

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas para Hepatite C e
Coinfecções

Nº 171
Julho/2015



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2015 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações



propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente a cada dois anos, os PCDT vigentes.

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

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

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

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



APRESENTAÇÃO

O *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções* trata-se da revisão e atualização do PCDT anteriormente em vigência, incluindo alterações de critérios de diagnóstico, ampliação de cobertura e incorporação de novos medicamentos para Hepatite C (sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir).

Diante de evidências de novas terapias disponíveis, o Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais (DDAHV) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde iniciou a reformulação da assistência à hepatite C no Sistema Único de Saúde (SUS), solicitando à CONITEC a incorporação desses medicamentos e a aprovação de um novo PCDT que orientasse o cuidado com a inclusão dessas novas terapias.

A incorporação dos novos medicamentos também foi submetida à Consulta Pública e contou com expressiva participação da comunidade científica e outros interessados no tema, incluindo pacientes, familiares e cuidadores. Aliada à entrada dos novos medicamentos, o novo PCDT prevê também a descontinuação dos medicamentos boceprevir e telaprevir, ressaltando-se que os pacientes já em uso desses medicamentos terão seus tratamentos garantidos mediante os critérios do PCDT anterior, sem qualquer prejuízo até a efetiva implementação dos novos tratamentos. Importante ressaltar que todo este trabalho foi acompanhado cuidadosamente pela Secretaria-Executiva da CONITEC e pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC, que contribuiu em diversos aspectos para a clareza, qualidade técnica e transparência do documento.

A atualização do *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções* tem como objetivo apresentar uma proposta de cuidado integral ao paciente portador de hepatite viral que permita melhoria da assistência e ampliação da capacidade do SUS, incluindo terapias que possibilitem menor incidência de eventos adversos e maior expectativa de cura.



CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública para a aprovação do *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções* foi realizada entre os dias 22 de junho e 01 de julho de 2015. Foram recebidas 53 contribuições durante a consulta pública. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado em formulário próprio.

As 53 contribuições foram analisadas pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, responsável pelo programa/ação de que trata o protocolo e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema.

Foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

QUADRO 1: Contribuições obtidas durante a consulta pública

	Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão
Sugestões incorporadas ao PCDT	Indicação de tratamento imediato	Inclusão de linfoma, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas como indicação de tratamento imediato.	Acréscimo dos CIDs relacionados à indicação de tratamento imediato considerando a prevalência do agravo na população recomendada (15%).
		Inclusão de manifestações extra-hepáticas com comprometimento neurológico-motor severo (paresia, paralisia) como indicação de tratamento imediato.	Aceita a inclusão pelo Comitê Técnico Assessor em Hepatites Virais, considerando a correlação de causalidade com a infecção pelo HCV.
		Inclusão de indivíduos em pós-transplante de outros órgãos com hepatite C crônica.	Pacientes com transplante de outros órgãos apresentavam contraindicação absoluta ao uso de PEG-IFN e podem ser contemplados com o tratamento oral.
	Alterações em Regime Terapêutico	Inclusão de proposta terapêutica para Genótipo 3 composta por alfapeguinterferona e ribavirina associada a sofosbuvir.	Resposta virológica sustentada e custo equivalentes à composição com daclastavir.
		Recomendação de simeprevir apenas para pacientes portadores de hepatite C crônica sem fibrose F4/cirrose descompensada/instabilidade clínica	Por conta de problemas de segurança em alguns subgrupos, é disponibilizado como alternativa o daclastavir
		Exclusão da prioridade de	Maior número absoluto de



Sugestões não incorporadas ao PCDT		tratamento com simeprevir para paciente virgem de terapia antiviral	pacientes experimentados com daclastavir e menor preço até o momento.
	Inclusão de medicamento	Inclusão do medicamento Viekira Pak® ao PCDT atual	Ainda não incorporado ao SUS. Encontra-se em avaliação pela CONITEC.
		Inclusão de outras metodologias de elastografia hepática	Necessários esclarecimentos quanto à aplicabilidade, sustentabilidade e normas para execução do exame.
	Inclusão de população	Inclusão de população portadora de fibrose F0-F2 no PCDT	Restrição da rede de assistência.
	Logística / Indicação terapêutica	Manutenção de compra centralizada de Eritropoietina	Medicamento é desnecessário na terapia com novos medicamentos.
	Alterações em Regime Terapêutico	Redução de terapia de 24 para 12 semanas em regimes terapêuticos compostos por Sofosbuvir e Daclatasvir.	Bula ainda não prevê esse regime. Ajuste em bula previsto para ocorrer em 2015.
		Substituição do interferon convencional por PEG-IFN na hepatite C aguda	Bula não apresenta a indicação.
Logística de distribuição	Distribuição do medicamento além das unidades de referência.	Experiência das equipes especializadas na assistência ao paciente portador de hepatite C.	

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02/07/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite viral C crônica.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 133/2015.



DECISÃO

PORTARIA Nº 37, DE 24 DE JULHO DE 2015

Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite viral C crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO 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 aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite viral C crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

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

LEONARDO BATISTA PAIVA

Publicada no DOU Nº 141, página 57, de 27/07/2015.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES

BRASÍLIA

2015



IMPORTANTE

Neste protocolo utiliza-se a 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, hematopoético e tecidos

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



Sumário

INTRODUÇÃO	11
EPIDEMIOLOGIA	12
OBJETIVOS	15
METODOLOGIA.....	17
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS CONFORME O SISTEMA <i>GRADE</i>	18
AGENTE ETIOLÓGICO E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA	20
DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL	22
a. Testes rápidos	22
b. Imunoensaio.....	22
c. Testes moleculares: detecção de ácidos nucleicos do HCV (HCV-RNA).....	23
d. Genotipagem.....	23
e. Hepatite viral C aguda	25
<i>Definição de hepatite C aguda</i>	26
f. Hepatite viral C crônica	26
<i>Definição de hepatite C crônica</i>	27
OBJETIVOS DO TRATAMENTO	29
SOBRE AS CONSULTAS.....	30
EXAMES COMPLEMENTARES	32
g. Exames complementares recomendados a todos os pacientes portadores de hepatite C crônica, que devem ser solicitados em primeira consulta e durante o acompanhamento ambulatorial	32
h. Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial da hepatite C sem cirrose	34
i. Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial da hepatite C crônica com cirrose	34
j. Exames recomendados para rastreamento de câncer hepático	34
SITUAÇÕES CLÍNICAS, INDICAÇÃO DE TRATAMENTO E RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS	35
k. Indicações de tratamento	35
l. Contraindicações ao tratamento com modalidade que contém alfa peguinterferona 2a ou 2b	36
m. Contraindicações ao tratamento com os antivirais de ação direta (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir)	36
IDENTIFICAÇÃO DA CIRROSE DESCOMPENSADA	44



TRATAMENTO DA HEPATITE VIRAL C CRÔNICA	46
n. Posologia	46
o. Ajustes posológicos e segurança	47
p. Terapia Guiada pela Resposta (TGR)	49
q. Tratamento conforme genótipo do HCV	49
Monitoramento da eficácia terapêutica com sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir	60
TRATAMENTO DA INFECÇÃO AGUDA PELO HCV	60
r. Critérios para o início do tratamento	61
s. Tratamento para pacientes portadores de hepatite C aguda	62
SITUAÇÕES ESPECIAIS	63
t. Transmissão vertical	63
u. Insuficiência renal crônica	64
v. Pós-transplante de órgãos sólidos	65
w. Coinfecção com o HIV	65
x. Coinfecção com o HBV	65
EVENTOS ADVERSOS	66
ADESÃO AO TRATAMENTO	67
y. Atribuições da equipe multidisciplinar especializada	67
z. Importantes componentes do tratamento e monitoramento	67
INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO	68
BIBLIOGRAFIA	69
ANEXO 1. Evidências apresentadas pelos estudos avaliados durante a confecção deste PCDT	86



INTRODUÇÃO

As hepatites virais são uma das maiores causas de transplantes hepáticos no mundo – com destaque para a hepatite C (HCV), um agravo que hoje afeta mais de 185 milhões de pessoas em todos os continentes. (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Lavanchy D. , Evolving epidemiology of hepatitis C virus, 2011) Inicialmente denominada hepatite não-A não-B, a hepatite C foi elucidada apenas em 1989, com a identificação de seu agente etiológico. (Choo, Kuo, Weiner, Overby, Bradley, & Houghton, 1989) Desde então, a infecção pelo HCV adquiriu especial relevância entre as causas de doença hepática (Lavanchy D. , The global burden of hepatitis C, 2009; Walsh, A review of viral hepatitis and HIV coinfection among injecting drug users and assessment of priorities for future activities, 2009; Mandell, Bennett, & Dolin, 2010), particularmente entre pacientes portadores do HIV em terapia antirretroviral, grupo que apresenta importante morbimortalidade para o agravo. (Bica, McGovern, Dhar, & Stone, 2001; Ananthakrishnan, McGinley, Fangman, & Saeian, 2010)

A história natural do HCV é marcada pela evolução silenciosa: muitas vezes, a doença é diagnosticada décadas depois da infecção. Os sinais e sintomas são comuns às demais doenças parenquimatosas crônicas do fígado e costumam manifestar-se apenas em fases mais avançadas da doença. (Mandell, Bennett, & Dolin, 2010) Estas características também afetam negativamente o diagnóstico da infecção, contribuindo para os números de portadores assintomáticos em todo o mundo.

A hepatite C apresenta elevado impacto na saúde pública global. (Lavanchy D. , The global burden of hepatitis C, 2009) A agressão hepatocelular causada pelo vírus C leva a fibrose hepática, a cirrose e a câncer hepático. Nas fases avançadas, pode levar ao óbito. (Mandell, Bennett, & Dolin, 2010) Estima-se que a hepatite C seja responsável por aproximadamente 350.000 mortes por ano. (Centers for Disease Control and Prevention, 2014)



EPIDEMIOLOGIA

A tecnologia capaz de diagnosticar esta infecção chegou aos bancos de sangue do país em 1993. Cinco anos antes, em 1988 – como forma de prevenir doenças de transmissão parenteral para a qual não havia tecnologia de diagnóstico –, o governo federal proibira a doação de sangue remunerada. (Câmara dos Deputados, 2008; Fundação Hemominas, 1998; Ministério da Saúde, 1983) Até a implementação destas medidas de prevenção, no entanto, muitos portadores assintomáticos do HCV perpetuaram a sua transmissão por meio de doações de sangue, do compartilhamento de objetos pessoais, seringas e agulhas para o uso de drogas, por transmissão nosocomial e, eventualmente, por relações sexuais desprotegidas. Com esta janela de oportunidade, a hepatite C infectou gerações e populações específicas de forma desproporcional em todo o mundo. (Naveira, Barbosa, Sereno, Domanico, Mesquita, & de Souza, 2014; Walsh, Higgs, & Crofts, Recognition of hepatitis C virus coinfection in HIV-positive injecting drug users in Asia, 2007; Sereno, Mesquita, Kato, Jacka, Nguyen, & Nguyen, 2012; Mesquita F. , 1991; Ministério da Saúde, 2008; Carvalho, et al., 1996; Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis Working Party, 2007; Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Nelson, Mathers, Cowie, Hagan, Des Jarlais, & Horyniak, 2011)

No Brasil, a hepatite C teve como formas preferenciais de transmissão o uso de drogas injetáveis, hemodiálise, transfusão de sangue e hemoderivados e outros procedimentos médicos invasivos, particularmente até o início dos anos 90, quando não havia exame que permitisse diagnosticar o portador do HCV. Atualmente, as pessoas que usam drogas, injetáveis ou inaláveis, são um grupo de risco no Brasil, embora em número bem menor do que na Ásia, Europa e nos Estados Unidos. Entretanto, a transmissão do vírus não se restringiu a estes grupos. Assim, foram identificadas formas adicionais de transmissão em procedimentos de manicure e pedicure; *piercings* e tatuagens; tratamentos odontológicos; uso de seringas de vidro; endoscopia digestiva alta; e relações sexuais desprotegidas. (Ministério da Saúde, 2008; Varella, 1999; Martins, Narciso-Schiavon, & Schiavon, 2011; Paltanin & Reiche, 2002; Brandão & Fuchs, 2002) A doença também encontrou oportunidades em populações que apresentam fatores adicionais de vulnerabilidade como transtornos mentais e privação de liberdade. (Coelho, 2008; Brito, Parra, Facchini, & Buchalla, 2007; Santos, de Santana, & Franca, 2011; Burattini, Massad, Rozman, Azevedo, & Carvalho, 2000)



Globalmente, a epidemiologia da hepatite C também aponta maior vulnerabilidade entre indivíduos de certas gerações (Galbraith, et al., 2015). Em recente análise da série histórica brasileira, realizada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), observa-se que o HCV acomete com maior frequência os indivíduos com mais de 40 anos de idade. (Mesquita F. , 2014; Burattini M. N., 2014)

Segundo a mesma análise, estima-se que existam, no Brasil, entre 1,4 e 1,7 milhão de portadores de hepatite C – número significativamente inferior às estimativas da Organização Mundial da Saúde. (Lavanchy D. , The global burden of hepatitis C, 2009; Lavanchy D. , Evolving Epidemiology of hepatitis C virus, 2011) Grande parte dos portadores de hepatite C desconhece o diagnóstico e poucos sabem como ocorreu a transmissão ou que existe tratamento para a doença. No Brasil, aproximadamente 10 mil casos são notificados a cada ano. (Brasil. Ministério da Saúde)

A epidemiologia da hepatite C não é homogênea no cenário nacional: (Brasil, 2010) no início da epidemia, o desconhecimento da doença e a falta de exame para diagnóstico dos portadores assintomáticos levaram à maior concentração da doença em indivíduos submetidos à transfusão de sangue e hemoderivados. (Ministério da Saúde, 2008) As regiões em que o uso de drogas injetáveis era frequente abrigam também maior número de portadores do HCV.

Estudo realizado na cidade de Santos (SP) com pessoas que injetam drogas encontrou soroprevalência de 75% para o HCV. (de Carvalho, et al., 1996) O Projeto Ajude Brasil II, estudo desenvolvido com pessoas que injetam drogas, revelou a presença do HCV em 64,6% das 422 pessoas pesquisadas. Essa população possui risco elevado de apresentar simultaneamente infecção por HCV, HBV e HIV. (Cardoso, 2005)

Um estudo de base populacional sobre as infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais brasileiras encontrou as seguintes prevalências de anti-HCV: 2,1% na Região Norte; 0,7% no Nordeste; 1,3% no Centro-Oeste; 1,3% no Sudeste; 1,2% na Região Sul; e 0,8% no Distrito Federal. O fator de risco mais relevante encontrado na população de 13 a 69 anos foi o uso de drogas. (Brasil, 2010) As drogas injetáveis apresentaram padrões de morbidade mais severos do que as drogas inaladas. (ICICT/FIOCRUZ, 2014)



Atualmente, 86% dos casos notificados de hepatite C concentram-se nas regiões Sul e Sudeste. (Brasil. Ministério da Saúde)

Diante do exposto, ressalta-se que o conjunto dos estudos epidemiológicos e dados de sistemas de informação devem ser utilizados para compreender a hepatite C no país e subsidiar a elaboração de intervenções individuais e coletivas que minimizem o impacto da doença na população.



OBJETIVOS

Independentemente do maior acesso aos serviços de saúde e da disponibilidade de uma tecnologia eficaz para o diagnóstico da infecção, o caráter assintomático ou oligossintomático da doença (Chen & Morgan, 2006) e a desinformação da população dificultam a luta contra a hepatite C. (Centers for Disease Control and Prevention, 2013)

Ademais, a própria assistência ao paciente com hepatite C implica em dificuldades – como os efeitos adversos da terapêutica e os obstáculos inerentes à realização de exames como a biópsia hepática. (Stanislau, 2011; Manns, Wedemeyer, & Cornberg, 2006) Antes deste novo *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções* (PCDT), o tratamento da hepatite C baseava-se no uso de alfapecointerferona (2a ou 2b) e ribavirina. (Brasil. Ministério da Saúde, 2011) Recentemente, disponibilizou-se a adição de boceprevir e telaprevir, inibidores de protease de primeira geração, para pacientes infectados pelo genótipo 1 do vírus. (Brasil. Ministério da Saúde, 2013).

Entretanto, apesar da universalização da terapêutica e da longa experiência com esse tratamento, ocorreram alguns resultados insatisfatórios: baixo índice de cura; prolongado tempo de terapia; administração concomitante de medicamento injetável e de elevado número de comprimidos por dia; e muitos efeitos adversos com manejo de alta complexidade, prejudicando a qualidade de vida do paciente e frustrando profissionais de saúde dedicados à hepatite C. (American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; Varaldo, 2014)

Diante das novas descobertas da ciência – e da insatisfação de pacientes, profissionais de saúde e gestores –, o Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais (DDAHV/SVS/MS) iniciou a reformulação da assistência à hepatite C no Sistema Único de Saúde (SUS), com apoio decisivo do Comitê Técnico Assessor (CTA). Durante o processo de construção deste documento, três medicamentos destacaram-se pelos resultados obtidos em ensaios clínicos randomizados e experimentação de sucesso com pacientes da vida real.

