem ser frequentemente monitorados em relação à função hepática, principalmente aqueles em uso de medicamentos inibidores de protease;

9. OBJETIVOS E CRITÉRIOS DE SUPENSÃO DO TRATAMENTO

9.1. Objetivos do tratamento

O objetivo do tratamento é a obtenção da RVS, ou seja, a ausência de HCV-RNA (CV-HCV) 12 ou 24 semanas após o término do tratamento.

A realização do teste para identificação do HCV-RNA (CV-HCV) por método de biologia molecular está indicada para confirmar o diagnóstico de hepatite C crônica imediatamente antes de iniciar o tratamento, e na 12ª ou 24ª semana após o término do tratamento, para avaliar a eficácia terapêutica (AASLD/IDSA HCV Guidance Panel 2015; European Association for the Study of the Liver 2017; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017). A mensuração do HCV-RNA (CV-HCV) deve ser realizada por metodologia de PCR em tempo real com limite de detecção < 12 UI/mL.

Ressalta-se que a hepatite C (aguda ou crônica) não confere imunidade protetora após a primeira infecção, havendo o risco de reinfecção. Mesmo após a eliminação espontânea do HCV, na fase aguda ou após a RVS, o paciente permanece sujeito à reinfecção caso mantenha a exposição aos fatores relacionados à infecção. Assim, recomenda-se o rastreamento de reinfecção pelo HCV, regularmente, em pacientes que mantêm risco contínuo de exposição, como homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas ilícitas e profissionais do sexo.

9.2. Critérios de suspensão do tratamento

O tratamento deverá ser suspenso nas seguintes situações:

- Ocorrência de eventos adversos importantes;
- Ausência de adesão ao tratamento;
- Identificação de situação que contraindique o tratamento, como a gestação;



- Elevação das aminotransferases em níveis 10 vezes acima do limite superior da normalidade;
- Infecção bacteriana grave, independentemente da contagem de granulócitos;
- Ocorrência de sepse;
- Descompensação hepática, como ascite e encefalopatia, significativo aumento de bilirrubina direta, em pacientes previamente compensados – sobretudo em uso de 3D.
- Pacientes em uso de alfapeginterferona com plaquetas $<25.000 \text{ mm}^3$

Observação: O tempo de interrupção aceitável do uso de DAA não está definido. É possível que interrupções acima de três a quatro dias comprometam a resposta ao tratamento.

9.3 Seguimento após RVS

Pacientes com estadiamento de fibrose F3 e F4 não devem receber alta após RVS. Além do rastreamento contínuo de CHC em pacientes com F3-F4 e rastreamento de varizes gastro-esofágicas em F4, são sugeridas outras condutas para estes indivíduos.

Aconselha-se a prevenção da reinfecção; abstinência de álcool, drogas e tabaco; controle das comorbidades, do peso e dos distúrbios metabólicos; evitar medicamentos hepatotóxicos.

Pacientes com F0-F2, na ausência de outras contraindicações para alta, podem ser liberados, com aconselhamento. Pacientes F2, com outros fatores de risco para progressão de doença hepática (etilistas, coinfectados pelo HIV e ou VHB, obesos, diabéticos, etc.) deverão ser acompanhados ambulatorialmente, a critério do médico assistente.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes constantes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e os critérios de interrupção do tratamento

Em função da complexidade dos casos e da necessidade de monitoração contínua, os pacientes com cirrose descompensada deverão ser atendidos e tratados exclusivamente em centros de referência.

Casos de coinfeção HCV/HBV em crianças deverão ser, preferencialmente, monitorados e tratados em centros de referência e atendidos por médicos experientes no manejo de crianças com hepatopatias, seguindo-se as recomendações terapêuticas para tratamento das hepatites B e C.

Pacientes com depuração de creatinina inferior a 30mL/min deverão ter tratamento supervisionado por médicos especialistas no tratamento de hepatite C e doença renal avançada.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual Componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.



