



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA Nº 13, DE 13 DE MARÇO DE 2018

Torna pública a decisão de atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C crônica e coinfeções, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Fica atualizado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C crônica e coinfeções.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E
COINFECÇÕES**

BRASÍLIA

2018

SUMÁRIO

CLASSIFICAÇÃO CID-10	7
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	8
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	9
INTRODUÇÃO.....	11
EPIDEMIOLOGIA	13
Vigilância Epidemiológica das Hepatites Virais	14
AGENTE ETIOLÓGICO.....	15
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C.....	16
Genotipagem do HCV	18
Populações prioritárias para testagem da Hepatite C.....	18
HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	20
Hepatite C Aguda.....	20
Definição de hepatite C aguda	21
Hepatite C Crônica	21
Definição de hepatite C crônica.....	22
OBJETIVOS DO PCDT.....	23
OBJETIVOS DO TRATAMENTO	23
ACOMPANHAMENTO CLÍNICO	24
PREVENÇÃO E CUIDADOS.....	24
EXAMES COMPLEMENTARES.....	26
Exames complementares para os pacientes com hepatite C crônica	27
ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA.....	29
APRI e FIB4.....	30
Biópsia hepática.....	32
Elastografia hepática	34
IDENTIFICAÇÃO DA CIRROSE DESCOMPENSADA.....	37
TRATAMENTO DA HEPATITE C.....	38
TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.....	38
Indicações de tratamento.....	38
Medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica	38
Posologia dos medicamentos	40

INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES AO USO DE RIBAVIRINA	41
Indicações ao uso de ribavirina	41
Contraindicações ao uso de ribavirina ¹	41
CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE ALFAPEGUINTERFERONA ¹	42
TRATAMENTO DA HEPATITE C E GESTAÇÃO – CUIDADOS ESSENCIAIS	42
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	43
ESQUEMAS DE TRATAMENTO INICIAIS POR GENÓTIPO	44
Genótipo 1a	44
Genótipo 1b	45
Genótipo 2	46
Genótipo 3	46
Genótipo 4	47
Genótipo 5 e 6	47
ESQUEMAS DE TRATAMENTO EM PACIENTES EXPERIMENTADOS COM DAA SEGUNDO GENÓTIPO ...	48
Genótipo 1	48
Experimentado a PEG IFN + RBV + IP de Primeira Geração (Telaprevir e Boceprevir).....	48
Genótipo 1a ou 1b	48
Experimentados ou já tratados com Inibidores de NS5A (daclatasvir) + Inibidores de NS5B (sofosbuvir)	49
Genótipo 1a ou 1b	49
Experimentado a Inibidor de Protease de Segunda Geração (simeprevir) associado a Inibidores de NS5B(sofosbuvir)	49
Genótipo 1a ou 1b	49
Genótipo 2	50
Experimentado a Inibidor de NS5B (sofosbuvir)+ Ribavirina	50
Genótipo 3	50
Experimentado a Inibidor de NS5B (sofosbuvir) + PEG-IFN + RBV	50
Experimentado a Inibidores de NS5A (daclatasvir)+ Inibidores de NS5B (sofosbuvir) [¥]	50
Genótipo 4	51
Experimentado a Inibidores de NS5A (daclatasvir) + Inibidores de NS5B (sofosbuvir) [¥]	51
TRATAMENTO DA HEPATITE C AGUDA.....	52
Critérios para início do tratamento da hepatite C aguda	53
MONITORAMENTO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA E DE REINFECÇÃO	54
SITUAÇÕES ESPECIAIS	55
TRATAMENTO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL.....	55
Genótipo 1a	55
Genótipo 1b	55

Genótipo 4	55
TRATAMENTO DA HEPATITE C NA COINFECÇÃO HCV/HIV NA IDADE ADULTA.....	57
OUTRAS SITUAÇÕES ESPECIAIS.....	59
TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA EM ADULTOS (≥ 18 ANOS)	59
TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS EM ADULTOS (≥ 18 ANOS)	60
Genótipo 1	61
Genótipos 2, 5 e 6.....	61
Genótipo 3	61
Genótipo 4	62
TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA (TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS) ADULTOS (≥ 18 ANOS)	63
TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES ONCOLÓGICOS ADULTOS (≥ 18 ANOS).....	64
TRANSMISSÃO VERTICAL.....	65
HEPATITE C NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA	67
Prevalência da hepatite C em crianças.....	67
História natural da doença e quadro clínico.....	67
Objetivos do tratamento	68
Indicação de tratamento	68
TRATAMENTO DE PACIENTES COM IDADE > 12 ANOS OU COM PESO > 35 KG	69
TRATAMENTO DE PACIENTES COM IDADE > 12 ANOS OU COM PESO > 35 KG	69
Genótipos 1a/1b.....	69
Genótipos 2,3,4,5,6	69
Consultas e controle laboratorial	69
COINFECÇÃO HCV/HIV NA INFÂNCIA	69
COINFECÇÃO HCV/HVB NA IDADE ADULTA	70
COINFECÇÃO HCV/HBV NA INFÂNCIA.....	72
EVENTOS ADVERSOS.....	73
MANEJO DA NEUTROPENIA / PLAQUETOPENIA EM PACIENTES EM USO DE ALFAPEGUINTERFERONA	74
Manejo da plaquetopenia em pacientes em uso de alfapeguinterferona.....	74
<i>Pacientes candidatos a uso de filgrastima (G-CSF)</i>	74
<i>Plaquetopenia em pacientes em uso de alfapeguinterferona</i>	75
ADESÃO AO TRATAMENTO.....	76
Atribuições da equipe multidisciplinar especializada.....	76
INDICAÇÕES PARA O MANEJO DO TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO	78

Precauções gerais	78
Precauções em esquemas terapêuticos com ribavirina	78
Critérios para uso de eritropoietina recombinante	79
CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DO TRATAMENTO	79
LINHA DE CUIDADO	80
FLUXO DE DISPENSAÇÃO	82
Rede assistencial das hepatites virais.....	82
Farmácia com disponibilidade para o adequado armazenamento e dispensação dos medicamentos.	83
Solicitação e dispensação dos medicamentos	83
Comprovação da indicação de tratamento	84
DISPENSAÇÃO E FARMACOVIGILÂNCIA.....	85
PROGRAMAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS	86
FARMACOVIGILÂNCIA	87
REFERÊNCIAS	88
Anexo 1– Fluxograma de diagnóstico de hepatite C conforme está no Manual Técnico	94
Anexo 2 – Interações Medicamentosas	95
Anexo 3 – Ficha de investigação de Hepatites Virais	100
Anexo 4 – Fluxograma da linha do cuidado.....	102

CLASSIFICAÇÃO CID-10

B17.1 – Hepatite viral aguda C

B18.2 – Hepatite viral crônica C

B18.2 – Hepatite viral crônica C associada a:

B18.1 – Hepatite viral crônica B

B20-24 – Doença pelo HIV

C22 – Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas

C22.0 – Carcinoma de células hepáticas

C81 – Doença de Hodgkin

C82 – Linfoma não Hodgkin, folicular (nodular)

C83 – Linfoma não Hodgkin difuso

C84 – Linfomas de células T cutâneas e periféricas

C85 – Linfoma não Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado

C90 – Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos

D47 – Outras neoplasias de comportamento incerto ou desconhecido dos tecidos linfático, hematopoiético e tecidos correlatos

K72 – Insuficiência hepática não classificada em outra parte

K74 – Fibrose e cirrose hepáticas

N18 – Insuficiência renal crônica

Z94.0 – Rim transplantado

Z94.1 – Coração transplantado

Z94.2 – Pulmão transplantado

Z94.3 – Coração e pulmões transplantados

Z94.4 – Fígado transplantado

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Exames complementares recomendados a todos os pacientes com hepatite C crônica que devem ser solicitados em primeira consulta e durante o acompanhamento ambulatorial	27
Quadro 2 - Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com hepatite C crônica sem cirrose.....	28
Quadro 3 - Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com hepatite C crônica com cirrose	28
Quadro 4 - Exames recomendados para rastreamento de carcinoma hepatocelular em paciente com estadiamentos de fibrose F3 ou F4	28
Quadro 5 - Caracterização de fibrose hepática conforme valores de APRI e FIB4.....	31
Quadro 6 - Contraindicações para realização da biópsia hepática	33
Quadro 7 - Critérios para realização da biópsia hepática percutânea	33
Quadro 8 - Classificação da alteração arquitetural (fibrose).....	34
Quadro 9 - Classificação da atividade inflamatória (A)	34
Quadro 10 - Pontos de corte da elastografia baseada em ultrassonografia segundo aparelho para classificação do estágio de fibrose hepática	36
Quadro 11 - Pontos de corte da elastografia baseada em ressonância magnética segundo aparelho para classificação do estágio de fibrose hepática	36
Quadro 12 - Escore de Child-Pugh.....	37
Figura 1 - Fluxograma para a indicação de tratamento da hepatite C aguda	53

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AASLD – Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado

ALT/TGP – Alanina aminotransferase

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARV – Antirretroviral

AST/TGO – Aspartato aminotransferase

CDC – Centro de Controle de Doenças

CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CHC – Carcinoma hepatocelular

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

CRIE – Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais

DAA – Antivirais de Ação Direta (Direct Acting Antiviral)

DIAHV – Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais

DCV – Daclatasvir

DTG – Dolutegravir

EASL – Associação Europeia para o Estudo do Fígado (European Association for the Study of the Liver)

GAL – Gerenciador de Ambiente Laboratorial

HBV – Vírus da hepatite B (hepatitis B virus)

HCV – Vírus da hepatite C (hepatitis C virus)

HIV – Vírus da imunodeficiência humana (human immunodeficiency virus)

HSH – Homens que fazem sexo com homens

IL28B – interleucina 28B

IST – Infecções sexualmente transmissíveis

K – Potássio

LDV/SOF – Associação medicamentosa ledipasvir/sofosbuvir

LPV/R – Lopinavir/Ritonavir

LSN – Limite superior da normalidade

MS – Ministério da Saúde

Na – Sódio

NOTIVISA – Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PEG-IFN – Alfapeguinterferona

PTI – Púrpura trombocitopênica idiopática

PVHA – Pessoas vivendo com HIV/aids

RAS – Resistência associada à substituição

RBV – Ribavirina

RNA – Ácido ribonucleico

RVS – Resposta virológica sustentada

SC – Subcutâneo(a)

SCTIE – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

SIA – Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS

SIH – Sistema de Informações Hospitalares do SUS

SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade

SIM – Simeprevir

Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SOF – Sofosbuvir

SOF/VEL – Associação medicamentosa sofosbuvir/ velpatasvir

SUS – Sistema Único de Saúde

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TARV- Terapia antirretroviral

TDF – Tenofovir

TR – Teste Rápido

VO – Via oral

VPP – Valor preditivo positivo

3D – Associação dos fármacos ombitasvir hidratado, veruprevir di-hidratado/ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado

3TC – Lamivudina

INTRODUÇÃO

A introdução dos novos medicamentos de ação direta (DAA) para o tratamento da hepatite C modificou de forma radical o panorama epidemiológico desta doença em todo o mundo.

Medicamentos bem tolerados e mais seguros possibilitam tratamentos altamente eficazes e de curta duração. A partir da utilização dessas novas classes de medicamentos, torna-se possível a eliminação da doença nos países que se dedicarem a atuar de forma responsável no controle da epidemia.

O Brasil, seguramente, figura entre os países que se destacam neste cenário.

Em 2015, com o assessoramento da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), o Ministério da Saúde (MS) incorporou os primeiros antivirais de ação direta (DAA), para o tratamento da hepatite C, no âmbito do Sistema único de Saúde (SUS).

Iniciava-se uma nova era. A partir desta data até dezembro de 2017, cerca de 65 mil tratamentos foram realizados, utilizando-se esses medicamentos, atingindo-se cerca de 95% de cura entre os pacientes tratados.

Seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde de atualizar os protocolos de tratamento, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme as evidências científicas mais recentes e a disponibilidade de novas opções terapêuticas, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV) remodelou o presente Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções, com o apoio do Comitê Técnico Assessor (CTA).

Resultado desse trabalho, a versão 2018 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções tem como objetivo oferecer, no âmbito do SUS, uma estratégia ainda mais custo-efetiva para o tratamento da hepatite C.

Este documento é totalmente inovador e visa garantir acesso irrestrito para tratamento de todas as pessoas com infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Agrega ainda novas opções terapêuticas, com menores índices de efeitos adversos e maior expectativa de cura. Essa nova proposta mantém a política do Ministério da Saúde, que visa ampla negociação de preços, a fim de alcançar a sustentabilidade e expandir o acesso à assistência para essa doença.

Este documento destina-se a toda a equipe multiprofissional envolvida no atendimento às pessoas que vivem com o vírus da hepatite C.