Resultado deste trabalho, o novo *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções* tem como objetivo oferecer, no âmbito do SUS, uma estratégia custo-efetiva para o tratamento da hepatite C – com novas terapêuticas, acesso flexibilizado,



menores índices de efeitos adversos e maior expectativa de cura. Esta proposta inovadora foi pautada também em uma ampla negociação de preços para alcançar a sustentabilidade e o acesso universal à assistência no SUS. O novo PCDT também apresenta uma proposta de cuidado integral ao paciente portador de hepatite viral, além de tratamentos que permitem melhor assistência e ampliação da capacidade do SUS.

Assim, são objetivos desta publicação:

- Estabelecer novas diretrizes terapêuticas nacionais e orientar os profissionais de saúde no manejo da hepatite C e coinfeções, visando estabelecer uma política baseada nas melhores evidências da literatura científica;
- Promover assistência humanizada e especializada;
- Buscar melhor qualidade na assistência e uso racional do arsenal terapêutico e demais insumos estratégicos;
- Garantir melhores resultados em saúde pública e a sustentabilidade do acesso universal ao tratamento;
- Reduzir a probabilidade de evolução para insuficiência hepática e câncer hepático.



METODOLOGIA

Com o intuito de apresentar as melhores evidências científicas publicadas e as estratégias estabelecidas, realizou-se a revisão de protocolos internacionais (American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; National Institute for Health and Care Excellence; The European Association for the Study of the Liver, 2015; Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2012; World Health Organization, 2014) e de literatura científica. As recomendações deste *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite C e Coinfecções* foram pesquisadas nas bases de dados MEDLINE, com o termo de busca “(“Hepatitis C/drug therapy”[Mesh] OR “Hepatitis C/therapy”[Mesh])” e com os filtros “Clinical Conference, Clinical Trial (I, II, III, IV), Consensus Development Conference, Evaluation Studies, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews” e “Humans” e data de publicação nos últimos cinco anos; e a base de dados LILACS, com o descritor “hepatite C”. Esta busca resultou em 5.336 e 122 publicações, respectivamente.

Complementou-se esta pesquisa com uma revisão sistemática realizada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), que identificou as últimas evidências de estudos clínicos realizados com os medicamentos propostos neste documento. (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias no SUS, 2015) Bases de dados consultadas pelo DGITS/SCTIE/MS: MEDLINE, Cochrane Collaboration, DARE, Central, Clinicaltrials.gov e anais dos últimos eventos científicos internacionais em hepatites virais.

As evidências encontradas somaram-se à experiência e às estratégias de sucesso de 13 anos de assistência progressiva ao paciente portador de hepatite C e usuário do SUS (Naveira, Barbosa, Sereno, Domanico, Mesquita, & de Souza, 2014; Kretzer, et al., 2014), que sempre contou com o papel imprescindível da sociedade civil organizada e da academia representadas no CTA. (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2014)



EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS CONFORME O SISTEMA GRADE

O *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), sistema utilizado oficialmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), determina que evidências científicas observadas sejam classificadas conforme a qualidade dos estudos. A OMS também determina que as atribuições sejam hierarquizadas por números e letras. Este sistema fornece informações de forma transparente e é preferencial para a construção de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Utilizamos o sistema GRADE para estruturar as evidências com novos tratamentos para a hepatite C crônica, particularmente as informações oriundas de ensaios clínicos desenvolvidos com os medicamentos aqui determinados. A escolha dos medicamentos apresentados neste documento depende de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uso previsto em bula, disponibilidade do fármaco para comercialização, análise de custo-efetividade da terapia proposta e sustentabilidade assegurada como tratamento universal fornecido pelo SUS.

A força de recomendação conforme o sistema GRADE apresenta duas categorias: 1) Forte, quando há identificação de vantagens resultantes da conduta que suplantam as desvantagens, ou desvantagens resultantes da conduta que suplantam as vantagens; e 2) Fraco, quando há um grau de incerteza entre vantagens e desvantagens, e a relação entre benefícios e riscos não está bem definida.

A qualidade de evidência conforme o sistema GRADE apresenta quatro categorias: 1) A (Alta), em que pesquisas futuras dificilmente resultarão em mudanças na confiança atribuída à estimativa de efeito; 2) B (Moderada), em que pesquisas futuras podem exercer impacto importante na confiança atribuída à estimativa de efeito e até mesmo modificar o posicionamento; 3) C (Baixa), em que pesquisas futuras muito provavelmente terão um impacto importante na confiança atribuída à estimativa de efeito; e 4) D (Muito baixa), situação em que qualquer estimativa de efeito é incerta.

As diferentes graduações de força de evidência são determinadas por meio da análise da fonte de informação, do desenho do estudo e dos resultados apresentados. A força de evidência é maior em estudos randomizados que foram adequadamente planejados e conduzidos. (Guyatt, et al., 2008; Guyatt GH, Kunz, Vist, Falck-Ytter, & Schünemann, 2008;



Schünemann, et al., 2008; Guyatt, et al., Rating quality of evidence and strength of recommendations. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations, 2008; Guyatt, et al., Rating quality of evidence and strength of recommendations. Going from evidence to recommendations, 2008; Jaeschke, et al., 2008)

Mais informações sobre a metodologia podem ser obtidas no portal da REBRATS (<http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>) e do GRADE Working Group (<http://gradeworkinggroup.org>).



AGENTE ETIOLÓGICO E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

O HCV é um vírus da família Flaviviridae. Sua transmissão ocorre fundamentalmente por via parenteral. (Mandell, Bennett, & Dolin, 2010) A transmissão sexual do HCV também tem sido relatada de forma esporádica em grupos populacionais específicos (Kweon, Shin, Song, & Jeon, 2006; Ishi, Suzuki, Saito, Toshimoto, & Kubota, 2001; Beyrer, Sripaipan, Tovanabutra, & Jittiwutikarn, 2005; Sereno, Mesquita, Kato, Jacka, Nguyen, & Nguyen, 2012). Estima-se que 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus e que entre 60% e 70% dos portadores desenvolverão doença hepática crônica, necessitando de assistência à saúde especializada e de alta complexidade. (Centers for Disease Control and Prevention, 2014)

O risco para infecção pelo HCV está aumentado em algumas populações: pessoas que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993; que usam drogas; que compartilham seringas e agulhas (Kolling, Castro, & de Kastro, 2007; Hope, et al., 2013; Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2011; Mesquita F. , 1991); com tatuagem ou *piercing*; ou que apresentam outras formas de exposição percutânea – como procedimentos odontológicos, podologia, manicure e pedicure – mas não obedecem às normas de biossegurança. (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2005; Varella, 1999)

A transmissão sexual da hepatite C, por sua vez, é pouco frequente e muito debatida. Ela ocorre, sobretudo, em indivíduos com múltiplos parceiros e prática sexual de risco, sem uso de preservativo. (Thappa, 2000; Bradshaw, Matthews, & Danta, 2014) Como em outras doenças de transmissão sexual, a presença de uma comorbidade como o HIV é um importante facilitador da transmissão. (Walsh, A review of viral hepatitis and HIV coinfection among injecting drug users and assessment of priorities for future activities, 2009; Hagan, et al., 2014; Gorgos, 2013) Há também a possibilidade de transmissão vertical em menor proporção dos casos. (Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis Working Party, 2007)

O HCV é um agente que raramente causa infecção aguda sintomática. Os sintomas são inespecíficos, autolimitados e a infecção dificilmente é diagnosticada na fase inicial. (Chen & Morgan, 2006; Focaccia, 2013) Aproximadamente 500 casos de infecção aguda por HCV são



notificados no Brasil todos os anos. (Brasil. Ministério da Saúde) Em geral, a infecção por HCV desencadeia um processo degenerativo discreto e progressivo, culminando com fibrose e cirrose hepática anos após a exposição ao agente infeccioso. (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Barone & de Araújo, 2010)



DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

As hepatites virais são acometimentos que impactam a saúde pública em todo o mundo. Além disso, a perda de qualidade de vida dos pacientes e dos comunicantes exige esforços no sentido de fortalecer a promoção à saúde, a vigilância, a prevenção e o controle desses agravos.

A introdução de testes rápidos para triagem de hepatites virais B e C a partir de 2011 foi uma das estratégias adotadas para o enfrentamento desses agravos.

Maiores informações sobre os testes diagnósticos e procedimentos para sua execução estão disponíveis no Manual Técnico para o Diagnóstico de Hepatites Virais (2015).

a. Testes rápidos

São testes para a determinação qualitativa do anticorpo anti-HCV, por método imunocromatográfico, usando antígenos sintéticos e recombinantes imobilizados na membrana para identificação seletiva de anti-HCV em amostra mínima de soro ou sangue.

A execução destes testes é simples, sem necessidade de infraestrutura laboratorial. Os resultados são obtidos em até 20 minutos (Brasil. Ministério da Saúde, 2011) e são de fácil leitura e interpretação. (Centers for Disease Control and Prevention, 2001; Centers for Disease Control and Prevention, 2001; Centers for Disease Control and Prevention, 2013).

b. Imunoensaio

São exames sorológicos para a detecção de anticorpos anti-HCV. (Scheueur, 1991) A presença de anti-HCV apenas sugere contato prévio com o HCV. Este é o exame tradicionalmente utilizado, mas requer estrutura laboratorial instalada e mão-de-obra especializada.



Pacientes imunossuprimidos podem não apresentar sorologia reagente em virtude da diminuição ou ausência da produção de anticorpos. (Batts & Ludwig, 1995).

c. Testes moleculares: detecção de ácidos nucleicos do HCV (HCV-RNA)

Nem o teste rápido ou imunoensaio determinam infecção ativa. Os resultados exigem confirmação por testes moleculares para a detecção de ácidos nucleicos do HCV (HCV-RNA), comprovando a presença do vírus. Esses são os testes confirmatórios recomendados atualmente. (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2005; World Health Organization, 2014)

Esses testes de amplificação de ácidos nucleicos (HCV-RNA) permitem detectar o RNA viral de todos os genótipos e subgenótipos descritos do HCV. (Nainan, 2006; Barone & de Araújo, 2010) Os testes quantitativos (HCV-RNA Quantitativo ou “carga viral”) são a modalidade recomendada e utilizada para confirmação diagnóstica.”).

Indica-se o HCV-RNA Quantitativo nas seguintes situações:

- Confirmar o diagnóstico de hepatite C;
- Caracterizar a transmissão vertical;
- Acidentes com materiais biológicos;
- Quantificar o HCV-RNA com propósito de avaliar o tratamento.

A realização deste exame para outros propósitos não está justificada e não atende aos interesses do SUS.

d. Genotipagem

O exame de genotipagem do HCV utiliza testes moleculares baseados em amplificação do RNA viral, capazes de identificar os diversos genótipos, subgenótipos e populações mistas do HCV. A caracterização genotípica apenas complementa a avaliação clínico-laboratorial na



definição da estratégia para o tratamento da hepatite crônica (Germer, Rys, Thorvilson, & Persing, 1999), sem papel definido na evolução clínica da história natural da doença não tratada. (Zein, 2000)

Este protocolo recomenda a realização do teste de genotipagem apenas em pacientes cujo tratamento já tenha sido definido. A realização deste exame para outros propósitos não está justificada e não atende aos interesses do SUS.

A evolução natural da hepatite C e os resultados de seu tratamento estão fortemente relacionados à intensidade da fibrose hepática. Esta, por sua vez, é influenciada pela existência de comorbidades – como a síndrome metabólica, a obesidade, o etilismo e a coinfeção por HIV. A velocidade de evolução da fibrose hepática também pode ser influenciada por idade e gênero. (Collazos, Cartón, & Asensi, 2011) Em função dessa variabilidade, é fundamental identificar as comorbidades e realizar exames complementares para a definição do grau de acometimento hepático. (National Institute for Health and Care Excellence; Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2012; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; The European Association for the Study of the Liver, 2015)

Entre os exames laboratoriais utilizados durante a assistência ao paciente portador de hepatite C, utiliza-se o HCV-RNA Quantitativo; o estudo histopatológico do fígado (biópsia); e métodos não invasivos (elastografia e marcadores de atividade necroinflamatória e função hepática). Estes exames são utilizados na avaliação do quadro clínico e na indicação e avaliação de resposta ao tratamento. (Barone & de Araújo, 2010; Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2012; World Health Organization, 2014; The European Association for the Study of the Liver, 2015; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014)

Diante da variabilidade do acesso aos serviços de saúde, procedimentos de média complexidade e impacto significativo da hepatite C, este novo PCDT utiliza de forma criteriosa todos os exames disponíveis no SUS e saúde suplementar para rapidamente identificar pacientes com indicação de tratamento e facilitar o seu acesso. Os exames devem ser priorizados conforme sua disponibilidade no território nacional.



É de suma importância que, frente à suspeita ou confirmação de hepatite viral, sejam cumpridos os procedimentos de diagnóstico e notificação – afinal, as hepatites virais são doenças de notificação compulsória. (Brasil. Ministério da Saúde, 2014)

e. Hepatite viral C aguda

De modo geral, a hepatite viral C aguda apresenta evolução subclínica: cerca de 80% dos casos têm apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. A minoria dos pacientes eventualmente apresenta icterícia (<10%), ao passo que não mais do que 20% apresentam sintomas inespecíficos mais intensos como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Quando esses sintomas inespecíficos estão presentes, o quadro clínico é semelhante àquele decorrente de outros agentes que causam hepatites virais, e o diagnóstico diferencial somente é possível mediante a realização de testes rápidos ou sorológicos para detecção de anticorpos específicos. (Thimme, Oldach, Chang, Steiger, Ray, & Chisari, 2001; Villano, Vlahov, Nelson, Cohn, & Thomas, 1999)

Os sintomas de infecção aguda podem começar entre 6 e 20 semanas após a exposição ao HCV. O início dos sintomas precede a soroconversão – que raramente ocorre em período superior a 6 meses. Os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) começam a aumentar entre 2 e 8 semanas após a exposição, identificando necrose de hepatócitos. (Farci, et al., 1996; Farci, et al., 1991)

Após a exposição ao vírus da hepatite C, o HCV RNA poderá ser identificado no soro antes da presença do anti-HCV. A presença do HCV-RNA pode ocorrer cerca de 2 semanas após a exposição ao agente infeccioso (Alter, The epidemiology of acute and chronic hepatitis C, 1997).

O nível do HCV-RNA aumenta rapidamente durante as primeiras semanas, atingindo seus níveis máximos entre 10^5 e 10^7 UI/mL, imediatamente antes do pico dos níveis séricos de aminotransferases – e pode coincidir com o início dos sintomas. (Villano, Vlahov, Nelson, Cohn, & Thomas, 1999) Na hepatite C aguda autolimitada, que ocorre em 15% a 25% dos casos, os sintomas podem persistir durante semanas. A infecção aguda pelo HCV pode ser grave, mas a



falência hepática fulminante é rara (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Barone & de Araújo, 2010; Farci, et al., 1991; Farci, et al., 1991).

O clareamento viral espontâneo após a infecção aguda pelo HCV ocorre em 25% a 50% dos casos. Alguns fatores do hospedeiro estão associados ao clareamento viral espontâneo: idade abaixo de 40 anos; sexo feminino; aparecimento de icterícia; e fatores genéticos como polimorfismo da interleucina-28B (IL28B). (The European Association for the Study of the Liver, 2015; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; World Health Organization, 2014)

A fase aguda da hepatite C pode durar até 6 meses, mas a resolução costuma acontecer até a 12ª semana. Caracteriza-se pela elevação das aminotransferases séricas, principalmente ALT e também pode apresentar náuseas, vômitos, fadiga, febre baixa e cefaleia. Posteriormente, podem aparecer outras manifestações clínicas como dor abdominal, icterícia, prurido, colúria, acolia e artralgias associadas ao aparecimento de HCV-RNA. (Mandell, Bennett, & Dolin, 2010)

Definição de hepatite C aguda

- Soroconversão recente (menos de 6 meses) e documentada do anti-HCV (anti-HCV não reagente no início dos sintomas ou no momento da exposição, convertendo para anti-HCV reagente na segunda dosagem, realizada com intervalo de 90 dias); ou
- Anti-HCV não reagente e detecção do HCV-RNA por até 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição, quando esta for conhecida em indivíduos com histórico de exposição potencial ao HCV.

f. Hepatite viral C crônica

Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença evolui durante décadas sem diagnóstico: em geral, o diagnóstico específico 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. (World Health Organization, 2014; Naveira, Barbosa, Sereno, Domanico, Mesquita, & de Souza, 2014)



Definição de hepatite C crônica

- Anti-HCV reagente por mais de 6 meses; e
- Confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável

Na maioria dos portadores de HCV, as primeiras duas décadas após a transmissão caracterizam-se por evolução insidiosa e assintomática (Seeff, 2002). Os níveis séricos de ALT apresentam elevações intermitentes em 60% a 70% daqueles que têm infecção crônica. (Alberti & Benvegnú, 1999; Mandell, Bennett, & Dolin, 2010)

Nos casos mais graves, ocorre progressão para cirrose e descompensação hepática, caracterizada por alterações sistêmicas e hipertensão portal – evoluindo com ascite, varizes esofágicas e encefalopatia hepática. (Mincis & Mincis, 2008) Na ausência de tratamento, ocorre cronificação em 60% a 85% dos casos; em média, 20% podem evoluir para cirrose e 1% a 5% dos pacientes desenvolvem carcinoma hepatocelular (CHC). (Charlton M. , 2001)

Estudos mais recentes permitiram o desenvolvimento de um modelo de progressão da doença, considerando a evolução da fibrose – o que sugere um espectro variável em que cada uma das seguintes situações corresponde a um terço dos casos: (Poynard & Afdhal, Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis, 2010)

- Progressores rápidos, que evoluem para cirrose em menos de 20 anos;
- Progressores intermediários, que evoluem para cirrose em 20 a 50 anos;
- Progressores lentos ou não progressores, que podem levar mais de 50 anos para desenvolverem cirrose.