REFERÊNCIAS

1. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. 2015. "Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus." *Hepatology* 62(3): 932–54.
2. Almeida, Paulo Roberto Lérias de. 2010. "Acute Hepatitis C Treatment." *Annals of Hepatology* 9(Supplem1): 107–111.
3. Alter, M J. 2007. "Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection." *World J Gastroenterol* 13(17): 2436–41. www.wjgnet.com (June 27, 2017).
4. Arshad, M., S. S. El-Kamary, and Ravi Jhaveri. 2011. "Hepatitis C Virus Infection during Pregnancy and the Newborn Period - Are They Opportunities for Treatment?" *Journal of Viral Hepatitis* 18(4): 229–36.
5. Bateson, M C, D Hopwood, H L Duguid, and I A Bouchier. 1980. "A Comparative Trial of Liver Biopsy Needles." *Journal of Clinical Pathology* 33(2): 131–33. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1146006&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
6. Bedossa, Pierre, and Thierry Poinard. 1996. "An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group." *Hepatology* 24: 289–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690394>.
7. Behrens, George, and Hector Ferral. 2012. "Transjugular Liver Biopsy." *Semin Intervent Radiol* 29: 111–17.
8. Belga, Sara, and Karen Elizabeth Doucette. 2016. "Hepatitis C in Non-Hepatic Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: A New Horizon." *World Journal of Gastroenterology* 22(4): 1650–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721996/>.
9. Benova, Lenka, Yousra A. Mohamoud, Clara Calvert, and Laith J. Abu-Raddad. 2014. "Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical Infectious Diseases* 59(6): 765–73.
10. Bersoff-Matcha, Susan J et al. 2017. "Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System." *Annals of Internal Medicine* 166(11): 792–98.
11. Bortolotti, Flavia et al. 2008. "Long-Term Course of Chronic Hepatitis C in Children: From Viral Clearance to End-Stage Liver Disease." *Gastroenterology* 134(7): 1900–1907.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. 2010. *Protocolo de Assistência Farmacêutica Em DST / HIV / Aids. Recomendações Do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica*.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST do HIV/Aids e das Hepatites Virais. 2017. *Boletim Epidemiológico Hepatites Virais*.
14. Le Campion, Armelle, Ariane Larouche, Sébastien Fauteux-Daniel, and Hugo Soudeyans. 2012. "Pathogenesis of Hepatitis C during Pregnancy and Childhood." *Viruses* 4(12): 3531–50.
15. Campiotto, S P J, F J Carrilho, S F Da Silva LC, and V Spinelli. 2005. "Geographic Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Brazil." *Brazilian Journal of Medicine and Biology Research* 38. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005000100007>.
16. Castera, Laurent et al. 2005. "Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI, and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C." *Gastroenterology* 128(2): 343–50.
17. Center for Disease Analysis. 2017. *Strategies to Manage the Future HCV Disease Burden in Brazil*.
18. Child, CG, and JG Turcotte. 1964. "Surgery and Portal Hypertension." *Major Probl Clin Surg* 1: 1–85.
19. Chopra, Sanjiv, and Paul J Pockros. 2017. "Overview of the Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection." *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>.
20. Colombo, Massimo et al. 1988. "Ultrasound-Assisted Percutaneous Liver Biopsy: Superiority of the Tru-Cut over the Menghini Needle for Diagnosis of Cirrhosis." *Gastroenterology* 95(2): 487–



89. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0016508588905094>.
21. Conte, D et al. 2000. "Prevalence and Clinical Course of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Rate of HCV Vertical Transmission in a Cohort of 15,250 Pregnant Women." *Hepatology* 31(3): 751–55.
 22. Costa, Zelma B et al. 2009. "Prevalence and Risk Factors for Hepatitis C and HIV-1 Infections among Pregnant Women in Central Brazil." *BMC Infectious Diseases* 9(1): 116. <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-9-116>.
 23. Delgado-Borrego, Aymin et al. 2010. "Influence of Body Mass Index on Outcome of Pediatric Chronic Hepatitis C Virus Infection." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 51(2): 191–97.
 24. Department of Health and Human Services. 2017. *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV*. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
 25. Druyts, Eric et al. 2013. "Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alfa-2a or Alfa-2b plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56(7): 961–67.
 26. El-Shabrawi, Mortada Hassan, and Naglaa Mohamed Kamal. 2013. "Burden of Pediatric Hepatitis C." *World J Gastroenterol* 19(44): 7880–88.
 27. Eloiza, Quintela. "BIÓPSIA HEPÁTICA E ESTADIAMENTO." : 1–64.
 28. England, Kirsty et al. 2009. "HIV and HCV Progression in Parenterally Coinfected Children." *Current HIV Research* 7(3): 346–53.
 29. European AIDS Clinical Society. 2017. *EACS Guidelines 2017*. eds. Manuel Battegy, Jens D. Lundgren, and Lene Ryom. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf.
 30. European Association for the Study of the Liver. 2015. "EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015." *Hepatology* 63(1): 199–236.
 31. ———. 2017. "EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016." *Journal of Hepatology* 66(1): 153–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
 32. Farci, P et al. 1996. "Hepatitis C Virus–Associated Fulminant Hepatic Failure." *New England Journal of Medicine* 335(9): 631–34. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199608293350904>.
 33. Farrell, R J et al. 1999. "Guided versus Blind Liver Biopsy for Chronic Hepatitis C: Clinical Benefits and Costs." *Journal of Hepatology* 30(4): 580–87.
 34. Fauteux-Daniel, Sebastien et al. 2017. "Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Variable Transmission Bottleneck and Evidence of Midgestation In Utero Infection." *Journal of Virology* 91(23).
 35. Fiore, Simona, and Valeria Savasi. 2009. "Treatment of Viral Hepatitis in Pregnancy." *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 10(17): 2801–9. <http://dx.doi.org/10.1517/14656560903304071>.
 36. Floreani, A et al. 1996. "Hepatitis C Virus Infection in Pregnancy." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 103(4): 325–29.
 37. Friedrich-Rust, M et al. 2012. "Performance of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for the Staging of Liver Fibrosis: A Pooled Meta-Analysis." *Journal of Viral Hepatitis* 19(2): e212–9.
 38. Garazzino, Silvia et al. 2014. "Natural History of Vertically Acquired HCV Infection and Associated Autoimmune Phenomena." *European Journal of Pediatrics* 173(8): 1025–31.
 39. Grebely, Jason, Gail V Matthews, and Gregory J Dore. 2011. "Treatment of Acute HCV Infection." *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 8: 265. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2011.32>.
 40. Haber, Barbara et al. 2017. "Long-Term Follow-Up of Children Treated With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection." *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 64(1): 89–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306106>.
 41. Hadzic, N. 2001. "Hepatitis C in Pregnancy." *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 84(3): F201–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721255/>.
 42. Hofer, Harald et al. 2003. "Spontaneous Viral Clearance in Patients with Acute Hepatitis C Can Be Predicted by Repeated Measurements of Serum Viral Load." *Hepatology* 37(1): 60–64.
 43. Hunt, Christine M., Kelly L. Carson, and Ala I. Sharara. 1997. "HEPATITIS C IN PREGNANCY." *Obstetrics & Gynecology*: 883–90.
 44. Indolfi, Giuseppe et al. 2015. "Hepatitis C in Children Co-Infected With Human Immunodeficiency Virus." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 61(4): 393–99.