A atual política brasileira, delineada para o enfrentamento da epidemia da hepatite C no Brasil e proposta neste PCDT, seguramente confere ao nosso país destacado papel na luta pela eliminação dessa doença em todo o mundo.

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 and Dusheiko 2014; World Health Organization 2017).

Sua transmissão ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado. Outros mecanismos de transmissão são igualmente importantes, tais como: compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas injetáveis, reutilização de equipamentos médicos, especialmente seringas e agulhas não adequadamente esterilizadas em ambientes de assistência à saúde, e uso de sangue e seus derivados contaminados (Westbrook and Dusheiko 2014; World Health Organization 2017).

A transmissão sexual do HCV também tem sido relatada de forma esporádica em alguns grupos populacionais. De forma geral, a transmissão sexual desse vírus é pouco eficiente e ocorre, sobretudo, em indivíduos com múltiplos parceiros e práticas sexuais de risco, sem uso de preservativo. Há também a possibilidade de transmissão vertical, em menor proporção dos casos (Fauteux-Daniel et al. 2017).

Atualmente, estima-se que cerca de 657 mil pessoas estejam cronicamente infectadas pelo HCV no Brasil (Center for Disease Analysis 2017).

No entanto, entre 1999 a 2016, foram identificados e notificados, no Brasil, apenas 319.751 casos de hepatite C, que apresentaram um dos marcadores (anti-HCV reagente ou HCV-RNA detectável). Considerando-se os casos que possuíam ambos os marcadores (anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável), foram detectados 155.032 casos. Na análise da distribuição dos casos com anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável (155.032) por região, 64,1% ocorreram no Sudeste, 24,5% no Sul, 5,5% no Nordeste, 3,3% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte (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).

Os estudos epidemiológicos e os dados dos sistemas de informação devem ser utilizados para compreender a hepatite C no país e subsidiar o planejamento de ações coletivas, a fim de controlar a doença na população.

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 7 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 (Anexo 3). 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.

AGENTE ETIOLÓGICO

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).

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).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

É recomendado que o diagnóstico laboratorial da hepatite C seja realizado com, pelo menos, dois testes. O teste inicial deve ser realizado através da pesquisa de anticorpos para esse vírus. Caso este primeiro teste seja reagente, 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. Vide fluxograma (Anexo 1).

- A conclusão do fluxograma com um resultado não reagente é liberada com base em um único teste (Anexo 1)
- Caso a suspeita diagnóstica persista, sugere-se que uma nova amostra seja coletada em 30 dias após a data da primeira amostra.

Com os objetivos de normatizar o diagnóstico do HCV e de ampliar as possibilidades de diagnóstico frente à heterogeneidade regional observada no Brasil, o MS disponibiliza o Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, que traz diferentes fluxogramas, de forma a se encaixar em diferentes configurações de testes e perfis de pacientes com os quais os profissionais de saúde podem se deparar.

Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais disponível em:

<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/manual-tecnico-para-o-diagnostico-das-hepatites-virais>

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 testes rápidos (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 utilizando-se um teste para detecção direta do vírus.

Os testes de ácidos nucleicos (ou testes moleculares) podem ser utilizados para detectar o HCV-RNA circulante no paciente. A versão qualitativa do teste irá identificar a presença ou a ausência deste marcador no paciente. Os testes moleculares quantitativos também são conhecidos como testes de carga viral, 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. Para mais informações, visite:

<http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hepatites-virais/monitoramento-da-infeccao-pelas-hepatites-virais>.

Embora os testes moleculares normalmente sejam utilizados para complementar o diagnóstico após um resultado reagente no teste para detecção do anti-HCV, o RNA do HCV pode ser identificado no soro antes da presença do anticorpo.

Vale mencionar que em determinadas situações clínicas, como em pacientes imunodeprimidos e dialíticos, a presença de anticorpos anti-HCV pode não ocorrer, devido à incapacidade imunológica destes pacientes para produzir anticorpos. Nestas situações, o diagnóstico da infecção pelo HCV deverá ser realizado pela presença do RNA-HCV, por método de biologia molecular.

Também em pacientes com doença aguda pelo HCV, em fase inicial (até 30 dias) é possível que a presença de anticorpos não seja detectada. Também, neste cenário recomenda-se a identificação dessa infecção através da presença do RNA-HCV, por método de biologia molecular.

Genotipagem do HCV

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 carga viral, realizado em um período anterior máximo de 12 meses.

Nos casos de carga viral do HCV inferior ao limite de detecção (500 UI/ml) em que não é possível caracterizar o genótipo – deve-se considerar o mesmo esquema terapêutico indicado para o genótipo 3.

Naqueles casos em que a subtipagem do genótipo 1 não for possível, como por exemplo em casos onde identifica-se subtipo indeterminado ou subtipos 1a/1b, ou quando outros subtipos do genótipo 1 forem identificados (1c ou outros), deve-se adotar os esquemas de tratamentos indicados para genótipo 1a.

Populações prioritárias para testagem da Hepatite C

Com o objetivo de ampliar-se 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:

- Pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)/aids (PVHA)*;
- Pessoas sexualmente ativas prestes a iniciar Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) contra o HIV*;
- Pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas infecções sexualmente transmissíveis*;
- Pessoas transexuais*;
- Trabalhadores (as) do sexo*;
- Pessoas em situação de rua*;

- Pessoas dependentes de álcool*;
- Pessoas com antecedente de uso de drogas injetáveis em qualquer época, incluindo aqueles que injetaram apenas uma vez*;
- Familiares ou outros contatos íntimos (comunicantes), incluindo parceiros sexuais, de pessoas que vivem ou com antecedente de infecção pelo HCV*;
- Pessoas com antecedente ou em risco de exposição a sangue ou outros materiais biológicos contaminados: profissionais de saúde, cuidadores de pacientes, bombeiros, policiais, etc.*;
- Pessoas privadas de liberdade*;
- Pacientes ou profissionais da área da saúde que tenham frequentado ambientes de hemodiálise em qualquer época;
- Todas as pessoas com idade igual ou superior a 40 anos, devem realizar o teste pelo menos uma vez na vida, por conta da possibilidade de infecção no passado;
- Pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1992 ou transplantes (em qualquer época);
- Pessoas com antecedente de exposição percutânea/parenteral a SANGUE OU OUTROS MATERIAIS BIOLÓGICOS em locais que não obedecem 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 de uso compartilhado de droga intranasal ou fumada*;
- Crianças nascidas de mães que vivem com o 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-atletas, 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.

***Devido ao alto risco de exposição desses grupos populacionais, quando a testagem inicial for não reagente, recomenda-se repetir a testagem, pelo menos, uma vez ao ano ou antes disso, se clinicamente indicado.**

HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

Hepatite C Aguda

De modo geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica. A maioria dos casos têm apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. 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 and 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 esses 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. O RNA do HCV pode ser identificado no soro antes da presença do Anti-HCV. A presença do RNA do 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, and Dore 2011).

É importante salientar que a cura da hepatite C após o uso de medicamentos ou mesmo após soroconversão espontânea, não conferem imunidade. Desta forma, através de outras exposições ao vírus da hepatite C a REINFECÇÃO POR ESTE VÍRUS é possível.

Definição de hepatite C aguda

- Soroconversão recente (há menos de seis meses) e com documentação do Anti-HCV: 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.

Hepatite C Crônica

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 vírus da hepatite C 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 and 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 and 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 co-infectados pelo HIV (Westbrook and 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 CHC.

Definição de hepatite C crônica

- Anti-HCV reagentes por mais de seis meses;

E

- Confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável por mais de seis meses;

OBJETIVOS DO PCDT

- Atualizar as diretrizes terapêuticas nacionais e orientar os profissionais de saúde no manejo da hepatite C e coinfeções, visando estabelecer uma política baseada nas mais recentes evidências científicas nacionais e internacionais;
- Buscar melhor qualidade na assistência e no uso racional do arsenal terapêutico e demais insumos estratégicos;
- Garantir melhores resultados em saúde pública e a sustentabilidade do acesso universal ao tratamento.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO

São objetivos do tratamento da hepatite C aguda ou crônica:

- Obter resposta virológica sustentada (RVS), indicada pela indetectabilidade do HCV-RNA, a partir da 12^o a 24^o semana após o término do tratamento;
- Evitar a progressão da infecção e suas consequências, tais como a cirrose, o câncer hepático e óbito;
- Melhorar a qualidade e aumentar expectativa de vida do paciente;
- Diminuir a incidência de novos casos e reduzir a transmissão da infecção pelo HCV.

Nos pacientes com cirrose hepática instalada, a RVS do HCV não exclui o risco de carcinoma hepatocelular ou descompensação clínica.

ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

A hepatite C é uma doença que exige a atenção do paciente e a compreensão do profissional de saúde, com a rápida identificação de situações que interfiram, de forma significativa, no sucesso do acompanhamento e da adesão ao tratamento. Assim, é fundamental que o profissional de saúde estabeleça uma sólida relação com o paciente.

Para o adequado atendimento à pessoa que vive com o HCV, é importante que os elementos da anamnese e do exame físico sejam respeitados e descritos corretamente em prontuário e que façam parte da rotina dos serviços de triagem e de referência. O mesmo cuidado deve ser dispensado ao preenchimento das fichas utilizadas na notificação do agravo e na solicitação de exames. A vinculação do paciente com hepatite C ao serviço de saúde é fundamental para o sucesso das estratégias de atenção à saúde.

Além de pesquisar comorbidades e coinfeções pelo HBV e HIV, é necessária uma cuidadosa avaliação pré-tratamento das condições clínicas, psiquiátricas e sociais do paciente. Cabe o rastreamento de todas as infecções sexualmente transmissíveis (IST).

É muito importante o correto controle de todas as comorbidades, particularmente as relacionadas à síndrome metabólica. O uso de medicações potencialmente hepatotóxicas deve ser evitado.

Todos os profissionais de saúde devem estimular a adesão do paciente ao tratamento.

PREVENÇÃO E CUIDADOS

Os pacientes devem ser orientados sobre a doença, fatores que aceleram sua progressão, possíveis complicações e formas de prevenção. Além disso, devem receber insumos e orientações para praticar sexo seguro e evitar a ingestão de bebidas alcoólicas.

Todos os pacientes com hepatite C devem ser imunizados contra as hepatites A e B. Os pacientes com cirrose devem ser imunizados contra influenza e pneumococo

As orientações de prevenção às hepatites virais devem ser compartilhadas com os contatos domiciliares e parceiros sexuais. A prevenção requer atitudes e práticas seguras – como o uso adequado do preservativo e o não compartilhamento de instrumentos perfurocortantes e objetos de higiene pessoal, como escovas de dente, alicates de unha e lâminas de barbear ou depilar. Essas orientações devem permear todos os momentos do atendimento aos pacientes, sobretudo, por não existir uma vacina contra o HCV.

Os pacientes devem ser orientados sobre o risco inerente ao consumo de drogas ilícitas e à prática de sexo desprotegido. Também devem ser orientados a não doar sangue, sêmen ou tecidos.

Em abordagem individualizada, o profissional de saúde deve oferecer acolhimento e aconselhamento, estabelecendo uma relação de confiança com o paciente, para a promoção da saúde e a atenção integral.

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 terapêutica
- 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, o DIAHV – com o apoio do CTA – elaborou a relação de exames complementares indicados. 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.

Exames complementares para os pacientes com hepatite C crônica

Quadro 1 - Exames complementares recomendados a todos os pacientes com hepatite C crônica que devem ser solicitados em primeira consulta e durante o acompanhamento ambulatorial

Teste Rápido - Hepatite B, Sífilis, HIV*	Detectar possíveis coinfeções
Vacinar para hepatite 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 abdome 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 (<i>Clearance</i> estimado de creatinina)*****	
AST/TGO (aspartato aminotransferase), ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase alcalina/gama glutamil transferase/bilirrubina total e frações	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	
Urina tipo 1	
TSH/T4L	
HCV-RNA quantitativo (carga viral)	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: DIAHV

*Teste Rápido, Sífilis, HIV

**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 à critério médico, pois o tratamento está indicado para todos independente 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.

Os exames podem ser realizados com maior frequência se forem identificadas anormalidades.

Quadro 2 - Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com hepatite C crônica sem cirrose

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/Gama glutamil transferase/Bilirrubina total e frações	
Glicemia de jejum	
Proteína total/Albumina	A cada 12 meses
Urina tipo 1	

Fonte: CTA

Quadro 3 - 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/Gama glutamil transferase/Bilirrubina total e frações	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	

Fonte: CTA

Quadro 4 - Exames recomendados para rastreamento de carcinoma hepatocelular em paciente com estadiamentos de fibrose F3 ou F4

Ultrassonografia de abdome superior Alfa Feto Proteína	A cada 6 meses
---	-----------------------

Fonte: CTA

ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA

Este PCDT indica todos os exames disponíveis no SUS para o 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), já que este diagnóstico poderá afetar a condução clínica do paciente e o esquema de tratamento proposto.