Vários fatores parecem influenciar fortemente a progressão da fibrose: idade superior a 40 anos no momento da infecção; sexo masculino; etilismo; coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV) e/ou HIV; imunossupressão; esteatose hepática; resistência insulínica; e atividade necroinflamatória na primeira biópsia hepática (Poynard, Boffetta, & Puoti, 1998). O



risco de evolução para cirrose, descompensação e CHC é também influenciado por alguns desses fatores. (The European Association for the Study of the Liver, 2015; Focaccia, 2013) A hepatite C também afeta de forma negativa a evolução clínica de outras doenças, como a infecção pelo HIV. (Piroth, et al., 2000)

A maioria dos estudos sugere que a cirrose hepática ocorre em 20% dos pacientes com hepatite C crônica, ao longo de um período de 20 a 30 anos. (Poynard, Bedossa, & Opolon, Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups, 1997) A evolução fatal geralmente decorre de complicações da hepatopatia crônica como insuficiência hepatocelular ou referentes ao desenvolvimento de hipertensão portal – varizes esofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática –, além de trombocitopenia e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC). (Lavanchy D. , The global burden of hepatitis C, 2009; Lavanchy D. , Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world, 2008; Ferraz, Narciso-Schiavon, & Silva, 2007)

A insuficiência hepática pode resultar da súbita destruição hepática ou da agressão progressiva aos hepatócitos. Esta degeneração cursa com alterações na arquitetura do fígado e prejuízo da vascularização e da síntese proteica, com formação de fibrose, resultando em cirrose hepática (Ferraz, Narciso-Schiavon, & Silva, 2007; Mincis & Mincis, 2008; Brasileiro Filho, 2011; Barone & de Araújo, 2010)

As evidências que demonstram a associação da infecção crônica pelo HCV com o desenvolvimento de cirrose e CHC reforçam a necessidade de identificar a doença precocemente e de tratar os pacientes com risco para complicações relacionadas ao vírus a fim de diminuir a morbimortalidade. (Brasil. Governo Federal. Ministério da Saúde. DST, AIDS, Hepatites Virais; Naveira, Barbosa, Sereno, Domanico, Mesquita, & de Souza, 2014; Lavanchy D. , Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world, 2008; Lavanchy D. , The global burden of hepatitis C, 2009)



OBJETIVOS DO TRATAMENTO

O objetivo principal do tratamento é a erradicação do vírus. Espera-se, assim, aumentar a expectativa e a qualidade de vida, diminuir a incidência de complicações da doença hepática crônica e reduzir a transmissão do HCV. Pretende-se com o tratamento evitar os desfechos primários da progressão da infecção, como cirrose, carcinoma hepatocelular e óbito. (The European Association for the Study of the Liver, 2015)

A erradicação do vírus por meio do tratamento é constatada com o resultado de HCV-RNA indetectável na 12ª ou 24ª semana de seguimento pós-tratamento, conforme o regime terapêutico instituído. Esta condição caracteriza a Resposta Viroológica Sustentada (RVS).

- O resultado ideal é a resposta virológica sustentada, indicada pela indetectabilidade do HCV-RNA 24 semanas (em esquemas com alfapeguinterferona) ou 12 semanas (em esquemas sem alfapeguinterferona) após o tratamento. (The European Association for the Study of the Liver, 2015)
- Na eventualidade de resposta inapropriada ao tratamento, deve-se buscar outros desfechos, prezando pela redução de complicações – como a insuficiência hepática – que necessitem de transplante de fígado.

Nos pacientes com cirrose hepática instalada, a erradicação do HCV não remove o risco de hepatocarcinoma ou descompensação clínica. (The European Association for the Study of the Liver, 2015)



SOBRE AS CONSULTAS

A hepatite C é uma doença que exige disciplina do paciente e compreensão do profissional de saúde – com a rápida identificação de situações que interfiram de forma significativa no sucesso do acompanhamento e adesão ao tratamento. (Sun, Patnode, Williams, Senger, Kapka, & Whitlock, 2012; Enel, Minello, Jooste, Pinoit, & Hilon, 2009) Assim, é fundamental que o profissional de saúde estabeleça uma sólida relação com o paciente. (Zickmund, Hillis, Barnett, Ippolito, & LaBrecque, 2004)

Para o adequado atendimento ao paciente portador de hepatite C crônica, 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 referência. O mesmo cuidado deve ser dispensado no preenchimento de fichas utilizadas na notificação e solicitação de exames. A adesão do paciente portador de hepatite C crônica ao serviço de saúde é fundamental para o sucesso das estratégias de atenção à saúde. (Lo Re III, et al., 2009)

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. (The European Association for the Study of the Liver, 2015; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2012)

Devido às características fisiopatológicas da infecção crônica pelo HCV, é necessário que as consultas sejam realizadas no mínimo 4 vezes ao ano. Esta rotina deve ser individualizada nos pacientes em que a terapêutica foi recém-iniciada ou quando o risco de eventos adversos exige cuidado prioritário.

O paciente portador de hepatite C deve ser imunizado para as hepatites A e B (American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; The European Association for the Study of the Liver, 2015; Barone & de Araújo, 2010)

O paciente deve também receber insumos e orientações para praticar sexo seguro e evitar a ingestão de álcool. (American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; The European Association for the Study of the Liver, 2015; Barone & de Araújo, 2010)



Recomenda-se que os serviços estimulem a adesão do paciente ao tratamento com todos os profissionais envolvidos.

As orientações de prevenção às hepatites virais devem ser compartilhadas com os contactantes 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 dentes, alicates de unha, lâminas de barbear ou depilar. Essas orientações devem permear todos os momentos do atendimento aos portadores do HCV, em razão de não existir uma vacina contra o vírus.

Recomenda-se orientar os pacientes sobre o risco inerente ao consumo de drogas e à prática de sexo desprotegido.

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 portador da hepatite C crônica possui múltiplos objetivos: os exames podem definir o momento de início do tratamento; o tipo de tratamento instituído; a qualidade da resposta obtida com a terapêutica; e o rastreamento de câncer.

A fim de facilitar o monitoramento do paciente portador de hepatite C crônica e auxiliar no melhor uso dos recursos técnicos e financeiros, o DDAHV/SVS/MS, com o apoio do CTA, elaborou listas de exames complementares. Contudo, salienta-se que exames adicionais ou modificações na rotina de exames poderão ocorrer conforme a presença de comorbidades e a consequente instituição – ou não – de tratamento antiviral.

As consultas devem ser realizadas a cada 2-4 meses, considerando o estado clínico do paciente, o tratamento em curso e a gravidade da doença.

- g. Exames complementares recomendados a todos os pacientes portadores de hepatite C crônica, que devem ser solicitados em primeira consulta e durante o acompanhamento ambulatorial

Anti HAV/HBsAg/Anti HBC/Anti-HBs	Para determinar a imunização e coinfeções*
Anti HIV	
β-HCG	A cada 6 meses (mulheres em idade reprodutiva)
Endoscopia Digestiva Alta	A cada 6-12 meses, conforme diagnóstico de cirrose
Biópsia Hepática**	A cada 3-5 anos
Elastografia Hepática	Individualizar***
Hemograma	A cada 3-6 meses
Coagulograma	
Na (Sódio)/K (Potássio)/Uréia/Creatinina	
Clearance 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	A cada 12 meses ou conforme tratamento instituído
HCV-RNA Quantitativo (carga viral)	Na confirmação do diagnóstico, no pré-tratamento e durante e após o tratamento, conforme modalidade escolhida
Lipídios (Colesterol Total e Frações, Triglicérides), Ferritina/Ferro Sérico/Saturação Transferrina	A cada 12 meses

Exames podem ser realizados com maior frequência se anormalidades forem identificadas.

(*) Se o paciente não apresentar o anti-HAV IgG reagente (exposição anterior ao vírus da hepatite A), recomenda-se a imunização ativa com vacina para hepatite A; e, caso demonstre-se suscetível para hepatite B (Anti HBc e Anti-HBs não reagente), também deverá ser imunizado para esse agravo. As vacinas para hepatite A e hepatite B estão disponíveis nas salas de vacina do SUS e nos Centros de Imunobiológicos de Referência (CRIE).

(**) Embora em alguns casos não seja obrigatória para iniciar o tratamento – como coinfeção com o HIV –, a biópsia hepática poderá ser realizada quando houver dúvida no diagnóstico, para auxiliar a decisão de iniciar ou postergar o tratamento.

(***) Métodos não invasivos para avaliação de fibrose podem ser úteis para identificar o estágio de fibrose avançada (F3 e F4) – mas os resultados podem ser alterados na presença de intensa atividade inflamatória. Os resultados, portanto, devem ser avaliados com atenção. Este PCDT dispõe da elastografia e dos escores APRI e FIB4 como alternativas à biópsia hepática. As metodologias são validadas e recomendadas pela OMS desde abril de 2014. (World Health Organization, 2014)



h. Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial da
hepatite C sem cirrose

Hemograma	A cada 6 meses
Coagulograma	
Na (Sódio)/K (Potássio)/Uréia/ Creatinina	
Clearance 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	

i. Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial da
hepatite C crônica com cirrose

Hemograma	A cada 3-4 meses
Coagulograma	
Na (Sódio)/K (Potássio)/Uréia/ Creatinina	
AST/TGO (aspartato aminotransferase)	
ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase Alcalina/Gama Glutamil Transferase/Bilirrubina Total e Frações	
Glicemia de Jejum	
Proteína Total/Albumina	

j. Exames recomendados para **rastreamento de câncer hepático**

Ultrassonografia de Abdome Total	A cada 6 meses
Alfafetoproteína	



SITUAÇÕES CLÍNICAS, INDICAÇÃO DE TRATAMENTO E RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS

k. Indicações de tratamento

A terapia será indicada nos pacientes não tratados anteriormente com daclatasvir, simeprevir ou sofosbuvir, e que apresentem resultados de exame que indiquem fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4) (The European Association for the Study of the Liver, 2015) ou outra das indicações listadas abaixo.

Os pacientes que não se enquadram nessas categorias devem ser monitorados periodicamente até que se configure uma indicação de terapia. (World Health Organization, 2014; The European Association for the Study of the Liver, 2015)

Indicações de tratamento:

- Coinfecção com o HIV, independentemente do grau de fibrose hepática;
- Manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa;
- Crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (olhos, pulmão, sistema nervoso periférico e central), glomerulonefrite, vasculites e poliarterite nodosa;
- Sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática compatíveis com cirrose);
- Insuficiência hepática e ausência de carcinoma hepatocelular, independentemente da necessidade de transplante hepático;
- Insuficiência renal crônica;
- Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI);
- Pós-transplante de fígado e de outros órgãos sólidos*;
- Linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas*;



- Fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4);
- Biópsia hepática com resultado METAVIR F2 presente há mais de 3 anos;

* Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir não apresentam interações medicamentosas relevantes com ciclosporina e tacrolimo. Entretanto, os novos medicamentos de ação direta contra o HCV incorporados e preconizados neste PCDT não foram completamente avaliados em suas interações medicamentosas com todos os quimioterápicos e imunossupressores atualmente disponíveis. Recomenda-se ao profissional de saúde avaliar a necessidade de tratamento – e o acompanhamento rigoroso do paciente.

I. Contraindicações ao tratamento com modalidade que contém alfapeguinterferona 2a ou 2b

- Consumo atual de álcool ou drogas;
- Cardiopatia grave;
- Disfunção tireoidiana não controlada;
- Distúrbios psiquiátricos não tratados;
- Neoplasia recente;
- Insuficiência hepática;
- Antecedente de transplante que não de fígado;
- Distúrbios hematológicos: anemia, leucopenia, plaquetopenia;
- Doença autoimune.

m. Contraindicações ao tratamento com os antivirais de ação direta (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir)

- Arritmia cardíaca.
 - a. Não há dados na literatura que garantam a segurança dos novos medicamentos sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir em pacientes



portadores de arritmia cardíaca, particularmente em pacientes em tratamento com amiodarona ou digoxina. (European Medicines Agency, 2015; U.S. Department of Health and Human Services, 2015). Até a elucidação das interações medicamentosas com antiarrítmicos e da severidade da arritmia cardíaca nos eventos adversos registrados, não se pode recomendar o tratamento concomitante com esses medicamentos – e alternativas terapêuticas devem ser buscadas para evitar a interação e minimizar os riscos de eventos adversos.

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

Recomenda-se método contraceptivo eficaz às pacientes do sexo feminino em idade fértil e aos pacientes do sexo masculino com parceira sexual em idade fértil. A gestação deve ser evitada até 24 semanas após a conclusão do tratamento.

Consulte “Situações Especiais: Transmissão Vertical” para maiores informações.

O uso de múltiplas ferramentas para a definição do critério de tratamento é uma resposta às diferentes condições de acesso dos pacientes aos serviços de saúde e aos procedimentos de média e alta complexidade. O novo PCDT utiliza todos os exames disponíveis no SUS e saúde suplementar, de forma a facilitar o acesso ao tratamento.

A biópsia hepática é o exame padrão-ouro para a definição do grau de acometimento hepático. Quando indisponível ou contraindicada, recomenda-se a realização de métodos não invasivos como a elastografia hepática e os escores APRI e FIB4. 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 (Colombo, et al., 1988; Bateson, Hopwood, Duguid, & Bouchier, 1980; Vargas-Tank, Martinez, Jirón, Soto, & Armas-Merino, 1985). Além disso, é útil no diagnóstico de outras doenças hepáticas concomitantes à hepatite crônica viral – como a doença gordurosa, que impacta de maneira significativa a evolução dos casos e o manejo dos pacientes. Entretanto, a biópsia hepática é um procedimento invasivo que requer uma estrutura apropriada. (World Health Organization, 2014)

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, & 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. (The European Association for the Study of the Liver, 2015; Farrell, Smiddy, Pilkington, & Tobin, 1999) Na realização de biópsia em cirurgia, orienta-se o cirurgião a realizar coleta de material em cunha profunda e evitar a região subcapsular. A biópsia também pode ser realizada por via transjugular (Maciel, Silva de Barros, Tarasconi, Severo Júnior, Cerski, & Ilha, 2000; Behrens & Ferral, 2012) – mas a realização desse procedimento está restrita aos centros de alta complexidade, mediante a contra-indicação de outras metodologias apresentadas.

O diagnóstico histológico da hepatite crônica C baseia-se na presença de infiltrado inflamatório portal predominantemente linfocitário, geralmente com número variável de plasmócitos, linfócitos e histiócitos, acompanhado por grau variável de atividade periportal (atividade de interface ou necrose em saca-bocados), atividade parenquimatosa (lobular) e fibrótica (Ishak, et al., 1995).

Quando disponível, a principal limitação da biópsia é o erro de amostragem – muitas vezes relacionado ao tamanho do fragmento e ao local do qual foi coletado. A biópsia ideal deve ser cilíndrica, não fragmentada, contendo de 10 a 20 espaços-porta. Após a coleta, o material deverá ser imediatamente fixado em formol tamponado a 10% ou formol em salina a 10% e encaminhado ao laboratório de anatomia patológica. (Odze & 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, na qual a inflamação é predominantemente portal e sem atividade de interface. (Bedossa & Poynard, 1996). A biópsia hepática poderá ser realizada excepcionalmente, quando há dúvida de diagnóstico.

A biópsia hepática percutânea é contraindicada nos seguintes casos: (Rockey, Caldwell, Goodman, Nelson, & Smith, 2009)

- 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 à realização da biópsia:

- Doença hepática compensada;
- Contagem de plaquetas $> 60.000/\text{mm}^3$;
- Atividade de protrombina $> 50\%$.

Para pacientes que apresentam contraindicações ou não preenchem os critérios necessários, recomenda-se a utilização de métodos não invasivos de avaliação hepática validados na prática clínica.

Há diversos sistemas para classificar a gradação e o estadiamento das hepatites crônicas. Neste PCDT, utiliza-se o METAVIR para caracterizar a fibrose hepática avançada. A correspondência aproximada de outras classificações anatomicopatológicas é apresentada no quadro abaixo:

Tabela 1. 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

Tabela 2. Atividade inflamatória

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

O tratamento está indicado para todos os pacientes com biópsia hepática METAVIR \geq F3.