- http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2015/10000/Hepatitis_C_in_Children_Co_infected_Wit_h_Human.5.aspx.
45. Iorio, R et al. 2005. "Chronic Hepatitis C in Childhood: An 18-Year Experience." *Clin Infect Dis* 41(10): 1431–37.
 46. Ishak, K et al. 1995. "Histological Grading and Staging of Chronic Hepatitis." *Journal of Hepatology* 22(6): 696–99.
 47. Jabeen, T et al. 2000. "Pregnancy and Pregnancy Outcome in Hepatitis C Type 1b." *QJM* 93(9): 597–601.
 48. Jara, Paloma et al. 2003. "Chronic Hepatitis C Virus Infection in Childhood: Clinical Patterns and Evolution in 224 White Children." *Clin Infect Dis* 36(3): 275–80.
 49. Kyvernitakis, Andreas et al. 2016. "Hepatitis C Virus Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents." *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 22(4): 717–22.
 50. Lupsor, Monica, Horia Stefanescu, Diana Feier, and Radu Badea. 2012. "Non-Invasive Evaluation of Liver Steatosis, Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Infected Patients Using Unidimensional Transient Elastography (Fibroscan®)." In *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results*, ed. Nobumi Tagaya.
 51. Macias, Juan et al. 2009. "Fast Fibrosis Progression between Repeated Liver Biopsies in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus/hepatitis C Virus." *Hepatology* 50(4): 1056–63.
 52. Maciel, A. C. et al. 2000. "Experiência Em Pacientes Com Suspeita de Hepatopatia Crônica E Contra-Indicação Para Biópsia Hepática Percutânea Utilizando a Agulha de Ross Modificada." *Revista da Associação Médica Brasileira* 46(2): 134–42. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-4230200000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.
 53. Messina, Jane P et al. 2015. "Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes." *Hepatology* 61(1): 77–87.
 54. Midgard, Havard et al. 2016. "HCV Epidemiology in High-Risk Groups and the Risk of Reinfection." *Journal of Hepatology* 65(1 Suppl): S33-45.
 55. Morikawa, Hiroyasu. 2012. "Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis." In *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results*, ed. Nobumi Tagaya.
 56. Murahovschi, Jayme, Ernesto Teixeira do Nascimento, Keiko Miyasaki Teruya, and Laís Graci do Bueno. 2003. *Cartilha de Amamentação...doando Amor*. Sarvier. (Interaja).
 57. Odze, Robert D., and John R. Goldblum. 2009. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Elsevier Health Sciences.
 58. Omland, Lars Haukali et al. 2010. "Mortality in Patients with Chronic and Cleared Hepatitis C Viral Infection: A Nationwide Cohort Study." *Journal of Hepatology* 53(1): 36–42.
 59. Papaevangelou, V et al. 1998. "Increased Transmission of Vertical Hepatitis C Virus (HCV) Infection to Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Infants of HIV- and HCV-Coinfected Women." *The Journal of Infectious Diseases* 178(4): 1047–52.
 60. Paternoster, D M et al. 2001. "Viral Load in HCV RNA-Positive Pregnant Women." *Am J Gastroenterol* 96(9): 2751–54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04135.x>.
 61. Pinto, Clarice Souza et al. 2011. "Infecção Pelo Vírus Da Hepatite C Em Gestantes Em Mato Grosso Do Sul, 2005-2007." *Revista de Saúde Pública* 45(5): 974–76.
 62. Polis, Chelsea B, Snehal N Shah, Kristine E Johnson, and Amita Gupta. 2007. "Impact of Maternal HIV Coinfection on the Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: A Meta-Analysis." *Clin Infect Dis*. 44(8): 1123–31.
 63. Polywka, S et al. 1999. "Low Risk of Vertical Transmission of Hepatitis C Virus by Breast Milk." *Clinical Infectious Diseases* 29(5): 1327–29.
 64. Poynard, T et al. 2002. "Interferon for Acute Hepatitis C." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD000369.
 65. Quesnel-Vallieres, Mathieu et al. 2008. "HCV Quasispecies Evolution during Treatment with Interferon Alfa-2b and Ribavirin in Two Children Coinfected with HCV and HIV-1." *Journal of Clinical Virology* 43(2): 236–40.
 66. Roberts, Eve A, and Latifa Yeung. 2002. "Maternal-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Infection." *Hepatology* 36(5 Suppl 1): S106-13.