Recomenda-se que o estadiamento da doença hepática seja realizado para todos os pacientes com hepatite C, coinfectados ou não pelo HIV, de modo a caracterizar ausência ou presença de doença avançada, a fim de definir o esquema terapêutico adequado. O estadiamento poderá ser realizado por qualquer um dos métodos disponíveis no SUS: APRI ou FIB4, biópsia hepática, elastografia hepática.

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: circulação colateral, fígado reduzido e irregular, esplenomegalia, aumento do calibre da veia porta, redução do fluxo portal, ascite, varizes esofágicas. Dessa forma, exames complementares que caracterizem a doença avançada poderão substituir o estadiamento da doença hepática pelos métodos descritos abaixo.

O tratamento está indicado para todos os pacientes INDEPENDENTEMENTE DO ESTADIAMENTO DE FIBROSE HEPÁTICA

APRI e FIB4

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

- Para calcular o APRI:

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

- Para calcular o FIB4:

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

Os índices APRI e FIB4 estão indicados, PREFERENCIALMENTE, em casos de monoinfecção pelo HCV.

Coinfecções 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.

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 5 - 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: CTA

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 estes métodos, a realização de métodos complementares, como a biópsia hepática ou a elastografia hepática, poderá ser indicada pelo médico assistente responsável.

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.

O adequado preparo dos profissionais envolvidos é fundamental para o sucesso da biópsia hepática – desde a coleta do fragmento, passando por seu preparo e sua interpretação (Sporea, Popescu, and Sirli 2008). Dá-se preferência à biópsia por agulha transcutânea, pois esta permite a retirada de fragmentos de áreas distantes da cápsula de Glisson e dispensa a anestesia geral (European Association for the Study of the Liver 2015; Farrell et al. 1999). Na realização de biópsia em cirurgia, orienta-se ao cirurgião realizar coleta de material em cunha profunda e evitar a região subcapsular. A biópsia também pode ser realizada por via transjugular (Behrens and Ferral 2012; Maciel et al. 2000), mas a realização desse procedimento está restrita aos centros de alta complexidade, mediante a contra-indicação das técnicas anteriormente citadas.

A principal limitação da biópsia hepática é o erro de amostragem – muitas vezes relacionado ao tamanho exíguo do fragmento e ao local do qual foi coletado. A biópsia ideal deve ser cilíndrica, não fragmentada, contendo, idealmente, de 10 a 20 espaços-porta. Fragmentos com poucos espaços-porta podem ser insuficientes para um correto diagnóstico e desta forma impedir o diagnóstico de estágios avançados de fibrose.

Após a coleta, o material deve ser imediatamente fixado em formol tamponado a 10% ou formol em salina a 10% e encaminhado ao laboratório de anatomia patológica (Odze and Goldblum 2009).

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). A biópsia hepática poderá ser realizada, excepcionalmente, quando houver dúvida de diagnóstico.

A biópsia hepática percutânea está contraindicada nas seguintes situações (Rockey et al. 2009):

Quadro 6 - Contraindicações para realização da biópsia hepática

Contraindicações relativas:	Ascite, obesidade mórbida, possibilidade de lesões hepáticas vasculares, amiloidose, incapacidade de cooperação do paciente
Contraindicações absolutas:	Coagulopatia grave, infecção no parênquima hepático, obstrução biliar extrahepática

São critérios necessários para a realização da biópsia:

Quadro 7 - Critérios para realização da biópsia hepática percutânea

Doença hepática compensada
Contagem de plaquetas >60.000/mm³
Atividade de protrombina >50%

Para os pacientes que apresentem contraindicações ou não preencham os critérios necessários, estão indicados os métodos não invasivos de avaliação hepática.

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 8 - 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; Ziol et al. 2005)

Quadro 9 - 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; Ziol et al. 2005)

A REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA HEPÁTICA É PROCEDIMENTO INDICADO APENAS NAS SEGUINTE SITUAÇÕES:

- 1- Quando outros diagnósticos diferenciais estiverem sendo investigados;
- 2- Por indicação específica do médico-assistente responsável.

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 principais vantagens é a possibilidade de avaliação de uma área maior do que a avaliada por fragmento de biópsia hepática. Outra vantagem – mediante o adequado treinamento do operador – é a obtenção de resultados que reproduzam a real situação do parênquima.

As principais limitações são a especificidade da tecnologia; o inadequado treinamento do profissional de saúde que realiza o exame; o custo; a necessidade de atualização; a manutenção

de equipamentos; e 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 4 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 com o *Fibroscan* 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.

É de suma importância, antes de se indicar um exame de elastografia, conhecer bem o caso clínico do paciente e seu biotipo. Deve se escolher a melhor técnica de elastografia para o paciente em questão. Ao receber o laudo do exame, é necessário certificar-se que todos os critérios de qualidade de realização da técnica de elastografia (número mínimo de medidas válidas, homogeneidade entre as medidas obtidas, qualidade do elastograma, potenciais fatores de interferência de confiabilidade) foram respeitados pelo operador. Caso contrário, não se pode aceitar o resultado como sendo confiável para guiar a conduta médica. Todo resultado diagnóstico deve ser avaliado no contexto do caso em questão e as disparidades devem ser checadas por outros métodos, mais acurados. Recomenda-se, para melhorar a acurácia do diagnóstico, a associação de APRI e/ou FIB4 com elastografia.

Os valores relativos aos diferentes estágios da fibrose hepática, obtidos a partir da realização da elastografia, dependem do método empregado e do aparelho utilizado. Diferentes métodos de elastografia têm sido desenvolvidos nos últimos anos para avaliar a fibrose hepática – baseados em ultrassonografia (ultrassom) e ressonância magnética.

Os métodos elastográficos que utilizam a ultrassonografia (elastografia transitória e ARFI) são os mais recomendados internacionalmente para a avaliação do estadiamento de fibrose hepática.

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 10 - 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 11 - 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

A cirrose compensada é distinguida da cirrose 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 12 - 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.

TRATAMENTO DA HEPATITE C

TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

Indicações de tratamento

O tratamento da hepatite C está indicado para todos os pacientes com diagnóstico de infecção por este vírus, nas suas formas aguda ou crônica, de acordo com recomendações específicas deste PCDT.

O tratamento da hepatite C crônica está indicado para todos os pacientes, independentemente do estágio de fibrose hepática.

O tratamento da hepatite C com esquemas livres de interferon, na vigência de carcinoma hepatocelular, é assunto controverso na literatura, considerando a possibilidade de recidiva do tumor após o tratamento. Entretanto, nesses casos, a indicação ou contra-indicação do tratamento deverá ser individualizada. Em pacientes com perspectiva de transplante em curto prazo (< 6 meses), o tratamento deverá ser postergado para o pós-transplante.

Todos os pacientes com CHC e tratados com DAA deverão ser acompanhados periodicamente com o objetivo de detecção precoce de eventuais recidivas ou de progressão do tumor.

Medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica

O arsenal terapêutico do SUS para o tratamento da hepatite C crônica dispõe dos seguintes fármacos:

- Daclatasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A);
- Simeprevir (inibidor de protease NS3/4A);

- Sofosbuvir (análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV);
- A associação dos fármacos ombitasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A), dasabuvir (inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B), veruprevir (inibidor de protease NS3/4A) e ritonavir (potencializador farmacocinético) – 3D;
- A associação de ledipasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A) e sofosbuvir (análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV);
- A associação de elbasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A) e grazoprevir (inibidor da protease NS3/4A).

Todos os medicamentos elencados atuam diretamente no HCV, interrompendo a sua replicação, e constituem avanços recentes no tratamento da hepatite C crônica (European Association for the Study of the Liver 2016; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).

As atuais opções terapêuticas apresentam as seguintes vantagens: facilidade posológica, tratamento por menor período de tempo e com menos efeitos adversos, menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento, e melhores resultados em comparação com as modalidades de tratamento anteriormente indicadas (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).

Os medicamentos vigentes também permitem que o tratamento dos pacientes coinfectados pelo HIV seja realizado de forma análoga ao tratamento dos pacientes mono infectados pelo HCV, e que pacientes em etapa de pré ou pós-transplante sejam atendidos de forma adequada, de modo a proporcionar melhoria na qualidade e expectativa de vida (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).

Posologia dos medicamentos

Medicamento	Posologia
Alfa peguinterferona 2a 40 KDa	180 mcg/ semana via subcutânea (SC)
Daclatasvir 30 mg	1 comprimido de 30mg/dia via oral
Daclatasvir comprimidos de 60mg	1 comprimido de 60mg/dia via oral
Eritropoietina	10.000UI a 40.000UI, SC, por semana, a critério clínico.
Filgrastima	300mcg, SC, 1 a 2 vezes por semana
Simeprevir comprimidos de 150mg	1 comprimido de 150mg/dia via oral
Sofosbuvir comprimidos de 400mg	1 comprimido de 400mg/dia via oral
Veruprevir 75mg / ritonavir 50mg / ombitasvir / 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).
Sofosbuvir (400mg) / ledipasvir (90mg)	1 comprimido/ dia via oral
Elbasvir 50 mg / grazoprevir 100 mg	1 comprimido uma vez ao dia
Ribavirina comprimidos de 250mg	11mg/kg/dia ou 1g (<75kg) e 1,25g (>75 kg) via oral

INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES AO USO DE RIBAVIRINA

Indicações ao uso de ribavirina

A adição de ribavirina, quando possível, é recomendada em pacientes com cirrose e àqueles com menor chance de RVS: falhados a esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade acima de 40 anos, ou a critério da equipe médica. É importante investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com ribavirina, antes da recomendação para seu uso.

Contraindicações ao uso de ribavirina¹

- Alergia (hipersensibilidade à ribavirina ou qualquer dos seus componentes);
- Gravidez: o tratamento só deve ser iniciado imediatamente após a obtenção do resultado negativo do teste de gravidez. A gravidez deverá ser evitada por até seis meses após o término do tratamento, pois o medicamento tem ação teratogênica. Essa orientação também vale para os parceiros sexuais das mulheres que desejam engravidar;
- Amamentação;
- História prévia de insuficiência cardíaca grave, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (a critério médico);
- Disfunção hepática grave ou cirrose descompensada (a critério médico);
- Hemoglobinopatias – talassemia, anemia falciforme, dentre outras (a critério médico);
- Hemoglobina < 8,5 g/dL.

¹As contraindicações ao uso da ribavirina deverão ser avaliadas individualmente, ficando a critério médico a decisão sobre a utilização deste medicamento.

CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE ALFAPEGUINTERFERONA ¹

- Cardiopatia grave;
- Disfunção tireoidiana não controlada;
- Distúrbios psiquiátricos não tratados;
- Neoplasia recente;
- Insuficiência hepática;
- Antecedente de transplante não hepático;
- Distúrbios hematológicos: anemia, leucopenia, plaquetopenia;
- Doença autoimune.

¹As contraindicações ao uso da alfapeguinterferona deverão ser avaliadas individualmente, ficando a critério médico a decisão sobre a utilização deste medicamento.

TRATAMENTO DA HEPATITE C E GESTAÇÃO – CUIDADOS ESSENCIAIS

O tratamento da hepatite C durante a gestação **está contraindicado** devido aos efeitos teratogênicos da ribavirina e devido à ausência de estudos que garantam a segurança dos medicamentos antivirais de ação direta nessa situação.

A adoção de método contraceptivo eficaz está indicada a todas as pacientes do sexo feminino em idade fértil e aos pacientes do sexo masculino com parceira sexual em idade fértil.

A gestação deve ser evitada em até 24 semanas após a conclusão do tratamento para ambos os sexos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os profissionais de saúde devem SEMPRE perguntar ao paciente, antes e durante o tratamento, sobre o uso de outras medicações e verificar as bulas destes medicamentos para identificar eventuais interações medicamentosas. Os pacientes devem ser orientados a não se automedicar, sem a orientação da equipe de saúde.

As principais interações medicamentosas estão detalhadas no Anexo 2.

As orientações sobre as interações medicamentosas provenientes do esquema terapêutico selecionado, ficará sob a responsabilidade do médico que assiste ao paciente.