O tratamento também está indicado para os pacientes com resultado de biópsia hepática

METAVIR F2 há mais de 3 anos.

Elastografia hepática

Realizado por meio de diferentes metodologias, esse procedimento não invasivo permite a estratificação dos graus de fibrose. (Lupsor, Stefanescu, Feier, & Badea, 2012; Morikawa & Hiroyasu, 2012) Uma de suas principais vantagens é a 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 reproduzem a real situação do parênquima.

Suas principais limitações são a especificidade da tecnologia; o inadequado treinamento do profissional de saúde que realiza o exame; o custo; a atualização e manutenção de equipamentos; e potencial interferência em situações que aumentam a rigidez hepática, independentemente de fibrose e de atividade necroinflamatória (ALT > 5x LSN), colestase e ascite.

A elastografia também apresenta limitações adicionais – como valores de referência distintos, variando de acordo com a etiologia da doença hepática, e eventual mau desempenho em casos de obesidade (IMC > 30 KG/m²), com falhas em aproximadamente 20% dos casos. (Wong, 2013)

A elastografia não está validada para pacientes portadores de comorbidades que apresentem alterações do parênquima ou da função hepática, como esquistossomose, leishmaniose e hepatite D (Delta).

Recomenda-se o tratamento para pacientes com resultado de elastografia de onda transitória $\geq 9,5$ kPa. Esse valor de corte corresponde ao estágio F3 de fibrose hepática. (Sociedade Brasileira de Hepatologia; Castéra, et al., 2005; Castéra, et al., 2005; Ziol, et al., 2005).

APRI e FIB4

As disparidades no acesso aos serviços de saúde e aos procedimentos de média e alta complexidade são comuns em muitos países, inclusive no Brasil. Para ampliar o acesso à terapêutica e minimizar as dificuldades inerentes à biópsia hepática ou outro método não invasivo equivalente, o DDAHV/SVS/MS recomenda os escores de APRI e FIB4 como alternativas para a identificação de fibrose avançada.

Esses métodos são realizados por meio de cálculo matemático simples, utilizando os índices apresentados em exames laboratoriais realizados rotineiramente no acompanhamento do paciente portador de hepatite C. (World Health Organization, 2014; Paggi, et al., 2008)



Os índices APRI e FIB4 podem ser utilizados tanto para identificar a fibrose avançada e a cirrose quanto para deferir o tratamento da infecção – após avaliação médica e na ausência de métodos preferenciais como biópsia ou elastografia. As duas determinações – fibrose avançada e fibrose ausente ou inicial – são realizadas por meio de pontos de corte elaborados pela OMS. Os métodos estão amplamente validados e recomendados oficialmente pela Organização no *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*, publicado em abril de 2014 (World Health Organization, 2014).

- 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:

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

Recomenda-se que esses índices sejam empregados somente em casos de monoinfecção pelo HCV. Coinfecções podem afetar substancialmente o resultado do exame, superestimando o grau de envolvimento hepático.

A correlação dos resultados de APRI e FIB4 com o METAVIR é apresentada no quadro abaixo:

Tabela 3. Detecção de cirrose e fibrose moderada conforme valores de alto e baixo corte de APRI e FIB4

APRI (baixo corte) APRI (alto corte) FIB4 (baixo corte) FIB4 (alto corte)



Fibrose Moderada (METAVIR F2)	0,5	1,5	1,45	3,25
Cirrose (METAVIR F4)	1.0	2.0	-	-

Fonte: Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2014)

O tratamento está indicado para pacientes monoinfectados pelo HCV com APRI > 1,5 ou FIB4 > 3,25, caracterizando METAVIR \geq F3.



IDENTIFICAÇÃO DA CIRROSE DESCOMPENSADA

A cirrose compensada é geralmente distinguida da cirrose descompensada por meio do escore de Child-Turcotte-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 esse nível um critério aceito para inclusão no cadastro de transplante hepático.

Tabela 4. Escore de Child-Pugh (Child & Turcotte, 1964)

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



Tabela 5 : Critérios de West Haven para Classificação da encefalopatia hepática de acordo com a gravidade

Grau I	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”, hálito hepático
Grau II	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping.
Grau III	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do flapping.
Grau IV	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor.

Flapping ou asteríxis é um evento observado ao exame físico do paciente. Caracteriza-se por **tremor** no pulso quando estendido (dorsiflexão), semelhante ao bater de asas de um pássaro.
(Marcondes, Sustovich, & Ramos, 1976)

O tratamento está indicado para pacientes com sinais clínicos e/ou achados ecográficos de cirrose hepática. Esses pacientes não necessitam de biópsia hepática ou outro método diagnóstico para indicar tratamento.



TRATAMENTO DA HEPATITE VIRAL C CRÔNICA

Em função dos novos avanços da medicina na assistência à hepatite C – e de questões relacionadas à segurança, posologia, custo, abrangência de pacientes tratados e efetividade –, o novo PCDT opta por descontinuar o uso dos medicamentos de ação direta de primeira geração (boceprevir e telaprevir). Ressalta-se que os pacientes em uso de boceprevir e telaprevir terão o seu tratamento garantido de acordo com os critérios do Protocolo prévio.

Por outro lado, adiciona-se ao arsenal terapêutico do SUS o sofosbuvir, um análogo nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV; o simeprevir, um inibidor de protease de segunda geração; e o daclatasvir, um inibidor da NS5A. Essas medicações atuam diretamente no HCV, interrompendo a sua replicação, e constituem avanços recentes no tratamento da hepatite C crônica. (Summers, Beavers, & Klibanov, 2014; Kohli, Shaffer, Sherman, & Kottlilil, 2014; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014)

Realizou-se a avaliação e incorporação desses medicamentos com apoio fundamental do Gabinete do Ministro da Saúde, e da cooperação entre a Secretaria de Vigilância em Saúde, a Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A alteração no arsenal terapêutico busca simplificar o tratamento para pacientes, profissionais de saúde e gestores – tornando-o mais eficaz e prezando pelo contínuo aprimoramento do SUS. As novas opções apresentam outras vantagens, como 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 do que as modalidades de tratamento anteriormente indicadas. (Kohli, Shaffer, Sherman, & Kottlilil, 2014) Os novos medicamentos também permitem que o tratamento de pacientes coinfectados com o HIV seja realizado de forma análoga ao de mono infectados pelo HCV, e que pacientes em etapa de pré ou pós-transplante sejam atendidos de forma adequada, de modo a proporcionar a melhoria na qualidade e a expectativa de vida. (The European Association for the Study of the Liver, 2015)

n. Posologia

- Alfapeguinterferona2a 40 KDa – 180 mcg/semana via SC



- Alfapeguinterferona2b 12 KDa – 1,5 mcg/kg/semana via SC
- Ribavirina comprimidos de 250 mg – 11 mg/kg/dia VO ou 1g (<75kg) e 1,2g (>75 kg)
- Sofosbuvir comprimidos de 400 mg – 400 mg/dia VO
- Daclatasvir comprimidos de 60 mg – 60 mg/dia VO
- Simeprevir comprimidos de 150 mg – 150 mg/dia VO

o. Ajustes posológicos e segurança

- **SOFOSBUVIR:** não deve ser coadministrado com rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbamazepina, erva de são joão (*Hypericum perforatum*) e alguns antiarrítmicos, como a amiodarona. (U.S. Department of Health and Human Services, 2015). Da mesma forma, não se recomenda o tipranavir/ritonavir em associação ao sofosbuvir. Não se conhece as interações do fármaco com anticoncepcionais hormonais. (U.S. Food and Drug Administration; Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda., 2015) Recomenda-se evitar a coadministração com medicamentos sem a elucidação de interações medicamentosas.
- **SIMEPREVIR:** Não deve ser utilizado com os antirretrovirais efavirenz, nevirapina, etravirina, tenofovir e a classe de inibidores de protease. A medicação também não deve ser usada com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, eritromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, telitromicina, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, fluconazol, voriconazol, dexametasona, cisaprida, erva de são joão (*Hypericum perforatum*) e silimarina (*Silybum marianum*). As dosagens de alguns antiarrítmicos, bloqueadores de canais de cálcio, estatinas, inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e sedativos/ansiolíticos – além da varfarina – devem ser ajustadas. Recomenda-se a prévia consulta de potenciais interações. (U.S. Food and Drug Administration) Recomenda-se também evitar a coadministração com medicamentos sem a elucidação de interações medicamentosas.



- **DACLATASVIR:** Não deve ser administrado com fenitoína, carbamazepina, oxcarbamazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistêmica e erva de são joão (*Hypericum perforatum*). Esta medicação apresenta interação medicamentosa com antirretrovirais, (Bristol-Myers Squibb, 2012) merecendo ajustes da terapia antirretroviral. (Bifano, Hwang, & Oosterhuis, 2012; Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A., 2015) . É necessário reduzir a posologia de daclatasvir para 30mg/dia quando coadministrado com atazanavir/ritonavir ou atazanavir/cobicistate. Quando administrado com efavirenz, etravirina ou nevirapina, recomenda-se elevar a dose de daclatasvir para 90mg/dia; entretanto, esta apresentação do medicamento e respectiva argumentação ainda se encontram sob apreciação da ANVISA. A coadministração de daclatasvir com fármacos que são fortes indutores de CYP3A4 também está contraindicada. Solicita-se cautela na coadministração de daclatasvir com antiarrítmicos (digoxina e outros substratos de P-gp), bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, nifedipina, amlodipina e verapamil) e inibidores da HMG-CoA redutase (rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, sinvastatina, pitavastatina e pravastatina) (Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A., 2015) Recomenda-se evitar a coadministração com medicamentos sem a elucidação de interações medicamentosas.

A utilização da ribavirina poderá ser particularmente benéfica aos pacientes portadores de preditores de má resposta ao tratamento, como diabetes e obesidade.

De forma geral, o sofosbuvir, o simeprevir e o daclatasvir são bem tolerados. Para maiores informações, consulte o item “Eventos adversos”.

Recomenda-se sempre perguntar ao paciente sobre o uso de medicações concomitantes, reportando-se à bula do medicamento destinada ao profissional de saúde.



As versões atualizadas das bulas podem ser acessadas no Bulário Eletrônico da ANVISA:

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

p. Terapia Guiada pela Resposta (TGR)

Algumas modalidades de tratamento podem necessitar do uso de alfapecuinterferona. Pacientes em uso de Peg/RBV/Daclatasvir devem ser tratados de acordo com a resposta virológica:

- HCV-RNA 4ª semana indetectável (<25UI/ml) e 10ª semana indetectável (<25UI/ml):
 - Interromper Daclatasvir na 12ª e manter Peg/RBV até a 24ª semana.
- HCV-RNA 4ª semana detectável e 10ª semana indetectável (<25UI/ml):
 - Manter todos os três medicamentos até a 24ª semana.

NOTA: O PCDT de julho de 2011 e respectivos suplementos continuarão válidos até a plena disponibilização dos novos medicamentos propostos: sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir.

q. Tratamento conforme genótipo do HCV

As modalidades terapêuticas foram definidas conforme evidências apresentadas no levantamento bibliográfico realizado pelo DDAHV/SVS/MS, CTA e DGTIS/SCTIE/MS. Os estudos referência foram avaliados pela ANVISA, incluindo a argumentação científica apresentada na bula dos novos medicamentos incorporados.

A hierarquização da força das recomendações está determinada por:

- Desenho do estudo e tamanho da população compreendida;
- População efetivamente submetida à proposta terapêutica, severidade da doença hepática e presença de comorbidades;
- Dados de experiência com o medicamento em pacientes da vida real;
- RVS de 12ª ou 24ª semana expressa em porcentagem e intervalos de confiança;



- Natureza do financiamento do estudo e conflitos de interesse;
- Reprodutibilidade dos resultados.

NOTA: Pacientes nunca tratados para hepatite C crônica serão designados “pacientes virgens de tratamento” (treatment-naïve) e os pacientes portadores de histórico de terapia antiviral para hepatite C serão designados “paciente experimentados com tratamento” (treatment-experienced). A terminologia obedece o léxico internacional e proporciona fácil interpretação dos quadros terapêuticos.

Uma tabela com os resultados dos estudos e regimes terapêuticos avaliados encontra-se no Anexo 1 deste PCDT.



Genótipo 1

Os pacientes portadores de genótipo 1a e 1b do vírus da hepatite C terão tratamento indicado de acordo com os critérios da tabela abaixo. Não há distinção de regime terapêutico conforme subgenótipo. A diferenciação é determinada exclusivamente por experimentação com medicamento, status de fibrose avançada, insuficiência hepática e presença de comorbidades.

Genótipo 1	Regime Terapêutico	Tempo
Monoinfecção HCV	<i>Sofosbuvir+Simeprevir*</i>	<i>12 semanas</i>
Monoinfecção HCV	<i>Sofosbuvir+Daclatasvir*</i>	<i>12 semanas</i>
Cirrose Child-Pugh B e C, Paciente experimentado com BOC/TEL ou Coinfecção HIV/HCV	<i>Sofosbuvir+Daclatasvir*</i>	<i>24 semanas</i>

* Apesar da existência de braços comparativos entre regimes terapêuticos distintos com os novos medicamentos e a associação com ribavirina, o papel deste antiviral para pacientes portadores de hepatite C durante o tratamento em regime sem alfapeguinterferona ainda não está completamente esclarecido. O acréscimo da ribavirina aos regimes sofosbuvir + simeprevir e sofosbuvir + daclatasvir poderá ser realizado especialmente em pacientes portadores de cirrose hepática, pacientes com resposta nula à terapia prévia e pacientes portadores de coinfeção com HIV independente do grau de fibrose. (The European Association for the Study of the Liver, 2015). A posologia recomendada da ribavirina é de 11 mg/kg/dia. Pode-se utilizar, como regra, a administração de 1g para pacientes com peso inferior a 75kg e 1,25g para pacientes com peso superior a 75 kg.

Essas determinações terapêuticas com novos medicamentos e ribavirina destacaram-se por seus resultados (Sulkowski M. , et al., 2014; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; Saab, Gordon, Park, Sulkowski, Ahmed, & Younossi, 2014; The European Association for the Study of the Liver, 2015), custo-efetividade e evidências apresentadas pelos seguintes estudos:

- COSMOS, randomizado, Fase 2. A primeira coorte deste estudo compreendeu amostra de 80 pacientes experimentados e não respondedores ao tratamento. Um segmento deste estudo avaliou 14 pacientes submetidos ao regime terapêutico composto



exclusivamente de sofosbuvir e simeprevir, e 27 pacientes submetidos à associação com ribavirina, por 12 semanas, apresentando 100% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. A segunda coorte do referido estudo contemplou amostra de 87 pacientes portadores de hepatite C crônica com fibrose avançada (F3, F4); 14 pacientes virgens de tratamento e submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e simeprevir; e 27 pacientes submetidos à associação com ribavirina, por 12 semanas, apresentando 100% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Lawitz, et al., 2014)

- Um estudo aberto randomizado executado por Pearlman et al., Fase 2, com uma amostra de 85 pacientes: 22 pacientes virgens de tratamento submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e simeprevir por 12 semanas, apresentando 95% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 50 pacientes com antecedentes de terapia antiviral para hepatite C submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e simeprevir por 12 semanas, apresentando 92% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Pearlman, Ehleben, & Perrys, 2014)
- A1444040, Fase 2, com amostra de 211 pacientes: 34 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1a e virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, apresentando 98% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 16 pacientes coinfectados HIV/HCV genótipo 1a e experimentados com tratamento submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e daclatasvir por 24 semanas, apresentando 100% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 5 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1b e experimentados com tratamento submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e daclatasvir por 24 semanas, apresentando 100% de RVS na 12ª semana pós tratamento. (Sulkowski M. S., et al., 2014)
- COMMAND-1, Fase 2, com amostra de 365 pacientes: 31 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1b e virgens de tratamento submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de daclatasvir, alfapeguinterferona e ribavirina por até 12 semanas, apresentando 87% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (U.S. National Institutes of Health, 2013)
- COMMAND-3, Fase 3, com amostra de 602 pacientes: 268 pacientes virgens de tratamento submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de



daclatasvir, alfapeguinterferona e ribavirina por até 24 semanas, apresentando 85% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Jacobson, et al., 2014)

- TRIO network, coorte prospectiva com pacientes da vida real, com amostra de 955 pacientes: 85 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1ª, virgens de terapia submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir, simeprevir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 80% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 86 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1a e experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir, simeprevir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 81% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 36 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1b, virgens de tratamento e submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir, simeprevir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 92% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; e 40 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1b experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir, simeprevir e ribavirina, apresentando 80% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Dieterich, et al., 2014)
- OPTIMIST-1, Fase 3, com amostra de 310 pacientes: 116 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1a, virgens e experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir, simeprevir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 97% de RVS na 12ª semana pós tratamento; 39 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1b, experimentados e submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir e simeprevir durante oito e 12 semanas, apresentando, respectivamente, 92% e 97% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Kwo, et al., 2015)
- OPTIMIST-2, Fase 3, com amostra de 103 pacientes: 72 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1a e cirrose hepática, virgens e experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir e simeprevir por 12 semanas, apresentando 83% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 31 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1b e cirrose hepática, virgens e experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir e simeprevir por 12 semanas, apresentando 84% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Lawitz, et al., 2015)
- ALLY1, Fase 3, com amostra de 113 pacientes: 34 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1a e cirrose hepática, virgens e experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, apresentando 76% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 11 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1b e cirrose hepática, virgens e experimentados, submetidos ao regime