67. Rockey, Don C. et al. 2009. "Liver Biopsy." *Hepatology* 49(3): 1017–44.
68. Rockstroh, Jürgen K. et al. 2016. *Ledipasvir/Sofosbuvir for 6 Weeks in HIV-Infected Patients With Acute HCV Infection*. <http://www.croiconference.org/sessions/ledipasvirsofosbuvir-6-weeks-hiv-infected-patients-acute-hcv-infection>.
69. Rosso, Raffaella et al. 2010. "Safety and Efficacy of Pegylated Interferon and Ribavirin in Adolescents with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Acquired Perinatally." *Journal of Medical Virology* 82(7): 1110–1114.
70. RSNA. 2015. "This Month in Radiology." 275(3).
71. Sharma, Suraj A, and Jordan J Feld. 2014. "Acute Hepatitis C: Management in the Rapidly Evolving World of HCV." *Current Gastroenterology Reports* 16(2): 371.
72. Shutt, James D, Julia Robathan, and Samir K Vyas. 2008. "Impact of a Clinical Nurse Specialist on the Treatment of Chronic Hepatitis C." *British Journal of Nursing* 17(9): 572–75.
73. Smith, Donald B et al. 2014. "Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource." *Hepatology* 59(1): 318–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063340/>.
74. Sporea, Ioan, Alina Popescu, and Roxana Sirli. 2008. "Why, Who and How Should Perform Liver Biopsy in Chronic Liver Diseases." *World Journal of Gastroenterology* 14(21): 3396–3402.
75. Tajiri, HITOSHI et al. 2001. "Prospective Study of Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus." *The Pediatric Infectious Disease Journal* 20(1): 10–14.
76. Terrault, Norah A et al. 2017. "International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates." *Transplantation* 101(5): 945–55.
77. The American Association for the Study of Liver Diseases, and Infectious Diseases Society of America. 2017. "HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C." : 247.
78. Thiel, HJ et al. 2005. "Flaviviridae." In *Virus Taxonomy*, eds. CM Fauquier et al. , 979–96.
79. Torres, Harrys A et al. 2017. "The Oncologic Burden of Hepatitis C Virus Infection: A Clinical Perspective." *CA: a cancer journal for clinicians* 67(5): 411–31.
80. Torres, Harrys A, and George B McDonald. 2016. "How I Treat Hepatitis C Virus Infection in Patients with Hematologic Malignancies." *Blood* 128(11): 1449–57.
81. UNICEF. 1999. "Breastfeeding: Foundation for a Healthy Future." : 1–16. www.unicef.org/publications/files/pub_brochure_en.pdf.
82. Vargas-Tank, L et al. 1985. "Tru-Cut and Menghini Needles: Different Yield in the Histological Diagnosis of Liver Disease." *Liver* 5(3): 178–81.
83. Wang, Cheng et al. 2017. "Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antiviral Agents." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 15(1): 132–36.
84. Wedemeyer, H. et al. 2014. "Strategies to Manage Hepatitis C Virus (HCV) Disease Burden." *Journal of Viral Hepatitis* 21: 60–89.
85. Westbrook, Rachel H, and Geoffrey Dusheiko. 2014. "Natural History of Hepatitis C." *Journal of Hepatology* 61(1 Suppl): S58–68.
86. Wirth, Stefan. 2012. "Current Treatment Options and Response Rates in Children with Chronic Hepatitis C." *World Journal of Gastroenterology* 18(2): 99–104.
87. Wirth, Stefan, Thomas Lang, Stephan Gehring, and Patrick Gerner. 2002. "Recombinant Alfa-Interferon plus Ribavirin Therapy in Children and Adolescents with Chronic Hepatitis C." *Hepatology* 36(5): 1280–84.
88. Wong, Grace Lai-Hung. 2013. "Update of Liver Fibrosis and Steatosis with Transient Elastography (Fibroscan)." *Gastroenterology Report* 1(1): 19–26.
89. World Health Organization. 2016. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version *Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227200>.
90. ———. 2017. "Hepatitis C." *Media centre*.
91. Yeung, L T F, T To, S M King, and E A Roberts. 2007. "Spontaneous Clearance of Childhood Hepatitis C Virus Infection." *Journal of Viral Hepatitis* 14(11): 797–805. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2007.00873.x>.
92. Ziol, Marianne et al. 2005. "Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis by Measurement of Stiffness in Patients with Chronic Hepatitis C." *Hepatology* 41(1): 48–54.



Anexo I - Interações medicamentosas

Interações medicamentosas entre DDA e drogas cardiovasculares

		SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Antiarrítmicos	Amiodarona	●	●	●	■	●	■
Antiarrítmicos	Digoxina	◆	■	■	◆	■	■
Antiarrítmicos	Flecainida	◆	◆	■	◆	◆	■
Antiarrítmicos	Vernakalant	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antiplaquetários/Anticoagulantes	Clopidogrel	◆	◆	■	◆	■	■
Antiplaquetários/Anticoagulantes	Dabigatran	◆	■	■	■	■	■
Antiplaquetários/Anticoagulantes	Ticagrelor	◆	■	●	■	◆	■
Antiplaquetários/Anticoagulantes	Warfarina	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Betabloqueadores	Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Betabloqueadores	Bisoprolol	◆	◆	■	◆	◆	■
Betabloqueadores	Carvedilol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Betabloqueadores	Propranolol	■	■	■	◆	■	■
Bloqueadores dos canais de cálcio	Amlodipina	◆	■	■	■	■	■
Bloqueadores dos canais de cálcio	Diltiazem	◆	■	■	◆	■	■
Bloqueadores dos canais de cálcio	Nifedipina	◆	◆	■	◆	■	■
Anti-hipertensivos e inibidores da ECA	Aliscireno	◆	■	●	◆	■	■
Anti-hipertensivos e inibidores da ECA	Candesartana	◆	◆	■	■	◆	◆
Anti-hipertensivos e inibidores da ECA	Doxazosina	◆	◆	■	◆	◆	■
Anti-hipertensivos e inibidores da ECA	Enalapril	◆	◆	■	◆	◆	◆

Legenda

- ◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.
- Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoram
- Essas drogas não devem ser coadministradas.