As versões atualizadas das bulas podem ser acessadas no Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa): http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

ESQUEMAS DE TRATAMENTO INICIAIS POR GENÓTIPO

TRATAMENTO EM ADULTOS (≥ 18 ANOS)

Genótipo 1a

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Simeprevir ± Ribavirina€	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado ***
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina€	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) **
Ombitasvir / Veruprevir / Ritonavir e Dasabuvir + Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado***	Esquema não indicado***
Sofosbuvir / Ledipasvir ± Ribavirina€	12 semanas	12 semanas	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) **
Sofosbuvir / Ledipasvir	8 semanas	Esquema não indicado****	Esquema não indicado***
Elbasvir/ Grazoprevir + Ribavirina*	16 semanas* + Ribavirina	16 semanas* + Ribavirina	Esquema não indicado***
Elbasvir / Grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado***

*Na presença de polimorfismos específicos da NS5A (M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D e Y93C/H/N); tratamento prévio com PEG-IFN + RBV associado ou não a IP (Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir). **Na indisponibilidade da realização de exames que identifiquem os polimorfismos citados acima, prolongar o tratamento para 16 semanas e adicionar ribavirina.**

***IMPORTANTE MENCIONAR QUE A IDENTIFICAÇÃO DE POLIMORFISMOS EXIGE TECNOLOGIA LABORATORIAL NÃO DISPONÍVEL NO SUS**

** 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 com cirrose e todos aqueles com menor chance de resposta virológica: falhados a esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade acima de 40 anos, ou a critério da equipe médica.

Investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com ribavirina.

***Esquema não indicado= Esquema contra-indicado.

**** O tempo de tratamento de 8 semanas está indicado apenas para pacientes virgens de tratamento (naive), que apresentam carga viral ≤ 6 MILHÕES UI/mL, não afro-descendentes, não co-infectados pelo HIV.

Genótipo 1b

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Nao Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Simeprevir ± Ribavirina€	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado***
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina€	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas+ Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) *
Ombitasvir / Veruprevir /Ritonavir e Dasabuvir ± Ribavirina	12 semanas	12 semanas com Ribavirina	Esquema não indicado***
Elbasvir /Grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado***
Sofosbuvir /Ledipasvir± Ribavirina€	12 semanas	12 semanas	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) *
Sofosbuvir /Ledipasvir	8 semanas****	Esquema não indicado***	Esquema não indicado***

* 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 com cirrose e todos aqueles com menor chance de resposta virológica: falhados a esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade acima de 40 anos, ou a critério da equipe médica.

Investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com ribavirina.

***Esquema não indicado= Esquema contra-indicado.

**** O tempo de tratamento de 8 semanas está indicado apenas para pacientes virgens de tratamento (naive), que apresentam carga viral ≤ 6 MILHÕES UI/mL, não afro- descendentes, não co-infectados pelo HIV.

Em pacientes com genótipo 1, não sendo possível identificar o subgenótipo, recomenda-se tratar conforme indicado para o genótipo 1 a.

Genótipo 2

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) *

*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.

Genótipo 3

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) *
Sofosbuvir + Alfapeguinterferona ¥ + Ribavirina	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado***

* 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.

¥ Esquema recomendado apenas a pacientes tolerantes a Alfapeguinterferona

***Esquema não indicado= Esquema contra-indicado.

Genótipo 4

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Simeprevir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado***
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) **
Elbasvir/Grazoprevir	12 semanas*	12 semanas*	Esquema não indicado***
Elbasvir / Grazoprevir + Ribavirina*	16 semanas	16 semanas	Esquema não indicado***

*Se genótipo 4 com tratamento prévio com PEG-IFN + RBV, **PROLONGAR TRATAMENTO PARA 16 SEMANAS E ADICIONAR RIBAVIRINA.**

** 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.

***Esquema não indicado= Esquema contra-indicado.

Genótipo 5 e 6

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) *

* 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.

ESQUEMAS DE TRATAMENTO EM PACIENTES EXPERIMENTADOS COM DAA SEGUNDO GENÓTIPO

Genótipo 1

Experimentado a PEG IFN + RBV + IP de Primeira Geração (Telaprevir e Boceprevir)

Genótipo 1a ou 1b

Esquema	Tempo Tratamento		
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina€	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas ± ribavirina (500 mg)*
Sofosbuvir/Ledipasvir ± ribavirina	12 semanas	12 semanas	24 semanas ± ribavirina (500 mg)**
Elbasvir / Grazoprevir + Ribavirina	16 semanas	16 semanas	Esquema não indicado***

* 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 com cirrose e todos aqueles com menor chance de resposta virológica: falhados a esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade acima de 40 anos, ou a critério da equipe médica. Investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com Ribavirina.

***Esquema não indicado= Esquema contra-indicado.

Experimentados ou já tratados com Inibidores de NS5A (daclatasvir) + Inibidores de NS5B (Sofosbuvir)

Genótipo 1a ou 1b

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina	^x 24 semanas + Ribavirina*	24 semanas + Ribavirina*	Esquema não indicado**

^x = Em pacientes com formas não avançadas de doença hepática, recomenda-se aguardar esquemas terapêuticos mais adequados para pacientes com esse tipo de indicação clínica.

* 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.

**Esquema não indicado= Esquema contra-indicado.

Experimentado a Inibidor de Protease de Segunda Geração (simeprevir) associado a Inibidores de NS5B(sofosbuvir)

Genótipo 1a ou 1b

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir /Daclatasvir + Ribavirina	^x 24 semanas + Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	24 semanas com Ribavirina (500 mg)*
Sofosbuvir / Ledipasvir + Ribavirina	^x 24 semanas + Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	24 semanas com Ribavirina (500 mg)*

^x = Em pacientes com formas não avançadas de doença hepática, recomenda-se aguardar esquemas terapêuticos mais adequados para pacientes com esse tipo de indicação clínica.

* 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

Genótipo 2

Experimentado a Inibidor de NS5B (sofosbuvir)+ Ribavirina

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Nao Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	24 semanas com Ribavirina (500 mg)*

* 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.

Genótipo 3

Experimentado a Inibidor de NS5B (sofosbuvir) + PEG-IFN + RBV

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	24 semanas com Ribavirina (500 mg)*

* 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.

Experimentado a Inibidores de NS5A (daclatasvir)+ Inibidores de NS5B (sofosbuvir)[¥]

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
SOF + PEG + RBV	12 semanas	12 semanas	Esquema não recomendado
*Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina	^x 24 semanas + Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg)**

* Essa opção só será indicada para pacientes que fizeram uso prévio de Daclatasvir por 12 semanas

^x = Em pacientes com formas não avançadas de doença hepática, recomenda-se aguardar esquemas terapêuticos mais adequados para pacientes com esse tipo de indicação clínica.

** 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.

Genótipo 4

Experimentado a Inibidores de NS5A (daclatasvir) + Inibidores de NS5B (sofosbuvir)[‡]

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina	^x 24 semanas + Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado

[‡]Inibidor de NS5A =Daclatasvir/ Inibidor de NS5B = Sofosbuvir

^x = Em pacientes com formas não avançadas de doença hepática, recomenda-se aguardar esquemas terapêuticos mais adequados para pacientes com esse tipo de indicação clínica.

Esquema não indicado= Esquema contra-indicado.

TRATAMENTO DA HEPATITE C AGUDA

O tratamento na fase aguda da infecção pelo HCV tem como finalidade reduzir o risco de progressão para hepatite crônica, bem como diminuir a transmissão desse vírus na população (Wedemeyer et al. 2014). A detecção precoce da infecção aguda, sintomática ou não, vem sendo considerada como uma importante medida de saúde pública no controle da disseminação da infecção por esse vírus na população.

Nos casos sintomáticos de hepatite C aguda, sobretudo nos ictericos, o clareamento viral espontâneo pode ocorrer em 15% a 40% dos casos. A eliminação viral espontânea ocorre mais frequentemente nas primeiras 12 semanas após o início da infecção (Hofer et al. 2003).

Os tratamentos sempre devem ser considerados nos casos de hepatite C aguda, sendo necessário um esforço contínuo para diagnosticá-la o mais precocemente possível. Em grupos populacionais com maior vulnerabilidade para a aquisição da infecção aguda pelo HCV – particularmente, homens que fazem sexo com homens e pacientes coinfectados pelo HIV –, a avaliação periódica (no mínimo anual) está indicada para o diagnóstico precoce da infecção (European AIDS Clinical Society 2017).

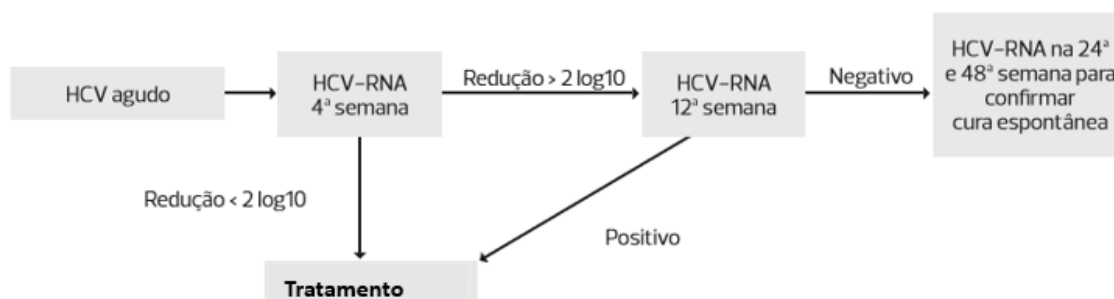
Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos para o tratamento da hepatite C aguda (Poynard et al. 2002). Independentemente do esquema utilizado, verificam-se elevadas taxas de RVS (AASLD/IDSA HCV Guidance Panel 2015; Almeida 2010; European Association for the Study of the Liver 2017; Rockstroh et al. 2016; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).

Critérios para início do tratamento da hepatite C aguda

Pacientes sintomáticos e assintomáticos:

- Realizar o HCV-RNA quantitativo no momento da suspeita clínica de infecção aguda pelo HCV;
- Repetir o HCV-RNA quantitativo na quarta semana após o primeiro exame:
 - a) Caso não ocorra diminuição da carga viral de pelo menos 2 log₁₀, deve-se iniciar o tratamento.
 - b) Caso a carga viral tenha se reduzido mais do que 2 log₁₀, avaliar na 12ª semana antes de indicar o tratamento. Quando a viremia ainda for presente na 12ª semana, deve-se iniciar o tratamento. Quando a carga viral do RNA-HCV for inferior a 12 UI na 12ª semana, o tratamento não estará indicado. Recomenda-se a monitorização da carga viral na 24ª e 48ª semanas de acompanhamento para confirmação da resolução espontânea da infecção.
 - c) O tratamento, quando iniciado, deve ser feito seguindo-se as mesmas recomendações terapêuticas de pacientes com hepatite C crônica.

Figura 1 - Fluxograma para a indicação de tratamento da hepatite C aguda



Fonte: DIAHV

MONITORAMENTO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA E DE REINFECÇÃO

A realização do teste para identificação do HCV-RNA por método de biologia molecular está indicada para confirmar o diagnóstico de hepatite C crônica imediatamente antes de iniciar o tratamento, e na 12^a ou 24^a 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 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.

As populações mais vulneráveis à reinfecção são:

- PVHA;
- Pessoas sexualmente ativas prestes a iniciar a PrEP;
- Pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas IST;
- Pessoas transexuais;
- Trabalhadores(as) do sexo;
- População Privada de Liberdade;
- Pessoas em situação de rua.

Nesses casos, é fundamental manter o contínuo acompanhamento e aconselhamento sobre a prevenção de reinfecções, além do monitoramento, pelo menos anual, do HCV-RNA (Midgard et al. 2016).

SITUAÇÕES ESPECIAIS

TRATAMENTO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Pacientes com insuficiência renal com taxa de filtração glomerular superior a 30 mL/min deverão ser tratados com os mesmos esquemas de pacientes sem doença renal.

Em pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min os seguintes esquemas deverão ser adotados:

Genótipo 1a

Esquema terapêutico	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Sem cirrose	Com cirrose Child-Pugh A	Com cirrose Child-Pugh B ou C
Elbasvir + Grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado
Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir e Dasabuvir + Ribavirina*	12 semanas + Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado

* A adição de Ribavirina, quando necessária, deve ser feita com extrema cautela, iniciando-se com 250mg/semana até dose alvo de 250mg 3x/semana.

Genótipo 1b

Esquema terapêutico	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Sem cirrose	Com cirrose Child-Pugh A	Com cirrose Child-Pugh B ou C
Elbasvir + Grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado
Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir e Dasabuvir + Ribavirina*	12 semanas	12 semanas com Ribavirina	Esquema não indicado

* A adição de ribavirina, quando necessária, deve ser feita com extrema cautela, iniciando-se com 250mg/semana até dose alvo de 250mg 3x/semana.

Esquema não indicado= Esquema contra-indicado.