- terapêutico composto de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, apresentando 100% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Poordad, et al., 2015)
- ALLY2, Fase 3, com amostra de 203 pacientes: 41 pacientes coinfetados HIV/HCV genótipo 1 e virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir e daclatasvir por 8 semanas, apresentando 76% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 83 pacientes coinfetados HIV/HCV genótipo 1 e virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, apresentando 96% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 44 pacientes coinfetados HIV/HCV genótipo 1 e experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, apresentando 98% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Wyles, et al., 2015)
 - ANRS CO22 HEPATHER, coorte prospectiva com pacientes da vida real, com amostra de 3003 pacientes: 53 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1 e não-cirróticos submetidos ao regime terapêutico composto por sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, apresentando 85% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Pol, et al., 2015)
 - UCSF/Kaiser Permanente, coorte prospectiva com pacientes da vida real, com amostra de 156 pacientes: 101 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1 e cirrose hepática compensada (Child-Pugh A), virgens ou experimentados de terapia submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir, simeprevir associado ou não à ribavirina por 12 semanas, apresentando 91% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 55 pacientes portadores de hepatite C genótipo 1 e cirrose hepática descompensada (Child-Pugh B/C), virgens ou experimentados de terapia submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir, simeprevir associado ou não à ribavirina por 12 semanas, apresentando 73% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Saxena, et al., 2015)
- NOTA:
 - A experiência com o uso de sofosbuvir em associação a simeprevir ou daclatasvir, em paciente virgem de terapia, é equivalente. A escolha do



medicamento a ser utilizado estará subordinado à experiência acumulada com o medicamento e garantia de sustentabilidade e progressão da assistência no SUS;

- A determinação de proposta terapêutica de daclatasvir para pacientes coinfectados com HIV ou com antecedente de terapia antiviral para hepatite C está subsidiada por estudos com o medicamento na referida população e na possibilidade de resistência cruzada de simeprevir com outros inibidores de protease previamente usados;
- O ajuste posológico do daclatasvir para pacientes coinfectados HIV/HCV em uso de terapia antirretroviral (TARV) que contenha efavirenz, etravirina, nevirapina ou atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistate está recomendado e será regulamentado por Nota Técnica específica a partir do registro da apresentação de 30mg do medicamento. Os demais agentes da TARV não demandam ajustes posológicos.
- A manutenção do tratamento com sofosbuvir e daclatasvir em 24 semanas busca atender às exigências previstas em bula e evidências científicas apresentadas até o momento do registro dos medicamentos. Entretanto, conforme disposto neste PCDT, há evidências científicas que corroboram a possibilidade de reduzir o tratamento para 12 semanas.

- Genótipo 1 GRADE:

Monoinfecção HCV		
Regime Terapêutico	Tempo de Tratamento	GRADE
Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	1 A
Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	1 A
Paciente Experimentado (BOC/TEL) ou Coinfecção HIV/HCV		
Regime Terapêutico	Tempo de Tratamento	GRADE
Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	1 B



Genótipo 2

Não há distinção de regime terapêutico conforme status de cirrose hepática, experimentação com medicamentos ou coinfeção.

Genótipo 2	Regime Terapêutico	Tempo
Único	<i>Sofosbuvir+Ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>

Essas determinações terapêuticas com novos medicamentos destacaram-se pelos seus resultados (Sulkowski M. , et al., 2014; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; Saab, Gordon, Park, Sulkowski, Ahmed, & Younossi, 2014; The European Association for the Study of the Liver, 2015), custo-efetividade e evidências apresentadas pelos seguintes estudos:

- VALENCE, randomizado, Fase 3, com amostra de 419 pacientes: 30 pacientes não-cirróticos, virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 97% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 2 pacientes cirróticos, virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 100% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 32 pacientes não-cirróticos, experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 91% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 9 pacientes cirróticos, experimentados, submetidos a regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 88% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (American Association for the Study of Liver Diseases, 2013; Zeuzem S. ; Zeuzem, et al., 2014)
- FISSION, Fase 3, com amostra de 499 pacientes: 61 pacientes não-cirróticos, virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 97% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 12 pacientes cirróticos, virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 83% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Lawitz E. , et al., 2014; U.S. National Institutes of Health, 2014)
- PHOTON-1, Fase 3, com amostra de 224 pacientes: 26 pacientes coinfectados com HIV, virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente



de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 88% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 24 pacientes coinfectados com HIV experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 24 semanas, apresentando 92% de RVS na 12ª semana. (Sulkowski M. S., et al., 2014)

- FUSION, Fase 3, com amostra de 201 pacientes: 29 pacientes não-cirróticos, experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 90% de RVs na 12ª semana pós-tratamento; 10 pacientes cirróticos, experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 60% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Jacobson, et al., 2013; Gilead Sciences, Inc., 2013)
- NCT02021645, Fase 3, com amostra de 216 pacientes: 10 pacientes cirróticos, virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 100% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 52 pacientes não-cirróticos, experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 100% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; e 16 pacientes cirróticos, experimentados, submetidos a regime terapêutico composto de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 100% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Kao, et al., 2015)
- POSITRON, Fase 3, com amostra de 278 pacientes: 92 pacientes não-cirróticos, virgens de tratamento e experimentados, submetidos a regime terapêutico composto de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 92% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; e 17 pacientes cirróticos, submetidos ao regime terapêutico composto de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas, apresentando 94% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Gilead Sciences, 2014)
- Genótipo 2 GRADE:

Regime Terapêutico	Tempo de Tratamento	GRADE
<i>Sofosbuvir + Ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>	1 A



Genótipo 3

Genótipo 3	Regime terapêutico	Tempo
<i>PR autorizado</i>	<i>Sofosbuvir + PR</i>	<i>12 semanas</i>
<i>PR contraindicado</i>	<i>Sofosbuvir + daclatasvir</i>	<i>12 semanas</i>

* O acréscimo de ribavirina ao regime terapêutico poderá ser realizado para pacientes experimentados ou portadores de cirrose hepática, a fim de aumentar a taxa de RVS. A posologia recomendada para este antiviral é de 11 mg/kg/dia. Pode-se utilizar, como regra, a administração de 1g para pacientes com peso inferior a 75kg e 1,25g para pacientes com peso superior a 75kg.

Outras modalidades de tratamento compostas por alfapeguinterferona também demonstraram eficácia. Entretanto, essas modalidades não estão alinhadas ao objetivo de proporcionar uma terapia eficaz de curta duração, com maior força e qualidade de evidência e menor índice de efeitos adversos.

Essas determinações terapêuticas destacaram-se pelos seus resultados (Sulkowski M. , et al., 2014; Pol, Vallet-Pichard, & Corouge, 2014; The European Association for the Study of the Liver, 2015; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014), custo-efetividade e evidências apresentadas pelos seguintes estudos:

- ALLY3, Fase 3, com amostra de 152 pacientes: 101 pacientes virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, apresentando 90% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 51 pacientes com antecedentes de terapia antiviral para hepatite C submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, apresentando 86% de RVS na 12ª semana pós-tratamento.
- VALENCE, Fase 3, com amostra de 419 pacientes: 13 pacientes cirróticos, virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 24 semanas, apresentando 92% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (American Association for the Study of Liver Diseases, 2013; Zeuzem S. ; Zeuzem, et al., 2014)



- BOSTON, Fase 3, com amostra de 592 pacientes: 72 pacientes não cirróticos, virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 24 semanas, apresentando 90% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 22 pacientes cirróticos, virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 24 semanas, apresentando 82% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 34 pacientes cirróticos, experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 24 semanas, apresentando 76% de RVS na 12ª semana pós-tratamento; 54 pacientes não-cirróticos, experimentados, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e ribavirina por 24 semanas, apresentando 81% de RVS na 12ª semana pós-tratamento.
- Genótipo 3 GRADE:

Regime terapêutico	Tempo de tratamento	GRADE
<i>Sofosbuvir + PR</i>	<i>12 semanas</i>	<i>1 B</i>
<i>Sofosbuvir + daclatasvir</i>	<i>12 semanas</i>	<i>1 B</i>

Genótipo 4

	Regime Terapêutico	Tempo
<i>PR autorizado</i>	<i>Daclatasvir + PEG-IFN + Ribavirina</i>	<i>24 semanas (TGR)</i>
<i>PR contraindicado</i>	<i>Sofosbuvir + Daclatasvir</i>	<i>12 semanas</i>

Essas determinações terapêuticas destacaram-se pelos seus resultados (Sulkowski M., et al., 2014; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; Saab, Gordon, Park, Sulkowski, Ahmed, & Younossi, 2014; The European Association for the Study of the Liver, 2015), propostas comerciais que prezem pela sustentabilidade da assistência no SUS, custo-efetividade e evidências apresentadas pelos seguintes estudos:

- COMMAND-4, Fase 3, com amostra de 124 pacientes: 81 pacientes virgens de tratamento, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de



daclatasvir, alfapeguinterferona e ribavirina por 24 semanas, apresentando 82 de RVS na 24ª semana pós-tratamento. (Hézode, et al., 2015)

- COMMAND-1, Fase 2, com amostra de 30 pacientes: 12 pacientes com antecedentes de terapia antiviral para hepatite C, submetidos ao regime terapêutico composto exclusivamente de daclatasvir, alfapeguinterferona e ribavirina por até 24 semanas, apresentando 100% de RVS na 24ª semana pós-tratamento. (Bristol-Myers Squibb R&D, 2011)
- ANRS CO22 HEPATHER, coorte prospectiva com pacientes da vida real, com amostra de 3003 pacientes: 13 pacientes virgens e experimentados, submetidos ao regime terapêutico, composto por sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, apresentando 100% de RVS na 12ª semana pós-tratamento. (Pol, et al., 2015)
- Genótipo 4 GRADE:

Paciente Virgem de Tratamento e Monoinfecção HCV		
Regime Terapêutico	Tempo de Tratamento	GRADE
<i>Daclatasvir + PEG-IFN + Ribavirina</i>	<i>24 semanas</i>	<i>1 A</i>
<i>Sofosbuvir + Daclatasvir</i>	<i>12 semanas</i>	<i>1 C</i>

Monitoramento da eficácia terapêutica com sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir

A mensuração do HCV-RNA deve ser realizada por metodologia de *Real Time PCR* com limite de detecção <15 UI/ml. Recomenda-se a realização do HCV-RNA para confirmar o diagnóstico de hepatite C crônica imediatamente antes de instituído o tratamento, ao final do tratamento (12ª semana) e após 12 semanas do final do tratamento instituído. Pacientes em uso de alfapeguinterferona, ribavirina e daclatasvir em terapia tripla devem ter o tratamento guiado pela TGR, conforme anteriormente descrito.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO AGUDA PELO HCV



O tratamento na fase aguda da infecção pelo HCV tem como objetivo reduzir o risco de progressão para hepatite crônica. (Wedemeyer, Jäckel, Wiegand, Cornberg, & Manns) A detecção precoce da infecção aguda, sintomática ou não, vem sendo considerada uma importante medida de controle do HCV, a ser incorporada na prática clínica. O início tardio da terapia associa-se à menor resposta virológica sustentada (RVS). Quando a infecção é tratada precocemente, as taxas de RVS alcançam valores superiores a 80% e, em algumas situações, próximos de 98%. (Tsai, Jeng, Ho, Chang, Lin, & Tsai, 1996; Corey, Mendez-Navarro, Gorospe, Zheng, & Chung, 2010; Jaeckel, et al., 2001)

Nos casos sintomáticos de hepatite C aguda, sobretudo nos ictericos, o clareamento viral espontâneo pode ocorrer em 15% a 45% dos casos. Nas infecções causadas pelo genótipo 3, a probabilidade de clareamento viral espontâneo é maior. O clareamento viral espontâneo, quando observado, ocorre mais frequentemente nas primeiras 12 semanas após o início da infecção. (Hofer, et al., 2003)

O tratamento sempre deve ser sempre considerado em casos de hepatite C aguda, sendo necessário um esforço contínuo para diagnosticá-la o mais precocemente possível.

Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos e avaliados para o tratamento da hepatite C aguda. (Poynard, et al., 2002) Independentemente do esquema utilizado, verificam-se elevadas taxas de RVS. (Almeida, 2010)

r. Critérios para o início do tratamento

- Pacientes sintomáticos: recomenda-se aguardar 12 semanas após o início dos sintomas, no caso de não haver clareamento viral espontâneo (HCV-RNA negativo);
- Pacientes assintomáticos: recomenda-se iniciar o tratamento imediatamente após o diagnóstico, em média 4 semanas após a exposição, principalmente nas populações de maior risco: pessoas expostas a acidentes com instrumentos perfurocortantes, pacientes de hemodiálise e pessoas que usam drogas endovenosas.



s. Tratamento para pacientes portadores de hepatite C aguda

- Monoterapia com alfainterferona (IFN convencional) em dose diária de indução (alfa-2a na dose de 6MUI ou alfa-2b na dose de 5MUI), por via subcutânea (SC), nas primeiras 4 semanas, seguido de 3MUI, 3 vezes por semana por 20 semanas – isto é, até completar 24 semanas de tratamento; ou
- IFN convencional alfa-2a ou alfa-2b, 3MUI, SC, 3 vezes por semana, associado a RBV 15mg/kg/dia, por via oral (VO), por 24 semanas, para aqueles pacientes com maior risco de intolerância e/ou má adesão a doses mais elevadas de IFN convencional.

Não existe medida específica eficaz para a redução do risco de infecção pelo vírus da hepatite C após exposição ocupacional.

A única forma de reduzir o risco é a prevenção do acidente.

Os novos medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica não foram testados no tratamento da hepatite C aguda. (Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda., 2015; Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A., 2015; Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2015)

A alfapequinterferona ainda não possui indicação aprovada para o tratamento da hepatite C aguda. (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2014; Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda., 2015)



SITUAÇÕES ESPECIAIS

t. Transmissão vertical

O principal fator associado à evolução da cronicidade da infecção pelo vírus da hepatite C é a faixa etária na qual a infecção ocorre. A transmissão vertical pode ocorrer entre 3 e 10% dos casos. (Gentile, Zappulo, Buonomo, & Borgia, 2014) com 5% de média. (El-Shabrawl & Kamal, 2013)

A infecção pelo HCV não é considerada uma contraindicação à gestação. (Flore & Savasi, 2009) Em geral, a hepatite crônica C não complica o curso natural da gravidez; porém, os dados sobre os efeitos da gravidez na história natural da hepatite C são pouco conhecidos (Campion, Larouche, Fauteux-Daniel, & Soudevns, 2012) e ainda não há um consenso quanto à piora da doença hepática devido à gestação. (Floreani, et al., 1996; Conte, Fraquelli, Prati, Colucci, & Minola, 2000; Paternoster, et al., 2001)

A principal fonte de infecção em crianças é a transmissão vertical, sendo rara a via intrauterina. (Hadzic, 2001; Airoidi & Berghella, 2006) A prevalência de hepatite C em crianças varia de 0,05 (Le Campion, Larouche, Fauteux-Daniel, & Soudevns, 2012) a 5% (Arshad, El-Kamary, & Jhaven, 2011). Estudos já reportaram 12% de clareamento espontâneo da infecção viral em 2 a 5 anos de acompanhamento. (Iorio, Giannattasio, Sepe, Terracciano, Vecchione, & Vegnente, 2005) Reitera-se que alguns grupos populacionais apresentam particularidades na transmissão vertical da hepatite C – como crianças nascidas de mães coinfectadas pelo HIV, (Polis, Shah, Johnson, & Gupta, 2007; Benova, Mohamoud, Calvert, & Abu-Raddad, 2014) nas quais a transmissão vertical do HCV pode atingir de 19 (Roberts & Yeung, 2002) a 36% (Hunt, Carson, & Sharara, 1997). Em mulheres mono infectadas 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 cópias/ml estão relacionados a maior risco de transmissão. (Alter, *Epidemiology of hepatitis C virus infection*, 2007; Tajiri, et al., 2001)

A taxa de abortamento, as alterações do crescimento do feto, a prematuridade e as complicações obstétricas não são maiores em portadores de hepatite crônica do que na população em geral. Neste grupo específico de gestantes HCV reagente, a frequência de



diabetes gestacional ou hipertensão arterial também não foi diferente da população em geral. (Jabeen, et al., 2000)

Estudos realizados no Brasil não detectaram diferença entre a prevalência de hepatite C em gestantes e na população em geral. (Pinto, Martings, de Andrade, Stief, de Oliveira, & de Castro, 2011; Costa, Machado, Avelino, Gomes Filho, Macedo Filho, & Minuzzi, 2009)

O tratamento da hepatite C durante a gestação está contraindicado em vista dos efeitos teratoqênicos da ribavirina e do alfapequinterferona e da ausência de estudos que garantam a segurança no uso dos novos medicamentos.