Interações medicamentosas entre DAA e imunossupressores

	SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cyclosporine	◆	◆	■	●	◆	●
Etanercept	◆	◆	◆	■	◆	◆
Everolimus	◆	■	●	■	■	■
Mycophenolate	◆	◆	■	◆	◆	◆
Sirolimus	◆	◆	■	■	◆	■
Tacrolimus	◆	◆	■	■	◆	■

Legenda

- ◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.
- Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.
- Essas drogas não devem ser coadministradas.



Interações medicamentosas entre DAA e drogas recreativas

	SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Anfetamina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Cannabis	◆	◆	■	◆	◆	■
Cocaína	◆	◆	■	◆	◆	■
Heroína	◆	◆	■	◆	◆	◆
Diazepam	◆	◆	■	◆	◆	■
Ácido gama-hidroxibutírico	◆	◆	■	◆	◆	■
Cetamina	◆	◆	■	◆	◆	■
Ecstasy	◆	◆	■	◆	◆	◆
Metanfetamina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Fenciclidina	◆	◆	■	◆	◆	■
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆

Legenda

- ◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.
- Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.
- Essas drogas não devem ser coadministradas.

Interações medicamentosas entre DAA e antilipêmicos

	SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Atorvastatina	◆	■	●	■	■	■
Bezafibrato	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	■	◆	◆	◆
Fenofibrato	◆	■	◆	■	◆	◆
Fluvastatina	◆	■	■	■	■	◆
Gemfibrozil	◆	◆	●	■	◆	◆
Lovastatina	◆	■	●	■	■	■
Pitavastatina	◆	■	■	◆	■	■
Pravastatina	◆	■	■	◆	■	■
Rosuvastatina	◆	●	■	■	■	■
Simvastatina	◆	■	●	■	■	■

Legenda

- ◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.
- Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.
- Essas drogas não devem ser coadministradas.



Interações medicamentosas entre DAA e drogas psicotrópicas

		SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Antidepressivos	Amitriptilina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antidepressivos	Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Duloxetina	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Fluoxetina	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Paroxetima	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Sertralina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antidepressivos	Trazodona	◆	◆	■	◆	◆	■
Antidepressivos	Trimipramina	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Venlafaxina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antipsicóticos	Amisulpirida	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antipsicóticos	Aripiprazol	◆	◆	■	■	◆	■
Antipsicóticos	Clorpromazina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antipsicóticos	Clozapina	◆	◆	■	◆	◆	■
Antipsicóticos	Flupentixol	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antipsicóticos	Haloperidol	◆	◆	■	◆	◆	■
Antipsicóticos	Olanzapina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antipsicóticos	Paliperidona	◆	■	■	◆	■	■
Antipsicóticos	Quetiapina	◆	◆	●	■	◆	■
Antipsicóticos	Risperidona	◆	◆	■	◆	◆	■
Antipsicóticos	Zuclopentixol	◆	◆	■	◆	◆	◆

Legenda

- ◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.
- Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.
- Essas drogas não devem ser coadministradas.

Interações Medicamentosas entre DAA e Antirretrovirais

	SIM/SOF	DCV/SOF	3D	LDV/SOF	ELB/GRZ
Atazanavir/Ritonavir	●	■	◆	■	●
Darunavir/Ritonavir	●	◆	●	■	●
Tipranavir/Ritonavir	●	●	●	●	●
Nevirapina	●	●	●	◆	●
Efavirenz	●	■	●	◆	●
Etravirine	●	■	●	◆	●
Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆
Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆
Maraviroque	◆	◆	■	◆	■
Tenofovir disoproxil fumarato	◆	◆	◆	■	◆
Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆
Lamivudina	◆	◆	◆	◆	◆
Zidovudina	◆	◆	◆	◆	◆

Legenda

- ◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.
- Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.
- Essas drogas não devem ser coadministradas.



Anexo II – Fluxograma da Linha de Cuidado