Genótipo 4

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Sem cirrose	Com cirrose Child-Pugh A	Com cirrose Child-Pugh B ou C
Elbasvir + Grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado

As pessoas que apresentam doença renal crônica devem ser tratadas, se possível, com esquema terapêutico sem alfapecuinterferona e, se possível, sem ribavirina. Além disso, deve ser realizada a 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 contraindicação para o uso de DAA, nem é necessário o ajuste da dose dos medicamentos indicados neste PCDT (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).

Para pacientes com doença renal crônica leve a moderada (depuração de creatinina superior a 30 mL/min), infectados pelos genótipos 2, 3, 4, 5 ou 6 do HCV, e que estejam dentro das indicações de tratamento por outros motivos, estão indicados os mesmos regimes terapêuticos dos indivíduos com função renal preservada (AASLD/IDSA HCV Guidance Panel 2015; American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America 2016).

Nos pacientes com genótipos 2,3,5 e 6 e depuração de creatinina inferior a 30mL/min, esquemas contendo sofosbuvir poderão ser utilizados com cautela e de forma individualizada, considerando-se riscos e benefícios potenciais da terapia antiviral com a droga. Além disso, a monitorização periódica da função renal deverá ser realizada durante todo o tratamento (European Association for the Study of the Liver 2017).

TRATAMENTO DA HEPATITE C NA COINFECÇÃO HCV/HIV NA IDADE ADULTA

O tratamento da hepatite C crônica está indicado a todos os pacientes adultos coinfectedados pelo HIV, INDEPENDENTEMENTE, do estadiamento de fibrose hepática ou da contagem de células T CD4+.

Para os pacientes cujo diagnóstico de ambas as infecções ocorre concomitantemente, é aconselhável iniciar-se, 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 células CD4+ < 200 cels/mm³). Para os demais pacientes, o tratamento da hepatite C, antes da introdução da TARV, poderá ser considerado em casos excepcionais e por indicação do médico assistente.

As indicações terapêuticas para as pessoas que apresentam coinfecção HCV/HIV são as mesmas indicações preconizadas para pacientes não coinfectedados HIV-HCV.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C em pacientes coinfectedados HCV/HIV devem ser compatíveis com a terapia antirretroviral (TARV), a fim de evitar interações medicamentosas indesejáveis com os medicamentos de ação direta para a hepatite C. 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 utilizados neste PCDT e a TARV disponível no SUS estão detalhadas no Anexo 2 deste PCDT. Recomenda-se, sempre que possível, a consulta a aplicativos disponíveis gratuitamente, no sentido de se buscar informações mais atualizadas sobre estas interações.

Eventualmente, são necessários ajustes posológicos ou substituições medicamentosas no sentido de se evitarem essas interações indesejáveis.

Nesse sentido, sempre que necessário, em caso de prováveis interações medicamentosas, contraindicações ou intolerância, respeitando-se o histórico de uso de TARV e genotipagens prévias, deve ser avaliada e considerada a substituição da TARV por dolutegravir (ou outros medicamentos disponíveis no SUS). Caso alguma substituição do esquema terapêutico ocorra, não é obrigatório o retorno ao esquema prévio.

Em casos em que essa substituição ocorra e que, por indicação médica, haja necessidade de retorno ao esquema de TARV anterior, o retorno ao esquema não deve ocorrer antes de 2 semanas após a suspensão do tratamento da hepatite C. O uso prolongado da TARV modificada é necessário 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).

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 (lamivudina e tenofovir) na composição da TARV, no sentido de se evitar a reativação da hepatite B, devido ao tratamento da hepatite C (Bersoff-Matcha et al. 2017; Wang et al. 2017).

*Para maiores informações sobre uso de TARV em coinfeção HIV-HCV, consultar:
<http://www.aids.gov.br/pcdt>*

A utilização de ribavirina e zidovudina deve ser contraindicada no sentido de se prevenir o surgimento de anemia.

OUTRAS SITUAÇÕES ESPECIAIS

TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA EM ADULTOS (≥ 18 ANOS)

- Pacientes com cirrose descompensada e indicação de transplante hepático com MELD score < 20 deveriam receber terapia específica para hepatite C com DAA antes da realização do transplante hepático, caso não haja nenhuma urgência específica para a realização do transplante hepático antes deste tratamento* (Terrault et al. 2017; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).
- Pacientes com cirrose descompensada e indicação de transplante hepático com MELD score ≥ 20 deveriam 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 (Terrault et al. 2017; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).
- Em função da complexidade dos casos e da necessidade de monitoração contínua dos pacientes com cirrose descompensada, estes pacientes deverão ser atendidos e tratados exclusivamente em centros de referência.
- O tratamento da hepatite C não está recomendado para 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).

**O cálculo do MELD score poderá variar ao longo do tempo em função das condições clínicas do paciente e deverá ser continuamente recalculado. Devem, também, ser levados em consideração variações regionais em relação ao tempo de espera para a realização do transplante hepático, em diferentes localidades brasileiras.*

TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS EM ADULTOS (≥ 18 ANOS)

- De forma geral, os dados em literatura relativos à eficácia e segurança de DAA em pacientes transplantados se restringem a pacientes transplantados de fígado, transplantados de rim ou transplantados de medula óssea (Terrault et al. 2017; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).
- São escassos os dados relativos a tratamento de hepatite C em pacientes submetidos a outros tipos de transplante (Terrault et al. 2017).
- A decisão sobre a possibilidade do tratamento da hepatite C nessas condições deve ser feita de forma individualizada e por orientação de médicos experientes no manejo de pacientes transplantados e médicos experientes no manejo de pacientes com hepatite C (Terrault et al. 2017).
- Especial atenção deve ser dada a potenciais eventos adversos e interações medicamentosas.

O tratamento da hepatite C não está recomendado para 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).?????????

Os esquemas mais indicados para pacientes transplantados de órgãos sólidos são:

Genótipo 1

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não cirrótico	Child-Pugh A	Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir/Ledipasvir	12 semanas	24 semanas	24 semanas
Sofosbuvir + daclatasvir ± dose baixa RBV, se tolerado	12 semanas	12 semanas + RBV, se tolerado	24 semanas
Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir e Dasabuvir + Ribavirina*	12 semanas + Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado

* A adição de ribavirina, quando necessária, deve ser feita com extrema cautela.

Genótipos 2, 5 e 6

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não cirrótico	Child-Pugh A	Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + daclatasvir + dose baixa RBV, se tolerado*	12 semanas	12 semanas + RBV, se tolerado	24 semanas

*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.

Genótipo 3

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não cirrótico	Child-Pugh A	Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + daclatasvir + dose baixa RBV, se tolerado*	12 semanas	24 semanas + RBV, se tolerado	24 semanas

*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.

Genótipo 4

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não cirrótico	Child-Pugh A	Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir/Ledipasvir	12 semanas	12 semanas	24 semanas
Sofosbuvir + daclatasvir + dose baixa RBV, se tolerado*	12 semanas	12 semanas	24 semanas

*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.

TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA (TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS) ADULTOS (≥ 18 ANOS)

O tratamento da hepatite C em pacientes transplantados de medula óssea poderá ser realizado quando indicado (Belga and Doucette 2016; Kyvernitakis et al. 2016).

Esse tratamento poderá ser realizado após avaliação individualizada de cada caso e com orientação de médicos experientes no manejo de pacientes transplantados e experientes no manejo da hepatite C.

De forma geral, as mesmas indicações terapêuticas consideradas para pacientes transplantados de órgãos sólidos deverão ser seguidas quando da indicação do tratamento da hepatite C em pacientes transplantados de medula óssea.

Especial atenção deve ser dada a potenciais eventos adversos e interações medicamentosas.

O tratamento da hepatite C não está recomendado para 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).

TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES ONCOLÓGICOS ADULTOS (≥ 18 ANOS)

Dados relativos à efetividade e segurança da terapia da hepatite C com DAA em pacientes oncológicos têm se limitado, a dados relativos a pacientes com carcinoma hepatocelular e pacientes com doenças hematológicas (The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017; Torres et al. 2017). Outros grupos de pacientes têm sido pouco avaliados na literatura.

No entanto, de forma geral, o tratamento da infecção pelo HCV não está contraindicado em pacientes com diagnóstico simultâneo de outras doenças oncológicas, exceto nos seguintes casos (Torres et al. 2017):

- Em pacientes que apresentem contraindicação específica ao uso dos medicamentos indicados para o tratamento da hepatite C, devido a intolerância ou possíveis interações medicamentosas ou outras situações similares;
- Em pacientes gestantes;
- Em pacientes oncológicos com cirrose Child-Pugh B ou C;
- Em pacientes cuja expectativa de vida seja inferior a 12 meses.

Recomenda-se que o melhor esquema terapêutico para ambas as situações seja uma decisão tomada em conjunto entre hepatologistas/infectologistas e oncologistas experientes no tratamento e monitoramento dessas condições específicas (Torres et al. 2017; Torres and McDonald 2016).

A decisão sobre o melhor esquema terapêutico a ser utilizado, assim como a escolha do melhor momento de introdução dessas terapias deve ser tomada de forma individual e deve levar em consideração a possibilidade de possíveis interações medicamentosas e a gravidade clínica dos pacientes (Torres and McDonald 2016).

TRANSMISSÃO VERTICAL

A principal fonte de infecção em crianças é a transmissão vertical, sendo rara a via intrauterina (Hadzic 2001). A prevalência de hepatite C em crianças varia de 0,05% (Le Campion et al. 2012) a 5% (Arshad, El-Kamary, and Jhaveri 2011). Estudos já reportaram 12% de eliminação espontânea da infecção viral em dois a cinco anos de acompanhamento (Iorio et al. 2005).

Determinados grupos populacionais apresentam particularidades na transmissão vertical da hepatite C – como crianças nascidas de mães coinfectadas pelo HIV (Benova et al. 2014; Polis et al. 2007), nas quais a transmissão vertical do HCV pode atingir de 19% (Roberts and Yeung 2002) a 36% (Hunt, Carson, and Sharara 1997). Em mulheres monoinfectadas pelo HCV com Anti-HCV reagente e HCV-RNA indetectável, a taxa de transmissão é menor que 1%. Essa taxa aumenta para cerca de 4% a 6% em mulheres com HCV-RNA detectável. Por sua vez, níveis de HCV-RNA superiores a 10^6 UI/ml estão relacionados a um maior risco de transmissão (Alter 2007; Tajiri et al. 2001).

A infecção pelo HCV não é considerada uma contraindicação à gestação (Fiore and Savasi 2009). Em geral, a hepatite C crônica não complica o curso natural da gravidez; porém, os dados sobre os efeitos da gravidez na história natural da hepatite C são pouco conhecidos (Le Campion et al. 2012), e ainda não há um consenso quanto à piora da doença hepática em virtude da gestação (Conte et al. 2000; Floreani et al. 1996; Paternoster et al. 2001), portanto, é recomendada a realização da sorologia em gestantes com fatores de risco para infecção por HCV, como: infecção pelo HIV, uso de drogas ilícitas, antecedentes de transfusão ou transplante antes de 1993, mulheres submetidas a hemodiálise, aquelas com elevação de aminotransferases sem outra causa clínica evidente e profissionais de saúde com história de acidente com material biológico (Terrault, 2016). Estudos realizados no Brasil não detectaram diferença entre a prevalência de hepatite C em gestantes e na população geral (Costa et al. 2009; Pinto et al. 2011). A taxa de abortamento, as alterações do crescimento fetal, a prematuridade e as complicações obstétricas não são maiores em pessoas com hepatite C crônica do que na população geral. Em um grupo específico de

gestantes reagentes para o HCV, a frequência de diabetes gestacional ou hipertensão arterial também não foi diferente em relação à população geral (Jabeen et al. 2000).

O tratamento da hepatite C durante a gestação está contraindicado em decorrência dos efeitos teratogênicos da ribavirina, risco de abortamento com interferon, além da ausência de estudos que garantam a segurança no uso dos novos medicamentos.

A gravidez deverá ser evitada durante todo o tratamento antiviral e até os seis meses seguintes ao seu término. Este PCDT aconselha que pacientes em idade reprodutiva utilizem métodos contraceptivos de barreira e que evitem o aleitamento durante o tratamento antiviral.

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.

HEPATITE C NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Prevalência da hepatite C em 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.

História natural da doença e quadro clínico

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 clarear 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 raramente em escolares (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).

Objetivos do tratamento

Considerando-se a escassez de fatores preditivos de progressão da doença na infância, justifica-se tratar os pacientes com mínima atividade inflamatória, em virtude da possibilidade real de se eliminar o vírus. Os principais objetivos do tratamento do HCV na infância são:

- Eliminação da infecção viral;
- Prevenção da progressão para doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular;
- Eliminação do estigma associado à infecção pelo HCV.

Indicação de tratamento

O tratamento de crianças com idade entre 03 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;
- Efeitos adversos;

Não se recomenda realizar biópsia na infância; exceto em casos sintomáticos, a critério clínico.