A gravidez deverá ser evitada durante todo o tratamento antiviral e durante os 6 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, Nascimento, Teruya, & Graci, 2003; Unicef, 1999; Polywka, Schröter, Feucht, Zöllner, & Laufs, 1999)

Para maiores informações, consulte o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical.

u. Insuficiência renal crônica



Pacientes portadores de doença renal crônica em diálise e potenciais receptores de transplante de rim devem ser tratados com um esquema sem alfapeguinterferona e, se possível, sem ribavirina. Entretanto, essa é uma população onde os dados com novos medicamentos são poucos (Saxena, et al., 2015) e o uso de sofosbuvir e daclatasvir deve ser feita com cautela e de forma individualizada. (The European Association for the Study of the Liver, 2015). As recomendações de tempo de tratamento são as mesmas definidas no capítulo 13.

v. Pós-transplante de órgãos sólidos

Receptor de órgão sólido que não o fígado deve ser tratado da mesma forma que o paciente com recorrência após o transplante hepático conforme determinado por genótipo no capítulo 13. Não há qualidade de evidência que determinem tratamento diferenciado para esses pacientes até a data de publicação deste PCDT. A segurança dos novos medicamentos para o tratamento de pacientes transplantados de órgãos sólidos não está completamente elucidada.

Recomenda-se que esses pacientes sejam acompanhados por especialistas e conforme determinado nos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Os esquemas terapêuticos devem ser individualizados, priorizando comodidade posológica, adesão ao tratamento e efeitos adversos em potencial.

w. Coinfecção com o HIV

Pacientes portadores de coinfecção HIV/HCV devem ser priorizados para receber um regime de tratamento compatível com sua terapia antirretroviral. Propostas terapêuticas para o paciente portador de coinfecção HIV/HCV encontram-se disponíveis no capítulo 13, conforme genótipo e necessidade de individualização de conduta.

x. Coinfecção com o HBV

Pacientes portadores de coinfecção HCV/HBV devem ser tratados como portadores de monoinfecção HCV ou ter seu tratamento individualizado para tratar a infecção que causa o maior dano hepático, usualmente a hepatite C. (The European Association for the Study of the Liver, 2015).



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. Já o evento adverso grave é qualquer efeito fatal, ameaçador à vida, que acarrete incapacidade permanente ou significativa, requeira ou prolongue a hospitalização, cause anomalia congênita ou necessite intervenção para prevenir incapacidade ou dano permanente. (Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 2005)

Por sua vez, a reação adversa a medicamento (RAM) é uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, ocorrendo nas doses normalmente utilizadas em seres humanos. (ANVISA, 2002)

O conhecimento sobre eventos adversos e RAM é fundamental para o acompanhamento do tratamento, bem como para o manejo de suas complicações. (Korolkovas, 2009)

O tratamento com alfapecuinterferona e ribavirina para hepatite C determina diversas alterações laboratoriais e possíveis reações adversas que necessitam monitoramento clínico e laboratorial mais rigoroso, com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento e a adequação de doses. (American Association for the Study of Liver Diseases, 2014; The European Association for the Study of the Liver, 2015)

Entre os principais eventos adversos do uso de alfapecuinterferona, destacam-se as alterações hematológicas, além de sintomas que se assemelham aos da gripe (dor de cabeça, fadiga, febre e mialgia) e sintomas psiquiátricos. O uso de alfapecuinterferona também pode desencadear disfunção tireoidiana, dermatológica e doenças autoimunes. (Focaccia, 2013)

Os novos medicamentos incorporados apresentam como eventos adversos mais comumente reportados sintomas comuns e leves. Recomenda-se ao paciente que evite exposição solar excessiva durante a administração dos fármacos de nova geração. (The European Association for the Study of the Liver, 2015)

- Sofosbuvir:
 - Em associação com ribavirina: cefaléia, fadiga;
 - Em associação com alfapecuinterferona: insônia, anemia.
- Daclatasvir:
 - Em associação com alfapecuinterferona e ribavirina: rash cutâneo, fotossensibilidade, prurido e náuseas.



ADESÃO AO TRATAMENTO

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

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.

y. Atribuições da equipe multidisciplinar especializada

- Apoiar e orientar todos os pacientes;
- Fornecer 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 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 hábitos de vida de cada pessoa.

z. Importantes componentes do tratamento e monitoramento

- A educação dos pacientes sobre o tratamento é fator 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, recomenda-se a utilização de técnicas diversificadas e adaptadas às necessidades de cada usuário. A avaliação da adesão cabe a todos os profissionais envolvidos no cuidado.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

O tratamento deverá ser interrompido, independente do esquema terapêutico nas seguintes situações:

- Pacientes com eventos adversos importantes;
- Ausência de adesão ao tratamento;
- Identificação de situação que contraindique o tratamento (ex. gestação, arritmias cardíacas);
- Identificação de situação que demande substituição do tratamento (ex. insuficiência hepática, diagnóstico de coinfeção HIV/HCV).



BIBLIOGRAFIA

- Afhdal, N., Everson, G., Calleja, J. L., McCaughan, G., Symonds, W., Brainard, D., et al. (2014, April 9-13). Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. *49th Annual Meeting of the European Association for the Study for the Liver*. London, UK.
- Airoldi, J., & Berghella, V. (2006, October). Hepatitis C and pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *61*(10), 666-72.
- Alberti, A. C., & Benvegnú, L. (1999). Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, *31*(Suppl. 1), 17-24.
- Almeida, P. (2010). Acute hepatitis C treatment. *Annals of Hepatology*, *9*, 107-111.
- Alter, M. (1997). The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clinical Liver Diseases*, *1*(3), 559-68.
- Alter, M. (2007, May 7). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, *13*(17), 2436-2441.
- American Association for the Study of Liver Diseases. (2013, November 1-5). *Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks for Patients With HCV Genotype 2 or 3: The Valence Trial*. Retrieved 05 12, 2015, from Conference Reports for NATAP: http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_15.htm
- American Association for the Study of Liver Diseases. (2014). *AASLD Practice Guidelines: Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C*. AASLD.
- Ananthakrishnan, A., McGinley, E., Fangman, J., & Saeian, K. (2010). Hepatitis C/HIV co-infection is associated with higher mortality in hospitalized patients with hepatitis C or HIV. *Journal of Viral Hepatitis*, *17*(10), 720-9.
- ANVISA. (2002). *Fundamentos Farmacológico-Clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente*. Brasília.
- Arshad, M., El-Kamary, S., & Jhavan, R. (2011, April). Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period--are they opportunities for treatment? *Journal of Viral Hepatitis*, *18*(4), 229-36.
- Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis Working Party. (2007). APASL consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*(22), 615-633.
- Asian Pacific Association for the Study of the Liver. (2012). APASL Guidelines for HCV. *Hepatology International*, *6*.



- Barone, A. A., & de Araújo, E. S. (2010). *Hepatite C*. São Paulo, SP, Brasil: Editora Manole.
- Bateson, M., Hopwood, D., Duguid, H., & Bouchier, I. (1980, February). A comparative trial of liver biopsy needles. *Journal of Clinical Pathology*, *33*(2), 131-133.
- Batts, K., & Ludwig, J. (1995). Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting. *The American Journal of Surgical Pathology*, *19*.
- Bedossa, P., & Poynard, T. (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology*, *24*, 289-293.
- Behrens, G., & Ferral, H. (2012). Transjugular Liver Biopsy. *Seminars in Interventional Radiology*, *29*(2), 111-117.
- Benova, L., Mohamoud, Y., Calvert, C., & Abu-Raddad, L. (2014, June 13). Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*.
- Beyrer, C., Sripaipan, T., Tovanabutra, S., & Jittiwutikarn, J. (2005). High HIV, hepatitis C and sexual risks among drug-using men who have sex with men in northern Thailand. *AIDS*, *19*, 1535-1540.
- Bica, I., McGovern, B., Dhar, R., & Stone, D. (2001). Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *HIV/AIDS*, *32*, 492-497.
- Bifano, M., Hwang, C., & Oosterhuis, B. (2012, March 5-8). Assessment of HIV ARV Drug Interactions with the HCV NS5A Replication Complex Inhibitor BMS-790052 Demonstrates a Pharmacokinetic Profile which Supports Co-administration with Tenofovir Disoproxil Fumarate, Efavirenz, and Atazanavir/ritonavir. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Seattle, Washington, United States.
- Bradshaw, D., Matthews, G., & Danta, M. (2014). Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM. *Current opinion in infectious diseases*, *26*(1).
- Brandão, A., & Fuchs, S. C. (2002, August 8). Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterology*, *2*(18).
- Brasil. (2010). *Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecção pelos vírus das hepatite s A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Recife-PE.
- Brasil. Governo Federal. Ministério da Saúde. DST, AIDS, Hepatites Virais. (n.d.). *Hepatites Virais: desafios para o período de 2011 a 2012*. Retrieved from http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Metas_hepatites.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde. (2011, August). Hepatite C. *Manual de treinamento para teste rápido hepatites B (HBsAg) e C (anti-HCV)* .



- Brasil. Ministério da Saúde. (2011, July). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília, DF, Brasil.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2013). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C - Suplemento 1*.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2013). Suplemento 2. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções*. Brasília, DF, Brasil.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2014, June 6). Portaria nº 1.271. Brasília, DF, Brasil.
- Brasil. Ministério da Saúde. (n.d.). *Sistema de Informação de Agravos de Notificação*. Retrieved Setembro 1, 2014, from Portal da Saúde: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. (n.d.). *Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/AIDS: Recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica*. Brasília: 2010.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (2014, February 07). Portaria nº 4, de 6 de fevereiro de 2014. *Diário Oficial da União - Seção 2*. Brasília, DF.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. (2005). Manual de aconselhamento em hepatites virais. 52. Brasília, DF, Brazil: Ministério da Saúde.
- Brasileiro Filho, G. (2011). *Bogliolo Patologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Bristol-Myers Squibb. (2012). *Bristol-Myers Squibb Posts Data Update on Daclatasvir, an NS5A inhibitor in Phase III Development for the Treatment of Hepatitis C*. Press Release.
- Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. (2015). Daclatasvir - Bula do Profissional da Saúde - Rev0115.
- Bristol-Myers Squibb R&D. (2011, November 8). *News*. Retrieved 05 12, 2015, from Bristol Myers Squibb: <http://news.bms.com/press-release/rd-news/12-week-treatment-results-large-phase-iii-study-command-1-bristol-myers-squibb>
- Brito, V., Parra, D., Facchini, R., & Buchalla, C. M. (2007, December). Infecção pelo HIV, hepatites B e C e sífilis em moradores de rua, São Paulo. *Revista de Saúde Pública*, 41(Suppl. 2).
- Burattini, M. N. (2014, September 2-3). Apresentação do Modelo Matemático de Hepatites. *Reunião de Vigilância Epidemiológica de HIV/AIDS*. Brasília, DF, Brasil.
- Burattini, M., Massad, E., Rozman, M., Azevedo, R., & Carvalho, H. (2000, October). Correlation between HIV and HCV in Brazilian prisoners: evidence for parenteral transmission inside prison. *Revista de Saúde Pública/Journal of Public Health*, 34(5).



- Câmara dos Deputados. (2008). Legislação brasileira sobre doação de órgãos humanos e de sangue. 70.
- Campion, L., Larouche, A., Fauteux-Daniel, S., & Soudevns, H. (2012, December 6). Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses*, 4(12), 3531-50.
- Cardoso, M. (2005). Projeto Ajude - Brasil II: incidência de AIDS e mortalidade em usuários de drogas injetáveis. *Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)*. Belo Horizonte, MG, Brasil: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
- Carvalho, H., Mesquita, F., Massad, E., Breno, R., Lopes, G., Ruiz, M., et al. (1996). HIV and infections of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviol*, 12(1), 84-92.
- Castéra, L., Vergioni, J., Foucher, J., Le Bail, B., Chanteloup, E., Haaser, 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.
- Castéra, L., Vergniol, J., Foucher, J., Le Bail, B., Chanteloup, E., Haaser, M., et al. (2005, February). Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128(2), 343-50.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2001). *Hepatitis C Assays: Operational Characteristics Report 1*.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2001). *Hepatitis C Assays: Operational Characteristics Report 2*.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013, May 10). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 62(18), 362-365.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013, May). *Vital Signs*. Retrieved August 30, 2014, from CDC Hepatitis.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2014, July 17). *Hepatitis C Information for Health Professionals*. Retrieved August 30, 2014, from CDC DVH - HCV FAQs for Health Professionals: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/HCVfaq.htm>
- Charlton, M. (2001). Hepatitis C infection in liver transplantation. *American Journal of Transplantation*, 1(3), 197-203.
- Charlton, M., Gane, E., & Manns, M. (2013, November 1-5). Sofosbuvir and rbavirin for the treatment of established recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: preliminary results of a prospective, multicenter study. . *64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*. Washington, DC.



- Chen, S., & Morgan, T. (2006). The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*, 3(2), 47-52.
- Child, C., & Turcotte, J. (1964). Surgery and portal hypertension. In C. Child, *The liver and portal hypertension* (pp. 60-64). Philadelphia.
- Choo, Q., Kuo, G., Weiner, A., Overby, L., Bradley, D., & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244, 359-362.
- Cochrane Informatics & Knowledge Management Department. (2015). *GRADEpro*. Retrieved 2015, from <http://tech.cochrane.org/revman/gradepro>
- Coelho, H. (2008). Presença dos vírus HBV e HCV e seus fatores de risco nos presidiários masculinos na Penitenciária de Ribeirão Preto. *Tese de Doutorado*. Universidade de São Paulo.
- Coilly, A. (2013). Sustained Virological response after protease inhibitor-based therapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation: a multicentric European experience. *AASLD 2013*.
- Collazos, J., Cartón, J., & Asensi, V. (2011, July 9). Gender differences in liver fibrosis and hepatitis C virus-related parameters in patients coinfecting with human immunodeficiency virus. *Current HIV Research*, 339-45.
- Colombo, M., Del Ninno, E., de Franchis, R., De Fazio, C., Festorazzi, S., Ronchi, G., et al. (1988, August). Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy: superiority of the Tru-Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis. *Gastroenterology*, 95(2), 487-9.
- Conte, D., Fraquelli, M., Prati, D., Colucci, A., & Minola, E. (2000, March). 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), 751-5.
- Corey, K., Mendez-Navarro, J., Gorospe, E., Zheng, H., & Chung, R. (2010). Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*, 17(3), 201-7.
- Costa, Z., Machado, G., Avelino, M., Gomes Filho, C., Macedo Filho, J., & Minuzzi, A. (2009). Prevalence and risk factors for hepatitis C and HIV-1 infections among pregnant women in Central Brazil. *BMC Infectious Diseases*, 9(116).
- Curry, M., Forns, X., & Chung, R. (2013, November 1-5). Pretransplant sofosbuvir and ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. *64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*. Washington, DC, United States.
- de Carvalho, H., Mesquita, F., Massad, E., Bueno, R., Lopes, G., Ruiz, M., et al. (1996, May 1). HIV and infections of similar transmission patterns in a drug injectors community of



Santos, Brazil. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*, 12(1), 84-92.

- Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias no SUS. (2015, April). *Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções*. Retrieved July 02, 2015, from CONITEC: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antivirais_HCV_CP.pdf
- Dieterich, D., Bacon, B., Flamm, S., Kowdley, K., Milligan, S., Tsai, N., et al. (2014, November 8-11). *Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network - Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population*. Retrieved June 11, 2015, from Conference Reports for NaTaP: http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_09.htm
- El-Shabrawi, M., & Kamal, N. (2013, November 28). Burden of pediatric hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*, 19(44), 7880-8.
- Enel, C., Minello, A., Jooste, V., Pinoit, J., & Hilon, P. (2009). In chronic hepatitis C, delays between diagnosis and treatment are linked to the doctor-patient relationship. *Médecine sciences: M/S*, 25(5), 519-23.
- Espanha. (2007, October 11). *REAL DECRETO nº 1344, de 11 de outubro de 2007, pelo que se regula a farmacovigilância de medicamentos de uso humano*.
- European Medicines Agency. (2015, April 23). *PRAC recommendations on signals for update of the product information*. Retrieved July 02, 2015, from European Medicines Agency Science Medicines Health: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/05/WC500186846.pdf
- Farci, P., Alter, H., Shimoda, A., Govindarajan, S., Cheung, L., Melpolder, J., et al. (1996, August 29). Hepatitis C virus - associated fulminant hepatic failure. *The New England Journal of Medicine*, 335, 631-634.
- Farci, P., Alter, H., Wong, D., Miller, R., Shih, J., Jett, B., et al. (1991, July 11). A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 325, 98-104.
- Farrell, R., Smiddy, P., Pilkington, R., & Tobin, A. (1999, April). Guided versus blind liver biopsy for chronic hepatitis C: clinical benefits and costs. *Journal of Hepatology*, 30(4), 580-7.
- Ferraz, M. L., Narciso-Schiavon, J., & Silva, A. E. (2007). *Guia de Hepatologia - Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - UNIFESP/EPM*. São Paulo: Manole.
- Flore, S., & Savasi, V. (2009, December). Treatment of viral hepatitis in pregnancy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(17), 2801-9.



- Floreani, A., Patemoster, D., Zappala, F., Cusinato, R., Bombi, G., Grella, P., et al. (1996, April). Hepatitis C virus infection in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 103(4), 325-9.
- Focaccia, R. (2013). *Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas*. São Paulo: Atheneu.
- Forns, X. (2013, November 3). *Initial evaluation of the sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent HCV following liver transplantation*. Retrieved August 30, 2014, from AASLD LiverLearning: <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2013/thelivermeeting/36037/xavier.forns.initial.evaluation.of.the.sofosbuvir.compassionate.use.program.html>
- Fundação Hemominas. (1998). Boletim estatístico anual. DOU.
- Galbraith, J., Franco, R., Donnelly, J., Rodgers, J., Morgan, J., Viles, A., et al. (2015). Unrecognized chronic hepatitis C virus infection among baby boomers in the emergency department. *Hepatology*, 61(3), 776-82.
- Gentile, I., Zappulo, E., Buonomo, A., & Borgia, G. (2014, July). Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Expert Review of Anti Infective Therapy*, 12(7), 775-82.
- Germer, J., Rys, P., Thorvilson, J., & Persing, D. (1999, August). Determination of hepatitis C virus genotype by direct sequence analysis of products generated with the Amplicor HCV test. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(8), 2625-2630.
- Gilead Sciences. (2014, May 8). *Sofosbuvir + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection Who Are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon (POSITRON)*. Retrieved June 11, 2015, from ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01542788>
- Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. (2015). Sofosbuvir - Bula do Médico R47.
- Gilead Sciences, Inc. (2013, October 25). *Antiviral Drugs Advisory Committee*. Retrieved 5 12, 2015, from U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM371877.pdf>
- Gorgos, L. (2013). Sexual transmission of viral hepatitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 27(4).
- Guyatt GH, O. A., Kunz, R., Vist, G., Falck-Ytter, Y., & Schünemann, H. (2008). Rating quality of evidence and strength of recommendations. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *British Medical Journal*, 336, 995-998.
- Guyatt, G., Oxman, A., G, V., Kunz, R., Falck-Ytter, Alonso-Coelho, P., et al. (2008). Rating quality of evidence and strength of recommendations. GRADE: an emerging consensus



- on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, 336, 924-926.
- Guyatt, G., Oxman, A., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Vist, G., Liberati, A., et al. (2008). Rating quality of evidence and strength of recommendations. Going from evidence to recommendations. *British Medical Journal*, 336, 1049-1051.
- Guyatt, G., Oxman, A., Kunz, R., Jaeschke, R., Helfand, M., Liberati, A., et al. (2008). Rating quality of evidence and strength of recommendations. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *British Medical Journal*, 336, 1170-1173.
- Hadzic, N. (2001, May). Hepatitis C in pregnancy. *Archives of Disease in Childhood: Fetal & Neonatal*, 84(3), F201-F204.
- Hagan, H., Neurer, J., Jordan, A., Des Jarlais, D., Wu, J., Dombrowski, K., et al. (2014). Hepatitis C virus infection among HIV-positive men who have sex with men: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 3(31).
- Hézode, C., Hirschfield, G., Ghesquiere, W., Sievert, W., Rodriguez-Torres, M., Shafran, S., et al. (2015, June). Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*, 64(6), 948-56.
- Hofer, H., Watkins-Riedel, T., Janata, O., Penner, E., Holzmann, H., Steindl-Munda, P., 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), 60-4.
- Hope, V., McVeigh, J., Marongiu, A., Evans-Brown, M., Smith, J., Kimergard, A., et al. (2013, September 12). Prevalence of, and risk factors for HIV, hepatitis B and C infection among men who inject image and performance enhancing drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 3(9).
- Hunt, C., Carson, K., & Sharara, A. (1997, May). Hepatitis C in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 89(5 pt 2), 883-90.
- ICICT/FIOCRUZ. (2014). *Pesquisa nacional sobre o uso de crack*. Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ.
- Iorio, R., Giannattasio, A., Sepe, A., Terracciano, L., Vecchione, R., & Vegnente, A. (2005). Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clinical Infectious Diseases*, 41, 1431-7.
- Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., Callea, F., De Groote, J., Gudat, F., et al. (1995, June). Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 22(6), 696-9.
- Ishi, K., Suzuki, F., Saito, A., Toshimoto, S., & Kubota, T. (2001). Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and hepatitis C virus antibodies and hepatitis B antigen among commercial sex workers in Japan. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 9, 215-219.



- Jabeen, T., Cannon, B., Hoogan, J., Crowley, M., Devereux, C., Fanning, L., et al. (2000, September). Pregnancy and pregnancy outcome in hepatitis C type 1b. *QJM*, 93(9), 597-601.
- Jacobson, I., Gordon, S., Kowdley, K., Yoshida, E., Rodriguez-Torres, M., Sulkowski, M., et al. (2013, May 16). Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *The New England Journal of Medicine*, 368, 1867-1877.
- Jacobson, I., Zeuzem, S., Flisiak, R., Knysz, B., Lueth, S., Zarebska-Michaluk, D., et al. (2014, October). Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: phase 3 COMMAND-3 results. *Journal of Viral Hepatitis*, 21(Suppl S2), 3-20.
- Jaeckel, E., Cornberg, M., Wedemeyer, H., Santantonio, T., Mayer, J., Zankel, M., et al. (2001, November). Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *The New England Journal of Medicine*, 15, 1452-7.
- Jaeschke, R., Guyatt, G., Dellinger, P., Schünemann, H., Levy, M., Kunz, R., et al. (2008). Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *British Medical Journal*, 337, a774.
- Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. (2015). *Olysio™ (simeprevir sódico)*.
- Kao, J., Ahn, S.-H., Chien, R.-N., Jeon, S.-H., Peng, C.-Y., Lim, Y.-S., et al. (2015, April 22-26). 98% SVR12 in Korean and Taiwanese Patients With Chronic Genotype 2 HCV Infection Receiving 12 Weeks of Sofosbuvir Plus Ribavirin: Results From an International, Multicenter Phase 3 Study. Retrieved June 11, 2015, from Conference Reports for NaTaP: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_94.htm
- Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A., & Kottlilil, S. (2014, August 13). Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*, 12(6), 631-40.
- Kolling, G., Castro, A. C., & de Kastro, P. (2007, May). Chute no Fígado. *Placar Magazine*, pp. 42-44.
- Korolkovas, A. (2009). *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kretzer, I. F., do Livramento, A., da Cunha, J., Gonçalves, S., Tosin, I., Spada, C., et al. (2014). Hepatitis C Worldwide and in Brazil: Silent Epidemic - Data on Disease including Incidence, Transmission, Prevention, and Treatment. *The Scientific World Journal*.
- Kweon, S., Shin, M., Song, H., & Jeon, D. (2006). Seroprevalence and risk factors for hepatitis C virus infection among female commercial sex workers in South Korea who are not intravenous drug users. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(6), 1117-1121.
- Kwo, P., Gitlin, N., Nahass, R., Bernstein, D., Rojter, S., Schiff, E., et al. (2015, April 22-26). A Phase 3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 12 and 8



weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1.

Retrieved June 11, 2015, from Conference Reports for NaTaP:

http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_72.htm

Lavanchy, D. (2008). Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 22(6), 991-1008.

Lavanchy, D. (2009). The global burden of hepatitis C. *Liver International*(29:s1), 74-81.

Lavanchy, D. (2011). Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17(2), 107-115.

Lavanchy, D. (2011). Evolving Epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*, 17, 107-115.

Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., Rodriguez-Torres, M., Hassanein, T., Gordon, S., et al. (2013, May 16). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine*, 368(20).

Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., Rodriguez-Torres, M., Hassanein, T., Gordon, S., et al. (2014, May 16). Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *The New England Journal of Medicine*, 368, 1878-1887.

Lawitz, E., Matusow, G., DeJesus, E., Yoshida, E., Felizarta, F., Ghalib, R., et al. (2015, April 22-26). *A Phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2.* Retrieved June 11, 2015, from Conference Reports for NaTaP:
http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_76.htm

Lawitz, E., Sulkowski, M. S., Ghalib, R., Rodriguez-Torres, M., Younossi, Z. M., Corregidor, A., et al. (2014, November 15). Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMO randomised study. *The Lancet*, 384(9956), 1756-1765.

Le Campion, A., Larouche, A., Fauteux-Daniel, S., & Soudevns, H. (2012, December 6). Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses*, 4(12), 3531-50.

Lo Re III, V., Amorosa, V., Localio, R., O'Flynn, R., Teal, V., Stein, Z. D., et al. (2009). Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clinical Infectious Diseases*, 48(2), 186-193.

Lupsor, M., Stefanescu, H., Feier, D., & Badea, R. (2012). Non-Invasive Evaluation of Liver Steatosis, Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Infected Patients Using



- Unidimensional Transient Elastography. In T. Nobumi, *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results*.
- Maciel, A., Silva de Barros, S., Tarasconi, D., Severo Júnior, L., Cerski, C., & Ilha, D. d. (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).
- Mandell, G., Bennett, J., & Dolin, R. (2010). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (7th Edition ed., Vol. 1). (J. E. Gerald L. Mandell, Ed.) Philadelphia, United States of America: Elsevier.
- Manns, M., Wedemeyer, H., & Cornberg, M. (2006, September). Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*, 55(9).
- Marcondes, M., Sustovich, D. R., & Ramos, O. L. (1976). *Clínica Médica*. Guanabara-Koogan.
- Martins, T., Narciso-Schiavon, J., & Schiavon, L. (2011). Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 57(1), 107-112.
- Mesquita, F. (1991). Aids e drogas injetáveis. In A. Lancetti, *Saúdeloucura* (Vol. 3, pp. 47-53). São Paulo, SP, Brazil: Hucitec.
- Mesquita, F. (2014). Apresentação. *XVII Congresso Médico Amazônico*. Belém-PA.
- Mincis, M., & Mincis, R. (2008). *Gastroenterologia & Hepatologia - Diagnóstico e Tratamento*. Editora Leitura Médica.
- Ministério da Saúde. (1983). Portaria 1376. DOU.
- Ministério da Saúde. (2008). *Hepatites virais: o Brasil está atento*. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional para a Prevenção e o Controle de Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde.
- Morikawa, & Hiroyasu. (2012). Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis. In N. Tagaya, *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results*.
- Murahovschi, J., Nascimento, E., Teruya, K., & Graci, L. (2003). *Cartilha de amamentação: doando amor*.
- Nainan, O. (2006). Hepatitis C virus genotypes and viral concentration in participants of a general population survey in the United States. *Gastroenterology*, 131.
- National Institute for Health and Care Excellence. (n.d.). *Liver conditions: diagnosis and managing hepatitis C*. Retrieved August 30, 2014, from pathways.nice.org.uk



- Naveira, M. C., Barbosa, J., Sereno, L. S., Domanico, A., Mesquita, F., & de Souza, L. A. (2014, August 26). Twelve years of universal access to hepatitis C treatment: Brazil's comprehensive response. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*.
- Nelson, P., Mathers, B., Cowie, B., Hagan, H., Des Jarlais, D., & Horyniak, D. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*, 378(9791), 571-83.
- Odze, R., & Goldblum, J. (2009). *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Elsevier Health Sciences.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). (2005). *Segurança dos Medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos*. Brasília.
- Paggi, S., Colli, A., Viganò, M., Del Poggio, P., Facciotto, C., Colombo, M., et al. (2008, October). A non-invasive algorithm accurately predicts advanced fibrosis in hepatitis C: a comparison using histology with internal external validation. *Journal of Hepatology*, 49(4), 564-571.
- Paltanin, L., & Reiche, E. (2002). Seroprevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among blood donors. *Revista de Saúde Pública*, 36, 393-399.
- Paternoster, D., Santarossa, C., Grella, P., Palù, G., Baldo, V., Boccagni, P., et al. (2001, September). Viral load in HCV RNA-positive pregnant women. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(9), 2751-2754.
- Pearlman, B. L., Ehleben, C., & Perrys, M. (2014, December 23). The Combination of Simeprevir and Sofosbuvir Is More Effective Than That of Peginterferon, Ribavirin, and Sofosbuvir for Patients With Hepatitis C-Related Child's Class A Cirrhosis. *Gastroenterology*, 148(4), 762-770.
- Pinto, C. S., Martings, R. M., de Andrade, S. M., Stief, A. C., de Oliveira, R. D., & de Castro, A. R. (2011, October). Hepatitis C virus infection among pregnant women in Central-Western Brazil, 2005-2007. *Revista de Saúde Pública*, 45(5).
- Piroth, L., Grappin, M., Cuzin, L., Mouton, Y., Bouchard, O., Raffi, F., et al. (2000, July). Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *Journal of viral hepatitis*, 7(4), 302-8.
- Pol, S., Bourliere, M., Lucier, S., De Ledinghen, V., Zoulim, F., Dorival-Mouly, C., et al. (2015, April 22-26). SAFETY AND EFFICACY OF THE COMBINATION DACLATASVIR-SOFOSBUVIR IN HCV GENOTYPE 1-MONO-INFECTED PATIENTS FROM THE FRENCH OBSERVATIONAL COHORT ANRS CO22 HEPATHER. Retrieved June 11, 2015, from Conference Reports for NaTaP: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_44.htm
- Pol, S., Vallet-Pichard, A., & Corouge, M. (2014, February). Treatment of hepatitis C virus genotype 3-infection. *Liver International*, 34(Suppl. 1), 18-23.



- Polis, C., Shah, S., Johnson, K., & Gupta, A. (2007, April 15). Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 44(8), 1123-1131.
- Polywka, S., Schröter, M., Feucht, H.-H., Zöllner, B., & Laufs, R. (1999). Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clinical Infectious Diseases*, 29(5), 1327-1329.
- Poordad, F., Schiff, E., Vierling, J., Landis, C., Fontana, R., Yang, R., et al. (2015, April 22-26). *Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study*. Retrieved June 11, 2015, from Conference Reports for NaTaP: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_56.htm
- Poynard, F., Boffetta, P., & Puoti, M. (1998). A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer*, 75(3), 347-54.
- Poynard, T., & Afdhal, N. (2010). Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *Antiviral Therapy*, 15(3), 281-91.
- Poynard, T., Bedossa, P., & Opolon, P. (1997). Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*, 349(9055), 825-32.
- Poynard, T., Regimbeau, C., Myers, R., Thevenot, T., Leroy, V., Mathurin, P., et al. (2002). Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Systematic Reviews*(1).
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. (2014). *Pegasys® (alfapeginterferona 2a) - Bula do Profissional*.
- Roberts, E., & Yeung, L. (2002). Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 36(5 (Suppl. 1)).
- Rockey, D., Caldwell, S., Goodman, Z., Nelson, R., & Smith, A. (2009). *AASLD Position Paper: Liver Biopsy*.
- Saab, S., Gordon, S., Park, H., Sulkowski, M., Ahmed, A., & Younossi, Z. (2014, September). Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 40(6), 657-75.
- Samuel, D., Charlton, M., & Gane, E. (2014, April 9-13). Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: results of a prospective, multicenter study. *49th European Association for the Study of the Liver*. London, UK.



- Santos, B. F., de Santana, N. O., & Franca, A. V. (2011, July 7). Prevalence, genotypes and factors associated with HCV infection among prisoners in Northeastern Brazil. *World Journal of Gastroenterology*, 17(25).
- Saxena, V., Koraishy, F., Sise, M., Lim, J., Chung, R., Liapakis, A., et al. (2015, April 22-26). *Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens in Hepatitis C Infected Patients with Reduced Renal Function: Real-World Experience from HCV-Target*. Retrieved June 11, 2015, from Conference Reports for NaTaP: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_115.htm
- Saxena, V., Nyberg, L., Pauly, M., Dasgupta, A., Nyberg, A., Piasecki, B., et al. (2015, June 1). Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C Infected Patients with Compensated and Decompensated Cirrhosis. *Hepatology*, [Epub ahead of print].
- Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. (2015). *Pegintron® (alfapeginterferona 2b) - Bula do Profissional*.
- Scheueur, P. (1991). Classification of chronic hepatitis: a need for reassessment. *Journal of Hepatology*, 13, 372-374.
- Schünemann, H., Oxman, A., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G., et al. (2008). Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *British Medical Journal*, 336, 1106-1110.
- Seeff, L. (2002). Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 5(Suppl. 1).
- Sereno, L., Mesquita, F., Kato, M., Jacka, D., Nguyen, T., & Nguyen, T. (2012, July 24). Epidemiology, responses and way forward: the silent epidemic of viral hepatitis and HIV coinfection in Vietnam. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*.
- Shutt, J., Robathan, J., & Vyas, S. (2008). Impact of a clinical nurse specialist on the treatment of chronic hepatitis C. *British Journal of Nursing*, 17, 572-5.
- Sociedade Brasileira de Hepatologia. (2011, November). Dando um chute na hepatite C! *Boletim SBH*.
- Sociedade Brasileira de Hepatologia. (n.d.). Elastografia Hepática Transitória. *Programa de Educação Médica Continuada*.
- Sporea, I., Popescu, A., & Sirli, R. (2008, June 7). Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 14(21), 3396-402.
- Stanislau, E. (2011, Nov/Dec). Hepatitis C therapy in 2011: is less more, is more less? (C. Brites, Ed.) *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 15(6), 508-512.