O esquema terapêutico indicado é:

- Alfapeguinterferona 2a (180µg/1,73 m²), por via subcutânea, uma vez por semana;
- Ribavirina (15mg/kg/dia).

O tempo de tratamento recomendado varia de acordo com o genótipo do HCV: 48 semanas para o genótipo 1; 24 semanas para os genótipos 2, 3 e 4.

TRATAMENTO DE PACIENTES COM IDADE > 12 ANOS OU COM PESO > 35 KG

TRATAMENTO DE PACIENTES COM IDADE > 12 ANOS OU COM PESO > 35 KG

Genótipos 1a/1b

Esquema terapêutico	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Sem cirrose	Com cirrose Child-Pugh A
Sofosbuvir (400mg/dia) + ledispavir (90mg/dia)	12 semanas	24 semanas

Genótipos 2,3,4,5,6

Esquema terapêutico	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Sem cirrose	Com cirrose Child-Pugh A
Sofosbuvir (400 mg/dia) e ribavirina (15 mg/kg/dia)	24 semanas	24 semanas

(Balistreri et al. 2017; Dezsófi et al. 2015; El-Sayed, Hassany, and Asem 2017; Huysentruyt et al. 2017; Indolfi et al. 2017; Murray et al. 2017; Psaros-Einberg and Fischler 2017; Wirth et al. 2017; Younossi 2016)

Consultas e controle laboratorial

A frequência de consultas médicas e de exames laboratoriais deverá ser mensal até o término do tratamento. A finalidade do tratamento é a obtenção da RVS, ou seja, a ausência de HCV-RNA 12 ou 24 semanas após o término do tratamento.

COINFEÇÃO HCV/HIV NA INFÂNCIA

A prevalência de coinfeção HCV/HIV em crianças é baixa. A principal forma de transmissão é a vertical. Dados recentes de uma metanálise demonstram que o risco de transmissão vertical em mães coinfetadas pelo HIV e não tratadas corresponde a cerca de 10% (Indolfi et al. 2015).

O curso natural da doença hepática em crianças é pouco documentado (Macias et al. 2009). A maioria dos estudos revelam evolução clínica pouco sintomática e raramente progressão para hepatomegalia. Observam-se, em geral, apenas alterações das enzimas hepáticas. Na idade adulta, entretanto, a doença pode evoluir para hepatite crônica e esteatohepatite.

Apesar de poucas evidências, as crianças que apresentam coinfeção HCV/HIV desenvolvem graus de fibrose mais avançados do que as crianças mono infectadas pelo HCV (England et al. 2009; Papaevangelou et al. 1998). Além disso, o clareamento viral espontâneo é baixo nas situações de coinfeção.

As evidências científicas sobre o manuseio clínico de crianças coinfectadas são escassas. Não há evidências suficientes para a caracterização da terapia antirretroviral como um cofator de dano hepático na coinfeção HCV/HIV em pediatria (Indolfi et al. 2015).

Com relação ao tratamento de crianças coinfectadas HCV/HIV, as poucas evidências disponíveis revelam eficácia inferior a 50% com o uso de alfa peguinterferona e ribavirina (Quesnel-Vallieres et al. 2008; Rosso et al. 2010).

COINFEÇÃO HCV/HVB NA IDADE ADULTA

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, e os casos com indicação de tratamento da hepatite B devem iniciar o tratamento para o HBV anteriormente ou de forma concomitante ao início da terapia para o HCV.

Pacientes com HBV-DNA indetectável ou baixo (< 2.000 UI/mL) deverão ser monitorados durante e após o tratamento. A introdução de terapia antiviral deverá ser considerada se houver elevação dos níveis de HBV DNA (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.

COINFECÇÃO HCV/HBV NA INFÂNCIA

Estes casos 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.

Não existem estudos randomizados e controlados em crianças co-infectadas (VHB ou HIV), com comorbidades (renais crônicos, transplante de órgãos sólidos não-hepáticos, antes e após transplante de fígado, hemoglobinopatias. Esses casos deverão ser encaminhados para seguimento clínico em centros especializados com experiência no tratamento de crianças.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções está disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfeccoes>

EVENTOS ADVERSOS

Denomina-se evento adverso qualquer ocorrência clínica desfavorável que ocorra durante o tratamento com um determinado medicamento, não possuindo, necessariamente, relação causal com o tratamento.

Evento adverso grave é qualquer ocorrência médica indesejável que resulte em:

- Morte;
- Ameaça à vida;
- Hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização pré-existente;
- Incapacidade persistente ou significativa;
- Anomalia congênita e malformação ao nascimento;
- Efeitos clinicamente importantes

O tratamento com alfapecuinterferona e ribavirina para hepatite C pode ocasionar diversas alterações laboratoriais e possíveis reações adversas que necessitam de monitoramento clínico e laboratorial mais rigoroso, com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento e a adequação das doses dos medicamentos (AASLD/IDSA HCV Guidance Panel 2015; European Association for the Study of the Liver 2016; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).

Os novos medicamentos de ação direta, de forma geral, cursam com menor número de eventos adversos.

Todos os medicamentos utilizados no tratamento da hepatite C podem, portanto, ocasionar o surgimento de eventos adversos e o acompanhamento rigoroso de todos os pacientes em tratamento, no sentido de se monitorar o surgimento desses eventos é obrigatório.

As versões atualizadas das bulas dos medicamentos utilizado podem ser acessadas no Bulário

Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

MANEJO DA NEUTROPENIA / PLAQUETOPENIA EM PACIENTES EM USO DE ALFAPEGUINTERFERONA

Manejo da plaquetopenia em pacientes em uso de alfapeguinterferona

PACIENTES CANDIDATOS A USO DE FILGRASTIMA (G-CSF)

INDICAÇÃO: PACIENTES COM NEUTROPENIA SEVERA

NEUTRÓFILOS < 500/MM³ OU < 750/MM³

(COM CIRROSE, TRANSPLANTADOS OU COINFECTADOS PELO HIV).

POSOLOGIA

300mcg, SC, 1 a 2 vezes por semana.

TEMPO DE USO

Variável, conforme a necessidade, para manter o paciente com neutrófilos \geq 750 células/mm³.

INDICADOR DE RESPOSTA

Elevação de neutrófilos para valores \geq a 750 células/mm³.

PLAQUETOPENIA EM PACIENTES EM USO DE ALFAPEGUINTERFERONA

REDUÇÃO DA DOSE DE PEG-IFN A 50%	Pacientes com plaquetas < 50.000/mm ³
SUSPENSÃO DO USO DE PEG-IFN	Pacientes com plaquetas < 25.000/ mm ³

ADESÃO AO TRATAMENTO

A abordagem multidisciplinar é essencial para promover o cuidado integral ao paciente, proporcionando individualização na abordagem e contribuindo para a adequada adesão ao tratamento (Shutt, Robathan, and Vyas 2008). O estabelecimento de vínculo entre a equipe de saúde e o usuário é fundamental para a adesão e é influenciado pela linguagem, a atitude do profissional de saúde e o tempo da consulta, entre outros fatores (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais 2010).

Os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C apresentam eventos adversos que podem dificultar a adesão ao tratamento, tornando-se imprescindível a organização da equipe e serviços para o adequado acompanhamento.

- A educação dos pacientes sobre o tratamento é um importante facilitador da adesão: deve-se adaptar o discurso da equipe técnica aos padrões de entendimento e interpretação do paciente;
- É necessária uma cuidadosa avaliação pré-tratamento de condições clínicas, psiquiátricas e sociais;
- Para avaliar a adesão, podem ser utilizadas técnicas diversificadas e adaptadas às necessidades de cada usuário. A avaliação da adesão cabe a todos os profissionais envolvidos no cuidado.

Atribuições da equipe multidisciplinar especializada

Apoiar e orientar todos os pacientes;

Garantir a continuidade do cuidado desde o encaminhamento inicial e durante o tratamento;

Preparar o paciente para possíveis efeitos negativos do tratamento e apoiá-lo ao longo do que pode ser um período desafiador;

Trabalhar em conjunto com as instituições que atendem pessoas que usam drogas e álcool e com as instituições que promovem o cuidado à saúde da população em situação de rua, com clínicos gerais e equipes de saúde mental, quando necessário;

Oferecer alternativas diversificadas de atendimento, flexibilidade de horário e cuidado multidisciplinar;

Estabelecer fluxo diferenciado para pessoas com maiores dificuldades;

Ofertar esquemas personalizados da administração dos medicamentos, adaptados à rotina e aos hábitos de vida de cada pessoa.

INDICAÇÕES PARA O MANEJO DO TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO

Precauções gerais

- Pacientes com cirrose hepática devem ser frequentemente monitorados em relação à função hepática, principalmente aqueles em uso de medicamentos inibidores de protease;
- Pacientes devem realizar hemograma, creatinina (ou *Clearance* de creatinina estimado), função hepática, ao início de tratamento e, sempre que clinicamente indicado, devem ter esses exames repetidos durante o tratamento.

Precauções em esquemas terapêuticos com ribavirina

De acordo com Chopra e Pockros (2017):

- Realizar hemograma e 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 750 mg 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;

Critérios para uso de eritropoietina recombinante

- Hemoglobina atual menor que 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 alfapeguinterferona

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

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.

CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

(The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017)

- 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.

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.

LINHA DE CUIDADO

Todos os recursos disponíveis nas redes de atenção à saúde, precisam estar integrados por fluxos capazes de garantir o acesso seguro às tecnologias necessárias à assistência, assim, com base na elaboração da linha de cuidado, torna-se possível o início da atenção ao usuário na rede básica ou em qualquer outra porta de entrada no sistema, para os diversos níveis assistenciais. Neste sentido, pode-se dizer que a linha do cuidado é decorrente de um grande pacto realizado entre todos atores envolvidos no controle de serviços e de recursos assistenciais (FRANCO, JUNIOR, 2004). Abaixo, pontos a serem considerados na elaboração e implantação da linha de cuidado.

- **Prevenção:** Fortalecer atividades que possibilite a identificação dos indivíduos com HCV, por meio de campanhas e testes rápidos para população acima de 40 anos e populações vulneráveis. Este tema precisa ser discutido em todos os serviços de saúde, no intuito de instrumentalizar os profissionais de saúde.
- **Diagnóstico:** Disponibilizar o teste rápido na atenção básica de saúde, focando em locais estratégicos, tais como, saúde do idoso, saúde do homem e da mulher (acima de 40 anos), incluindo pacientes diabéticos, cardiovasculares. A orientação é de que o TR possa ser feito por um profissional de saúde e que o enfermeiro (a) solicite a carga viral para todos os casos reagentes, e após a confirmação do diagnóstico a notificação no SINAN deve ser realizada antes de encaminhar o paciente ao serviço especializado.
- **Vinculação ao serviço:** O acompanhamento do paciente HCV será realizado em serviço especializado e/ou em local articulado com a atenção básica.
- **Tratamento/RVS:** O tratamento será realizado no serviço especializado. Para análise de RVS o médico solicitará a carga viral no período de 24 semanas após o término do tratamento.

- Acompanhamento: Após o tratamento e resultado da RVS, o paciente continuará em acompanhamento no serviço especializado, deverá realizar ultrassonografia e alfa feto proteína a cada 6 meses. O rastreamento em F0-F2 não é recomendado, mas o hepatocarcinoma pode ocorrer mesmo em pacientes sem cirrose. É importante informar aos pacientes que atingirem a RVS poderão ser infectados novamente, uma vez que, a infecção pelo vírus da hepatite C não fornece imunidade e desta forma a prevenção deverá ser um processo permanente, conforme fluxograma do Anexo 4.

FLUXO DE DISPENSAÇÃO

Para a dispensação dos medicamentos para hepatite C, existem alguns requisitos da rede assistencial, bem como fluxos para solicitação e dispensação dos medicamentos. Os pacientes com fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4) terão preferência na dispensação do tratamento medicamentoso.

A rede assistencial dos serviços públicos que poderão iniciar o tratamento com os antivirais para o tratamento da hepatite C deve garantir a abordagem técnica adequada e acompanhamento dos pacientes em caso de severidade da doença ou de comorbidades de relevância clínica.

Rede assistencial das hepatites virais

- Equipe multiprofissional básica composta por, pelo menos, um médico, um enfermeiro, um farmacêutico, um psicólogo e um assistente social;
- Fluxo estabelecido para a realização da carga viral do vírus da hepatite C (HCV-RNA quantitativo) – PCR em “tempo real” – para o monitoramento dos pacientes.
- Fluxo estabelecido para a solicitação do HCV-RNA quantitativo, com preenchimento adequado do Laudo Médico para Emissão de BPA-I – Carga Viral do Vírus da Hepatite C. O sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) é alimentado com os dados constantes nas fichas de solicitação preenchidas por médicos, unidades de saúde e laboratórios componentes do SUS. São de vital importância o correto preenchimento dos dados do paciente e as justificativas de solicitação dos exames. Dessa forma, é possível garantir a confiabilidade das informações no sistema e a resposta adequada às demandas identificadas no SUS.
- Fluxo estabelecido para a realização de exames laboratoriais de monitoramento dos pacientes, conforme o PCDT.