- Sulkowski, M. S., Gardiner, D. F., Rodriguez-Torres, M., Reddy, R., Hassanein, T., Jacobson, I., et al. (2014, January 16). Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England Journal of Medicine*, 370, 211-221.
- Sulkowski, M. S., Naggie, S., Lalezari, J., Fessel, W. J., Mounzer, K., Shuhart, M., et al. (2014, July 23/30). Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C in Patients With HIV Coinfection. *The Journal of The American Medical Association*, 312(4), 353-361.
- Sulkowski, M., Gardiner, D., Rodriguez-Torres, M., Reddy, K., Hassanein, T., Jacobson, I., et al. (2014, January 16). Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England Journal of Medicine*, 370(3), 211-21.
- Sulkowski, M., Naggie, S., Lalezari, J., Fessel, W., Mounzer, K., Shuhart, M., et al. (2014, July 23-30). Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*, 12(4), 353-61.
- Summers, B., Beavers, J., & Klibanov, O. (2014, August 31). Sofosbuvir, a novel nucleotide analogue inhibitor used for the treatment of hepatitis C virus. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*.
- Sun, X., Patnode, C., Williams, C., Senger, C., Kapka, T., & Whitlock, E. (2012, December). Interventions to improve patient adherence to hepatitis C treatment: comparative effectiveness. *Comparative Effectiveness Reviews*, 91.
- Tajiri, H., Miyoshi, Y., Funada, S., Etani, Y., Abe, J., Onodera, T., et al. (2001, January). Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 20(1), 10-4.
- Thappa, D. (2000). Sexual co-transmission of HIV, hepatitis B, and hepatitis C viruses. *Sexual Transmitted Infections*, 76, pp. 317-318.
- The European Association for the Study of the Liver. (2015). *Clinical Practice Guidelines: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*. Elsevier.
- Thimme, R., Oldach, D., Chang, K., Steiger, C., Ray, S., & Chisari, F. (2001, November 19). Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *The Journal of Experimental Medicine*, 194(10), 1395-406.
- Tsai, J., Jeng, J., Ho, M., Chang, W., Lin, Z., & Tsai, J. (1996). Independent and additive effect modification of hepatitis C and B viruses infection on the development of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 24(3), 271-6.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2015, April 3). *Drug Safety and Availability*. Retrieved May 11, 2015, from U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>
- U.S. Department of Health and Human Services. (2015, March 24). *FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic*



- drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug.* Retrieved July 02, 2015, from U.S. Food and Drug Administration:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>
- U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *Access Data*. Retrieved August 30, 2014, from Highlights of prescribing information:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf
- U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *For Patients and Patients Advocates*. Retrieved August 30, 2014, from FDA:
<http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/ucm377920.htm>
- U.S. National Institutes of Health. (2013, May 31). *Study of BMS-790052 Add-On to Standard of Care in Treatment Naive Subjects*. Retrieved 05 11, 2015, from ClinicalTrials.gov:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125189>
- U.S. National Institutes of Health. (2014, March 4). *Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin (FISSION)*. Retrieved 05 12, 2015, from ClinicalTrials.gov:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497366>
- Unicef. (1999). *Breastfeeding: foundation for a healthy future*.
- Varaldo, C. N. (2014). *Hepatite C: uma bomba relógio na saúde dos brasileiros*. Correio Brasiliense.
- Varella, D. (1999). *Estação Carandiru*. Brazil: Companhia das Letras.
- Vargas-Tank, L., Martinez, V., Jirón, M., Soto, J., & Armas-Merino, R. (1985, June). Tru-cut and Menghini needles: different yield in the histological diagnosis of liver disease. *Liver*, 5(3), 178-81.
- Villano, S., Vlahov, D., Nelson, K., Cohn, S., & Thomas, D. (1999, March). Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*, 29(3), 908-14.
- Walsh, N. (2009). *A review of viral hepatitis and HIV coinfection among injecting drug users and assessment of priorities for future activities*.
- Walsh, N. (2009). *A review of viral hepatitis and HIV coinfection among injecting drug users and assessment of priorities for future activities*.
- Walsh, N., Higgs, P., & Crofts, N. (2007). Recognition of hepatitis C virus coinfection in HIV-positive injecting drug users in Asia. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 45(3), 363-364.



- Wedemeyer, H., Jäckel, E., Wiegand, J., Cornberg, M., & Manns, M. (n.d.). Whom? When? How? Another piece of evidence for early treatment of acute hepatitis C. *Hepatology*, 39(5), 1201-1203.
- Wong, G. L.-H. (2013, March 26). Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterology Report*.
- World Health Organization. (2014). *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*.
- Wyles, D., Ruane, P., Sulkowski, M., Dieterich, D., Luetkemeyer, A., Morgan, T., et al. (2015, April 22-26). *Daclatasvir Plus Sofosbuvir for Treatment of HCV Genotypes 1-4 in HIV-HCV Coinfection: The ALLY-2 Study*. Retrieved June 11, 2015, from Conference Reports for NaTaP: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_54.htm
- Zein, N. N. (2000). Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(2), 223-235.
- Zeuzem, S. (n.d.). *Sofosbuvir in Genotypes 2 or 3 Valence Trial*. Retrieved from <http://depts.washington.edu/hepstudy/presentations/uploads/93/valence.pdf>
- Zeuzem, S., Dusheiko, G. M., Salupere, R., Mangia, A., Flisiak, R., Hyland, R. H., et al. (2014, May 22). Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *The New England Journal of Medicine*, 370, 1993-2001.
- Zickmund, S., Hillis, S., Barnett, M., Ippolito, L., & LaBrecque, D. (2004). Hepatitis C virus-infected patients report communication problems with physicians. *Hepatology*, 39(4), 999-1007.
- Ziol, M., Handra-Luca, A., Kettaneh, A., Christidis, C., Mal, F., Kazemi, F., 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. Evidências apresentadas pelos estudos avaliados durante a confecção deste PCDT

Genótipo 1a	Características da população estudada (coinfeções, fibrose, cirrose)			Regime Terapêutico	Tempo de Tratamento	População do Estudo	População Tratada	RVS de 12ª Semana	RVS de 24ª semana	IC 95%	Nome do Estudo	Fase do Estudo
VIRGEM	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	211	34	98%	-	-	A1444040	2
	HCV	Fibrose Avançada	-	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	87	14	93%	-	-	COSMOS Cohort 2	2
	HCV	-	Cirrose Compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	85	22	95%	-	-	Pearlman et al.	2
	HCV	Fibrose Avançada	-	Sofosbuvir + Simeprevir + R	12 semanas	87	27	93%	-	-	COSMOS Cohort 2	2
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir + R	12 semanas	955	85	80%	-	-	TRIO network	RL
	HCV	-	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas	327	225	-	92%	-	NEUTRINO	3
	HCV	-	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas	316	52	-	89%	77-96%	ATOMIC	2
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas + 12/36 PR	955	125	81%	-	-	TRIO network	RL
	HCV	-	-	Simeprevir + PR	12 semanas + 12/36 PR	394	147	71%	-	-	QUEST-1	3
	HCV	-	-	Simeprevir + PR	12 semanas + 12/36 PR	391	107	80%	-	-	QUEST-2	3
EXPERIMENTADO	HCV	-	Fibrose Leve ou Moderada	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	80	14	93%	-	-	COSMOS Cohort 1	2
	HCV	-	Cirrose Compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	82	50	92%	-	-	Pearlman et al.	2
	HCV	-	Fibrose Leve ou Moderada	Sofosbuvir + Simeprevir + R	12 semanas	80	27	96%	-	-	COSMOS Cohort 1	2
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir + R	12 semanas	955	86	81%	-	-	TRIO network	RL
	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	211	16	100%	100%	-	A1444040	2
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas + 12/36 PR	955	73	71%	-	-	TRIO network	RL
VIRGEM e EXP.	HCV	-	-	Sofosbuvir + Simeprevir	8 semanas	310	116	79%	-	71-87%	OPTIMIST-1	3
	HCV	-	-	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	310	116	97%	-	93-100%	OPTIMIST-1	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	103	72	83%	-	74-93%	OPTIMIST-2	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	113	34	76%	-	-	ALLY1	3
Genótipo 1b	Características da população estudada (coinfeções, fibrose, cirrose)			Tratamento Recomendado	Tempo de Tratamento	População do Estudo	População Tratada	RVS de 12ª Semana	RVS de 24ª semana	IC 95%	Nome do Estudo	Fase do Estudo
VIRGEM	HCV	-	-	Daclatasvir + PR	24 semanas	365	31	-	87%	-	COMMAND-1	2
	HCV	-	-	Daclatasvir + PR	24 semanas	602	268	-	85%	-	COMMAND-3	3
	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12-24 semanas	211	11	100%	-	-	A1444040	2
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir + R	12 semanas	955	36	92%	-	-	TRIO network	RL
	HCV	-	-	Daclatasvir + PR	12-24 semanas	-	145	-	60%	-	HEPCAT	2
	HCV	-	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas	327	66	-	82%	-	NEUTRINO	3
	HCV	-	-	Simeprevir + PR	12 semanas + 12/36 PR	391	150	82%	-	-	QUEST-2	3
	HCV	Vida Real	-	Simeprevir + PR	12 semanas + 12/36 PR	955	33	82%	-	-	TRIO network	RL
	HCV	-	-	Simeprevir + PR	12 semanas + 12/36 PR	394	117	90%	-	-	QUEST-1	3
EXPERIMENTADO	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	211	5	100%	-	-	A1444040	2
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas + 12/36 PR	955	37	70%	-	-	TRIO network	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir + R	12 semanas	955	40	80%	-	-	TRIO network	RL
VIRGEM e EXP.	HCV	-	-	Sofosbuvir + Simeprevir	8 semanas	310	39	92%	-	83-100%	OPTIMIST-1	3



	HCV	-	-	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	310	39	97%	-	91-100%	OPTIMIST-1	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	103	31	84%	-	69-98%	OPTIMIST-2	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	113	11	100%	-	-	ALLY1	3
Genótipo 1	Características da população estudada (coinfecções, fibrose, cirrose)			Tratamento Recomendado	Tempo de Tratamento	População do Estudo	População Tratada	RVS de 12ª Semana	RVS de 24ª semana	IC 95%	Nome do Estudo	Fase do Estudo
VIRGEM	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	211	41	100%	95%	-	A1444040	2
	HCV	Vida Real	Não-Cirróticos	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	3003	53	85%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir + R	12 semanas	211	41	95%	93%	-	A1444040	2
	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	211	14	100%	100%	-	A1444040	2
	HCV	Vida Real	Não-Cirróticos	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	3003	184	93%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir + R	24 semanas	211	15	100%	100%	-	A1444040	2
	HIV/HCV	TARV com ajuste posológico	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	8 semanas	203	41	76%	-	-	ALLY2	3
	HIV/HCV	TARV com ajuste posológico	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	203	83	96%	-	-	ALLY2	3
	HIV/HCV	-	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	224	114	76%	-	67-84%	PHOTON-1	3
EXPERIMENTADO	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	211	21	100%	-	-	A1444040	2
	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir + R	24 semanas	211	20	95%	-	-	A1444040	2
	HIV/HCV	TARV com ajuste posológico	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	203	44	98%	-	-	ALLY2	3
VIRGEM e EXP.	HCV	Vida Real	Cirrose Compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	156	101	91%	-	-	UCSF/KaiserPermanente	RL
	HCV	Vida Real	Cirrose Descompensada (Child-Pugh B/C)	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	156	55	73%	-	-	UCSF/KaiserPermanente	RL
Genótipo 2	Características da população estudada (coinfecções, fibrose, cirrose)			Tratamento Recomendado	Tempo de Tratamento	População do Estudo	População Tratada	RVS de 12ª Semana	RVS de 24ª semana	IC 95%	Nome do Estudo	Fase do Estudo
VIRGEM	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	419	30	97%	-	-	VALENCE	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	499	61	97%	-	-	FISSION	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	216	10	100%	-	-	NCT02021644	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	419	2	100%	-	-	VALENCE	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	499	12	83%	-	-	FISSION	3
	HIV/HCV	-	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	224	26	88%	-	70-98%	PHOTON-1	3
	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	211	8	92%	-	-	A1444040	2
EXPERIMENTADO	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	216	52	100%	-	-	NCT02021645	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	419	32	91%	-	-	VALENCE	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	201	29	90%	-	-	FUSION	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	16 semanas	201	26	92%	-	-	FUSION	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	419	9	88%	-	-	VALENCE	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	201	10	60%	-	-	FUSION	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas	592	16	94%	-	-	BOSON	3
		Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	216	16	100%	-	-	NCT02021646	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	16 semanas	592	15	87%	-	-	BOSON	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	16 semanas	201	9	78%	-	-	FUSION	3
	HIV/HCV	-	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	224	24	92%	-	73-99%	PHOTON-1	3
		Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	592	17	100%	-	-	BOSON	3
VIRGEM e EXP.	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	278	92	92%	-	-	POSITRON	3



Genótipo 3	Características da população estudada (coinfecções, fibrose, cirrose)			Tratamento Recomendado	Tempo de Tratamento	População do Estudo	População Tratada	RVS de 12ª Semana	RVS de 24ª semana	IC 95%	Nome do Estudo	Fase do Estudo
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	278	17	94%	-	-	POSITRON	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	113	5	80%	-	-	ALLY1	3
VIRGEM	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	152	101	90%	-	-	ALLY3	3
	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	211	6	89%	-	-	A1444040	2
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	499	145	61%	-	-	FISSION	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas	592	71	96%	-	-	BOSON	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	16 semanas	592	70	83%	-	-	BOSON	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	419	92	93%	-	-	VALENCE	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	592	72	90%	-	-	BOSON	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	499	38	34%	-	-	FISSION	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas	592	23	91%	-	-	BOSON	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	16 semanas	592	21	57%	-	-	BOSON	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	592	22	82%	-	-	BOSON	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	419	13	92%	-	-	VALENCE	3
	HIV/HCV	-	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	224	42	67%	-	51-80%	PHOTON-1	3
EXPERIMENTADO	HCV	-	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	152	51	86%	-	-	ALLY3	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	201	38	37%	-	-	FUSION	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas	592	52	94%	-	-	BOSON	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	16 semanas	201	40	63%	-	-	FUSION	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	16 semanas	592	54	76%	-	-	BOSON	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	16 semanas	592	36	47%	-	-	BOSON	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	592	34	76%	-	-	BOSON	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	592	54	81%	-	-	BOSON	3
	HCV	Não-Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	419	98	87%	-	-	VALENCE	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	201	26	19%	-	-	FUSION	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas	592	35	86%	-	-	BOSON	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	16 semanas	201	23	61%	-	-	FUSION	3
	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	419	47	60%	-	-	VALENCE	3
	HIV/HCV	-	-	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas	224	17	94%	-	71-100%	PHOTON-1	3
VIRGEM e EXP.	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	113	6	83%	-	-	ALLY1	3
Genótipo 4	Características da população estudada (coinfecções, fibrose, cirrose)			Tratamento Recomendado	Tempo de Tratamento	População do Estudo	População Tratada	RVS de 12ª Semana	RVS de 24ª semana	IC 95%	Nome do Estudo	Fase do Estudo
VIRGEM	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	82	1	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	82	6	83%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir + R	12 semanas	82	2	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	82	2	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Daclatasvir + R	24 semanas	82	1	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir	24 semanas	82	1	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir + R	24 semanas	82	1	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL



	HCV	-	-	Daclatasvir + PR	24 semanas	124	81	-	82%	-	COMMAND-4	3
	HCV	-	-	Daclatasvir + PR	24 semanas	30	12	-	100%	-	COMMAND-1	2
	HCV	-	-	Sofosbuvir + PR	12 semanas	327	28	-	96%	-	NEUTRINO	3
	HCV	-	-	Sofosbuvir + PR	24 semanas	316	11	-	82%	-	ATOMIC	2
	HCV	-	-	Simeprevir + PR	12 semanas + 12/36 PR	107	35	83%	-	-	RESTORE	3
EXPERIMENTADO	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	82	7	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Daclatasvir + R	12 semanas	82	1	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	82	12	92%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir + R	12 semanas	82	1	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	82	9	89%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Daclatasvir + R	24 semanas	82	5	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir	24 semanas	82	5	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	Vida Real	-	Sofosbuvir + Simeprevir + R	24 semanas	82	3	100%	-	-	ANRS CO22 HEPATHER	RL
	HCV	-	-	Simeprevir + PR	12 semanas + 12/36 PR	107	22	86%	-	-	RESTORE	3
VIRGEM e EXP.	HCV	Cirróticos	-	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	113	4	100%	-	-	ALLY1	3