Farmácia com disponibilidade para o adequado armazenamento e dispensação dos medicamentos

- Diante da indicação de tratamento que inclua alfapeguinterferona, a rede assistencial deverá dispor de farmácia com capacidade para o armazenamento de medicamentos termolábeis.
- Disponibilidade de profissional avaliador e autorizador para a correta execução das etapas do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Solicitação e dispensação dos medicamentos

Todos os medicamentos para o tratamento da hepatite C estão no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), regulamentado pela Portaria GM/MS 1554, de 30 de julho de 2013 (disponível em www.saude.gov.br/ceaf). Para a garantia do acesso a esses medicamentos, é fundamental a observância das regras de gestão desse Componente.

Os documentos necessários para a solicitação:

- Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- Cópia de documento de identificação (RG);
- Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;
- Prescrição médica devidamente preenchida;
- Cópia do comprovante de residência (exceto para a população privada de liberdade e indígenas). Ressalta-se que, de acordo com a Lei nº 7.115, de 29 de agosto de 1983, uma simples declaração firmada pelo interessado ou responsável pode ser considerada como comprovante de residência.

Para a solicitação de medicamentos para o tratamento da hepatite C aguda (CID-10 B17.1) e da hepatite C crônica (CID-10 B18.2), são necessários os seguintes exames:

- Exame HCV-RNA quantitativo:
 - Hepatite C aguda – até 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição;
 - Hepatite C crônica – nos últimos 12 meses;
- Genotipagem:
 - Hepatite C aguda – até 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição;
 - Hepatite C crônica – em qualquer momento;
- Teste β -HCG para mulheres em idade fértil: realizado até 15 dias antes da solicitação;
- Relatório médico que comprove a indicação de tratamento;
- LME (laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamento) preenchido;
- Para as terapias que incluam alfa peguinterferona: hemograma completo, ALT, creatinina sérica, TSH e T4 livre realizados até 3 meses antes da solicitação dos medicamentos.

Comprovação da indicação de tratamento

Os exames necessários que comprovem a indicação de tratamento da hepatite C crônica são apresentados conforme a situação clínica.

Para os casos de fibrose hepática moderada a avançada (para avaliar a duração do tratamento recomendado):

- APRI/FIB4;
- Elastografia hepática em qualquer momento;
- Biópsia hepática em qualquer momento.

Para os casos de coinfeção HCV/HIV:

- Número da ficha de notificação de HIV/aids do Sinan.

DISPENSAÇÃO E FARMACOVIGILÂNCIA

A dispensação deve ser individualizada e realizada, preferencialmente, por farmacêutico ou profissional tecnicamente capacitado – que deverá realizar e registrar a orientação do paciente quanto à importância da adesão ao tratamento, ao uso correto dos medicamentos e aos possíveis eventos adversos decorrentes deles.

O profissional de saúde responsável pela dispensação deve estimular o paciente a informar a ocorrência de quaisquer eventos adversos e queixas após o início da terapia. Na ocasião, devem-se registrar essas informações no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm).

A dispensação antecipada desses medicamentos – isto é, a entrega de quantidade superior ao necessário para um mês de tratamento – não é recomendada. Contudo, as unidades devem assegurar que, uma vez iniciado o tratamento, o paciente o receba de forma ininterrupta, podendo-se diminuir o intervalo entre as dispensações para até 21 dias, se necessário, para garantir a administração diária dos medicamentos.

Para as pessoas privadas de liberdade, é prevista a dispensação única do quantitativo necessário para o tratamento de 12 semanas, salvo quando os gestores optarem pela dispensação mensal. Deve-se assegurar a possibilidade de dose oral assistida para a população em situação de rua, incapaz ou em condição que impossibilite a autoadministração dos medicamentos.

Faz-se necessário, ainda, providenciar a busca ativa dos pacientes que deixarem de retirar o medicamento no período previsto. E, por fim, é necessário orientar a devolução do medicamento – à unidade de saúde na qual foi retirado – em caso de desistência ou descontinuidade do tratamento.

As Coordenações Estaduais e Distrital de Hepatites Virais são responsáveis por fornecer a lista nominal dos serviços ao Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde,

contendo o nome do responsável médico e do farmacêutico de referência com telefone, e-mail e previsão do número de pacientes com indicação de tratamento nos próximos três meses.

PROGRAMAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Todos os medicamentos para o tratamento da hepatite C são adquiridos e distribuídos aos estados pela Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde. As aquisições são realizadas a partir dos critérios da Portaria GM/MS nº 1.554/2013 e os dados de consumo dos estados.

Os medicamentos são distribuídos aos almoxarifados estaduais, trimestralmente, a partir da programação encaminhada pela Assistência Farmacêutica Estadual à Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde nos prazos estabelecidos pela Portaria GM/MS nº 1.554/2013.

FARMACOVIGILÂNCIA

Os novos medicamentos, ainda que indicados e utilizados corretamente, podem ocasionar eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos – embora as pesquisas atestem níveis aceitáveis de eficácia e segurança com relação a eles. Se ocorrerem, devem-se notificar os eventos adversos pelo NOTIVISA, ou para a Vigilância Sanitária estadual ou municipal.

A Anvisa possui um setor específico para receber e avaliar as notificações de reações adversas e de não efetividade terapêutica. Assim, é imprescindível a colaboração de todos para a realização da notificação formal das suspeitas de reação adversa. Para acessar o sistema, é necessário se cadastrar e selecionar a opção “profissional de saúde”. Esse cadastro pode ser realizado por meio do endereço a seguir: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm>. Após o cadastro, o profissional de saúde deverá entrar na página www.anvisa.gov.br e clicar no ícone “Notificação-NOTIVISA”. Ao clicar, o notificador será remetido ao hotsite do sistema. Após a realização do cadastro, ele poderá entrar no NOTIVISA, com o e-mail e senha cadastrados, por meio do ícone “Acesso ao Sistema”.

Para realizar a notificação, o profissional deverá acessar o sistema e clicar em “Notificar”. Em seguida, deve escolher a opção “Medicamento” e responder “sim” à pergunta “Houve dano à saúde?”. Assim, o “Formulário de Notificação de Evento Adverso a Medicamento” será aberto para que a notificação seja realizada. A comunicação de suspeitas de reação adversa também pode ser realizada utilizando outros canais disponíveis para o atendimento ao cidadão: a central de atendimento da Anvisa (Anvisa ATENDE - 0800-642-9782) e a Ouvidoria (disponível no site da Anvisa).

REFERÊNCIAS

- 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.
- Almeida, Paulo Roberto Lérias de. 2010. "Acute Hepatitis C Treatment." *Annals of Hepatology* 9(Supplem1): 107–111.
- Alter, M J. 2007. "Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection." *World J Gastroenterol* 13(17): 2436–41. www.wjgnet.com (June 27, 2017).
- American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. 2016. "Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C." *AASLD*: 1–234. http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_July_2016_b.pdf.
- 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.
- Balistreri, William F et al. 2017. "The Safety and Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir in Adolescents 12-17 Years Old with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection." *Hepatology* 66(2): 371–78.
- 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>.
- Bedossa, Pierre, and Thierry Poynard. 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>.
- Behrens, George, and Hector Ferral. 2012. "Transjugular Liver Biopsy." *Semin Intervent Radiol* 29: 111–17.
- 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/>.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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*.
- 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.

- Le Champion, Armelle, Ariane Larouche, Sébastien Fauteux-Daniel, and Hugo Soudeyns. 2012. "Pathogenesis of Hepatitis C during Pregnancy and Childhood." *Viruses* 4(12): 3531–50.
- 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>.
- 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.
- Center for Disease Analysis. 2017. *Strategies to Manage the Future HCV Disease Burden in Brazil*.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2015. "Testing Recommendations for Hepatitis C Virus Infection." *Viral Hepatitis*. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm> (January 13, 2018).
- Child, CG, and JG Turcotte. 1964. "Surgery and Portal Hypertension." *Major Probl Clin Surg* 1: 1–85.
- 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>.
- 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>.
- 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.
- 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>.
- 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>.
- Dezsofi, Antal et al. 2015. "Liver Biopsy in Children: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 60(3): 408–20.
- El-Sayed, M, M Hassany, and N Asem. 2017. "A Pilot Study for Safety and Efficacy of 12 Weeks Sofosbuvir plus Daclatasvir with or without Ribavirin in Egyptian Adolescents with Chronic Hepatitis C Virus Infection." In *The International Liver Congress. EASL 2017 - European Association for the Study of the Liver*,.
- El-Shabrawi, Mortada Hassan, and Naglaa Mohamed Kamal. 2013. "Burden of Pediatric Hepatitis C." *World J Gastroenterol* 19(44): 7880–88.
- Eloiza, Quintela. "BIÓPSIA HEPÁTICA E ESTADIAMENTO." : 1–64.
- England, Kirsty et al. 2009. "HIV and HCV Progression in Parenterally Coinfected Children." *Current HIV Research* 7(3): 346–53.

- 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.
- European Association for the Study of the Liver. 2015. "EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015." *Hepatology* 63(1): 199–236.
- . 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>.
- 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>.
- 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.
- 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).
- 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>.
- Floreani, A et al. 1996. "Hepatitis C Virus Infection in Pregnancy." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 103(4): 325–29.
- 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.
- Garazzino, Silvia et al. 2014. "Natural History of Vertically Acquired HCV Infection and Associated Autoimmune Phenomena." *European Journal of Pediatrics* 173(8): 1025–31.
- Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. 2017. *SOVALDI (Sofosbuvir)*.
- 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>.
- 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/>.
- 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.
- Hunt, Christine M., Kelly L. Carson, and Ala I. Sharara. 1997. "HEPATITIS C IN PREGNANCY." *Obstetrics & Gynecology*: 883–90.
- Huysentruyt, Koen et al. 2017. "Sofosbuvir/ledipasvir and Ribavirin Tolerability and Efficacy in Pediatric Liver Transplant Recipients." *Liver Transplantation* 23(4): 552–53. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.24692>.
- 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_With_Human.5.aspx.
- . 2017. "Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children. A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology

and Nutrition." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*.

Iorio, R et al. 2005. "Chronic Hepatitis C in Childhood: An 18-Year Experience." *Clin Infect Dis* 41(10): 1431–37.

Ishak, K et al. 1995. "Histological Grading and Staging of Chronic Hepatitis." *Journal of Hepatology* 22(6): 696–99.

Jabeen, T et al. 2000. "Pregnancy and Pregnancy Outcome in Hepatitis C Type 1b." *QJM* 93(9): 597–601.

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.

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.

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.

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.

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=S0104-42302000000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.

Messina, Jane P et al. 2015. "Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes." *Hepatology* 61(1): 77–87.

Midgard, Havard et al. 2016. "HCV Epidemiology in High-Risk Groups and the Risk of Reinfection." *Journal of Hepatology* 65(1 Suppl): S33-45.

Morikawa, Hiroyasu. 2012. "Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis." In *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results*, ed. Nobumi Tagaya.

Murahovschi, Jayme, Ernesto Teixeira do Nascimento, Keiko Miyasaki Teruya, and Laís Graci do Bueno. 2003. *Cartilha de Amamentação...doando Amor*. Sarvier. (Interaja).

Murray, Karen F. et al. 2017. "Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin for 12 or 24 Weeks Is Safe and Effective in Children 6-11 Years Old with Chronic Hepatitis C Infection." In *The International Liver Congress. EASL 2017 - European Association for the Study of the Liver*,

Odze, Robert D., and John R. Goldblum. 2009. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Elsevier Health Sciences.

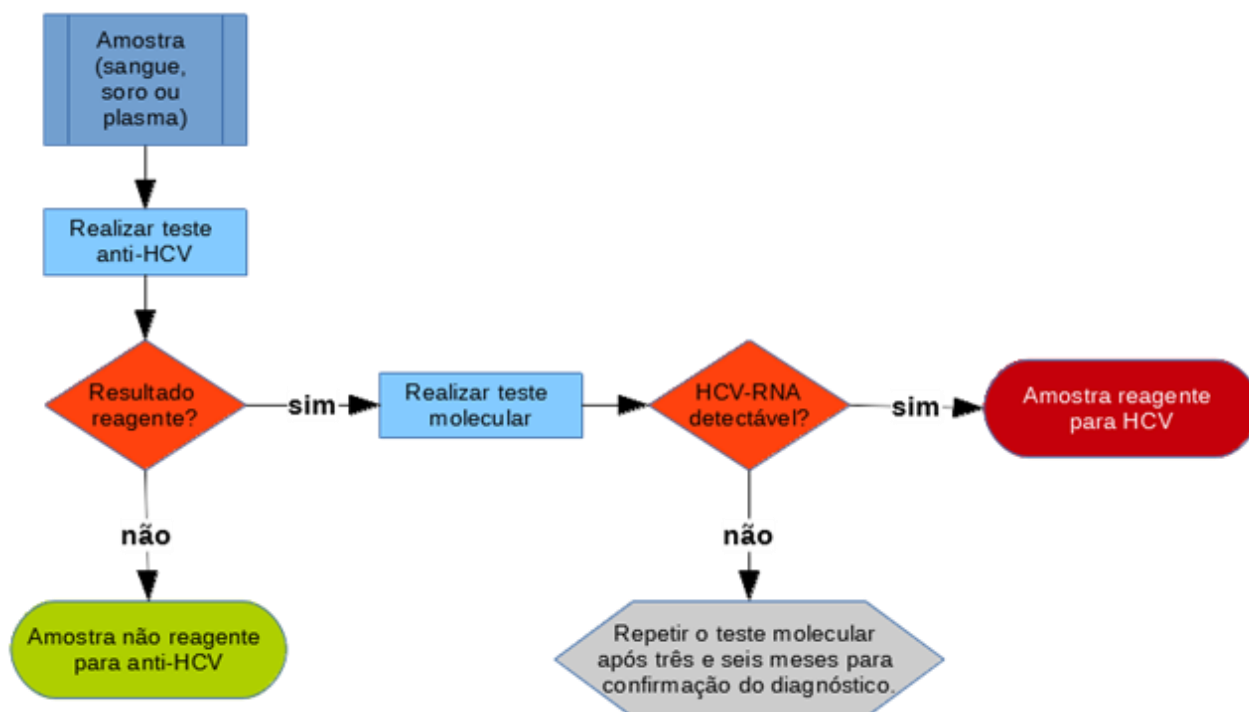
Omland, Lars Haukali et al. 2010. "Mortality in Patients with Chronic and Cleared Hepatitis C Viral Infection: A Nationwide Cohort Study." *Journal of Hepatology* 53(1): 36–42.

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.
- 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>.
- 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.
- 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.
- Polywka, S et al. 1999. "Low Risk of Vertical Transmission of Hepatitis C Virus by Breast Milk." *Clinical Infectious Diseases* 29(5): 1327–29.
- Poynard, T et al. 2002. "Interferon for Acute Hepatitis C." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD000369.
- Psaros-Einberg, A, and B Fischler. 2017. "Successful Treatment of Paediatric Hepatitis C with Direct Acting Antivirals in Selected Cases." In *Proceedings of the ESPGHAN 50th Annual Meeting*.
- 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.
- Roberts, Eve A, and Latifa Yeung. 2002. "Maternal-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Infection." *Hepatology* 36(5 Suppl 1): S106-13.
- Rockey, Don C. et al. 2009. "Liver Biopsy." *Hepatology* 49(3): 1017–44.
- 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>.
- 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.
- RSNA. 2015. "This Month in Radiology." 275(3).
- 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.
- 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.
- 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/>.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- Thiel, HJ et al. 2005. "Flaviviridae." In *Virus Taxonomy*, eds. CM Fauquier et al. , 979–96.
- 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.
- 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.
- UNICEF. 1999. "Breastfeeding: Foundation for a Healthy Future." : 1–16.
www.unicef.org/publications/files/pub_brochure_en.pdf.
- 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.
- 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.
- Wedemeyer, H. et al. 2014. "Strategies to Manage Hepatitis C Virus (HCV) Disease Burden." *Journal of Viral Hepatitis* 21: 60–89.
- Westbrook, Rachel H, and Geoffrey Dusheiko. 2014. "Natural History of Hepatitis C." *Journal of Hepatology* 61(1 Suppl): S58-68.
- Wirth, Stefan et al. 2017. "Sofosbuvir and Ribavirin in Adolescents 12-17 Years Old with Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection." *Hepatology* 66(4): 1102–10.
- Wong, Grace Lai-Hung. 2013. "Update of Liver Fibrosis and Steatosis with Transient Elastography (Fibroscan)." *Gastroenterology Report* 1(1): 19–26.
- 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>.
- . 2017. "Hepatitis C." *Media centre*.
- 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>.
- Younossi, Z. 2016. "High Efficacy and Significant Improvement of Quality of Life (QoL) in Adolescent Patients with Hepatitis C Genotype 1 (GT1) Treated with Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV)." <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2016/thelivermeeting/143606/zobair.younossi.high.efficacy.and.significant.improvement.of.quality.of.life.html>.
- 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 1- Fluxograma de diagnóstico de hepatite C conforme está no Manual Técnico



Observações que deverão estar presentes no laudo:

- A amostra com resultado não reagente no imunoensaio para detectar o anti-HCV será definida como: **“Amostra não reagente para o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)”**. O laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: **“Em caso de suspeita de infecção pelo HCV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra para a realização de um novo teste”**.
- A amostra com resultado reagente no imunoensaio para detectar o anti-HCV será definida como: **“Amostra reagente para o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)”**. A amostra com carga viral indetectável deverá ser liberada como **“HCV-RNA não detectado na amostra”**. O laudo deverá ser emitido com a seguinte ressalva: **“Repetir o teste molecular após três e seis meses para confirmação do diagnóstico.”**
- A amostra com carga viral detectável deverá ser liberada como **“Amostra com HCV-RNA detectável”**. O laudo com resultado reagente para o anti-HCV e com carga viral detectável deverá ser liberado com a seguinte ressalva: **“A presença do anti-HCV e do HCV-RNA é indicativa de infecção ativa pelo HCV”**.

Anexo 2 – 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 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 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 psicotrópicas

		SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Antidepressivos	Amitríptilina	◆	◆	■	◆	◆	◆
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.

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.

Anexo 3 – Ficha de investigação de Hepatites Virais

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE INVESTIGAÇÃO **HEPATITES VIRAIS**

Nº

Suspeita clínica/bioquímica:

- Sintomático icterico:

- * Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente com ou sem: febre, mal estar, náuseas, vômitos, mialgia, colúria e hipocolia fecal.
- * Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente e evoluiu para óbito, sem outro diagnóstico etiológico confirmado.

- Sintomático anictérico:

- * Indivíduo sem icterícia, com um ou mais sintomas (febre, mal estar, náusea, vômitos, mialgia) e valor aumentado das aminotransferases.

- Assintomático:

- * Indivíduo exposto a uma fonte de infecção bem documentada (hemodiálise, acidente ocupacional, transfusão de sangue ou hemoderivados, procedimentos cirúrgicos/odontológicos/colocação de "piercing"/tatuagem com material contaminado, uso de drogas com compartilhamento de instrumentos).

- * Comunicante de caso confirmado de hepatite, independente da forma clínica e evolutiva do caso índice.

- * Indivíduo com alteração de aminotransferases igual ou superior a três vezes o valor máximo normal destas enzimas.

Suspeito com marcador sorológico reagente:

- Doador de sangue:

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

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

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação	
	HEPATITES VIRAIS		B 19			
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)			
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7	Data dos Primeiros Sintomas	
	8	Nome do Paciente			9	Data de Nascimento
Notificação Individual	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado	12 Gestante	13	Raça/Cor	
	14 Escolaridade		15 Número do Cartão SUS			
	16		16 Nome da mãe			
	17 UF		18 Município de Residência	Código (IBGE)	19	Distrito
Dados de Residência	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)	
	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)		
	24	Geo campo 1		25	Geo campo 2	
	26	Ponto de Referência		27	CEP	
	28	(DDD) Telefone		29	Zona	
	30	País (se residente fora do Brasil)				
Dados Complementares do Caso						
Antecedentes Epidemiológicos	31	Data da Investigação		32	Ocupação	
	33	Suspeita de:		34	Tomou vacina para:	
	1 - Hepatite A <input type="checkbox"/>		1 - Completa		2 - Incompleta	3 - Não vacinado
	2 - Hepatite B/C <input type="checkbox"/>		9 - Ignorado			
	3 - Não especificada <input type="checkbox"/>				Hepatite A <input type="checkbox"/>	
				Hepatite B <input type="checkbox"/>		
35	Institucionalizado em		36			
1 - Creche		2 - Escola	3 - Asilo	4 - Empresa	5 - Penitenciária	
6 - Hospital/clínica		7 - Outras	8 - Não institucionalizado	9 - Ignorado		
36	Agravos associados		37		Contato com paciente portador de HBV ou HBC	
1 - Sim		2 - Não	3 - Ignorado	Sexual <input type="checkbox"/>		
HIV/AIDS <input type="checkbox"/>		Outras DSTs <input type="checkbox"/>		Domiciliar (não sexual) <input type="checkbox"/>		
				Ocupacional <input type="checkbox"/>		

Hepatites Virais

Sinan NET

SVS

29/09/2008

Antecedentes Epidemiológicos

38 O paciente foi submetido ou exposto a 1 - Sim, há menos de seis meses 2 - Sim, há mais de seis meses 3 - Não 9 - Ignorado

Medicamentos Injetáveis Tatuagem/Piercing Acidente com Material Biológico

Drogas inaláveis ou Crack Acupuntura Transfusão de sangue /derivados

Drogas injetáveis Tratamento Cirúrgico

Água/Alimento contaminado Tratamento Dentário

Três ou mais parceiros sexuais Hemodiálise

Transplante Outras

39 Data do acidente ou transfusão ou transplante

40 Local/ Município da Exposição (para suspeita de Hepatite A - local referenciado no campo 35)
(para suspeita de Hepatite B/C - local de hemodiálise, transfusão de sangue e derivados, transplante, etc.)

UF	Município de exposição	Local de exposição	Fone

41 Dados dos comunicantes

Nome	Idade D-Dias M-Meses A-Anos	Tipo de contato 1-Não sexual/domiciliar 2-Sexual/domiciliar 3-Sexual/não domiciliar 4-Uso de drogas 5-Outro 9-Ignorado	HBsAg 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Anti-HBc total 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Anti-HCV 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Indicado vacina contra Hepatite B 1-Sim 2-Não 3-Indivíduo já imune 9-Ignorado	Indicado imunoglobulina humana anti hepatite B 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

Dados Laboratoriais

42 Paciente encaminhado de
1- Banco de sangue
2- Centro de Testagem e aconselhamento (CTA)
3- Não se aplica

43 Data da Coleta da Amostra Realizada em Banco de Sangue ou CTA

44 Resultado da Sorologia do Banco de Sangue ou CTA
1-Reagente 4-Não realizado HBsAg
2-Não reagente 9-Ignorado Anti HBc (Total)
3-Inconclusivo Anti-HCV

45 Data da Coleta da Sorologia

46 Resultados Sorológicos/Virológicos
1 - Reagente/Positivo Anti-HAV - IgM Anti-HBs Anti -HDV - IgM
2 - Não Reagente/Negativo HBsAg HBeAg Anti -HEV - IgM
3 - Inconclusivo Anti-HBc IgM Anti-HBe Anti-HCV
4 - Não Realizado Anti -HBc (Total) Anti -HDV Total HCV-RNA

47 Genótipo para HCV
1-Genótipo 1 4-Genótipo 4 7-Não se aplica
2-Genótipo 2 5-Genótipo 5 9-Ignorado
3-Genótipo 3 6-Genótipo 6

48 Classificação final
1 - Confirmação laboratorial
2 - Confirmação clínico-epidemiológica
3 - Descartado
4 - Cicatriz Sorológica
8 - Inconclusivo

49 Forma Clínica
1 - Hepatite Aguda
2 - Hepatite Crônica/Portador assintomático
3 - Hepatite Fulminante
4 - Inconclusivo

50 Classificação Etiológica
01- Vírus A 08- Vírus B e C
02- Vírus B 07- Vírus A e B
03- Vírus C 08- Vírus A e C
04- Vírus B e D 09- Não se aplica
05- Vírus E 99- Ignorado

Conclusão

51 Provável Fonte / Mecanismo de Infecção
01-Sexual 05-Acidente de trabalho 08-Tratamento cirúrgico 11-Alimento/água contaminada
02-Transfusional 06-Hemodiálise 09-Tratamento dentário 12-Outros _____
03-Uso de drogas 07-Domiciliar 10-Pessoa/pessoa 99- Ignorado
04-Vertical

52 Data do Encerramento

Observações:

Investigador

Município/Unidade de Saúde Código da Unid. de Saúde

Nome Função Assinatura

Hepatites Virais Sinan NET SVS 29/09/2008

LINHA DO CUIDADO

