

Protocolo Clínico e Diretrizes  
Terapêuticas para Hepatite C e  
Coinfecções

Nº275  
Maio/2017



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](mailto: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.



A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 53ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas *para Hepatite C e Coinfecções* segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 08 e 09 de março de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições.

## **CONSULTA PÚBLICA**

### **ANÁLISE DA CONSULTA PÚBLICA DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECCÕES – VERSÃO 2017**

#### **1. Consulta pública realizada Nº11: 25/03 a 13/04**

A consulta pública do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, versão 2017, contou com 517 contribuições, conforme descrito nos Quadros 1, 2 e 3.

Todas as contribuições foram analisadas e o resumo dessas contribuições está descrito no item 2 deste documento.

Aproximadamente 43% das contribuições concordaram totalmente com a recomendação preliminar. Apenas 10 contribuições relataram discordar totalmente.

A maior parte das contribuições sugeriu a ampliação do tratamento para todos os pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C, independentemente do grau de fibrose.

As principais modificações propostas na versão 2017 do PCDT foram:



- Indicação de tratamento para grupos com maior risco de progressão: fibrose F2 há mais de 3 anos por elastografia; hepatite autoimune; hemofilia e outras coagulopatias hereditárias; hemoglobinopatias e anemias hemolíticas; coinfeção HBV/HCV.
- Ampliação do tempo de tratamento com o regime sofosbuvir e daclatasvir de 12 para 24 semanas em pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica genótipo 3 com cirrose. (Aprovada em plenária da CONITEC de 1º de dezembro de 2016, conforme publicado na Portaria Nº18, de 19 de abril de 2017).
- Incorporação da associação medicamentosa composta por veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir (Aprovada e publicada na Portaria Nº 40, de 30 de novembro de 2016);
- Atualização dos esquemas terapêuticos e inclusão do tratamento para pacientes portadores de genótipos 5 e 6 (estima-se que haja apenas 17 pacientes com esses genótipos).
- Atualização do tratamento da hepatite C aguda.
- Reinclusão do tratamento para crianças.
- Reintrodução da indicação do uso de filgrastima e eritropoietina no manejo dos eventos adversos (notas técnicas já aprovadas).
- Aprimoramento dos critérios de seguimento clínico com inclusão de critérios de interrupção de tratamento, se necessário.
- Inclusão do tratamento prioritário para coinfectado HBV/HCV

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Contribuições
Paciente	234
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	136
Profissional de saúde	77
Interessado no tema	47
<b>Total</b>	<b>494</b>

**Quadro 1.** Classificação das contribuições – Pessoa física.

**Quadro 2.** Classificação das contribuições – Pessoa jurídica.

Classificação da Pessoa Jurídica	Contribuições
Empresa	3
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	4
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	2
Secretaria Municipal de Saúde	1
Sociedade médica	4
Grupos/associação/organização de pacientes	9
Outra	0
<b>Total</b>	<b>23</b>

<b>Total geral</b>	<b>517</b>
--------------------	------------



**Quadro 3.** Classificação das contribuições separadas por grau de concordância ou discordância.

Avaliação geral	Quantidade	%
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	220	43
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	259	50
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	28	5
Discordo totalmente da recomendação preliminar	10	2
<b>Total</b>	<b>517</b>	<b>100</b>

## 2. RESUMO DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

- **303 contribuições** sugeriram a ampliação do tratamento para todos os pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C, independentemente do grau de fibrose.
- **Uma contribuição solicitou incluir o tratamento de mulheres em idade fértil que desejam engravidar.**

A estratégia de priorização de tratamento para aqueles pacientes com doença hepática avançada, foi adotada pelo Ministério da Saúde no sentido de disponibilizar-se rápida assistência aos pacientes com maior probabilidade de progressão da doença hepática.

Entre eles, destacam-se aqueles com fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4), os pacientes co-infectados pelo HIV e aqueles com manifestações extra-hepáticas. Esses pacientes apresentam maior risco para desenvolvimento de complicações da cirrose hepática, tais como quadros de descompensação hepática ou hepatocarcinoma.

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda, no entanto, que os pacientes que não se enquadram nessas categorias sejam monitorados periodicamente e encaminhados para tratamento quando necessário. A mesma estratégia de priorização tem sido preconizada por outros países. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2016).

- **16 contribuições solicitaram o retratamento de pacientes que não obtiveram RVS na 12ª semana.**

Este PCDT não contempla o retratamento, conforme a orientação da Conitec na plenária do dia 08/03/2017.

- **Dez contribuições sugeriram alterações nos valores de referência preconizados para diferentes equipamentos para realização de elastografia hepática.**

Os valores de referência preconizados no atual PCDT são aqueles recomendados pela literatura médica especializada.

- **Duas contribuições sugeriram incluir o carcinoma hepatocelular (CHC) e outras neoplasias como indicação de tratamento imediato.**

O tratamento da hepatite C com esquemas livres de interferon na vigência de CHC ou outras neoplasias é assunto controverso na literatura. Dessa forma, a indicação ou a contra-indicação de tratamento para esses pacientes deverá ser discutida individualmente.



- **Uma solicitação para elucidar o tratamento do paciente com coinfeção HCV/HBV.**

A sugestão foi acatada, no sentido de melhor elucidar o tema em questão: “Pacientes portadores de coinfeção HCV/HBV devem ser prioritariamente tratados para hepatite C independentemente do grau de fibrose. O tratamento para hepatite B poderá também ser realizado concomitantemente ao tratamento da hepatite C.

Caso não haja indicação de tratamento imediato da hepatite B, o paciente deverá ser monitorado quanto a esta infecção”.

- **Uma contribuição solicita a extensão do tratamento para 24 semanas, para aqueles pacientes portadores de genótipo 3 com cirrose, já tratados por 12 semanas.**

Os pacientes portadores de genótipo 3 com cirrose em tratamento puderam estendê-lo até completar 24 semanas, se corretamente informados pelas Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal até o dia 24/05/2017. Já os novos pacientes precisarão aguardar a publicação da atualização do PCDT para ter acesso às 24 semanas de tratamento. O Ofício Circular nº 08/2017/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS orientou as condutas para programação, avaliação, autorização e dispensação dos medicamentos para tratamento de hepatite C, genótipo 3 com cirrose hepática, a partir da publicação da Portaria SCTIE/MS nº 18, de 19 de abril de 2017 – que tornou pública a decisão de ampliar o tempo de tratamento com sofosbuvir e daclatasvir nos casos de hepatite C – genótipo 3 com cirrose hepática no SUS.

- **Uma contribuição para inclusão de novos documentos para tratamento do coinfectado HIV/HCV, pois se entende como indispensável o laudo informativo do esquema antirretroviral nos pacientes coinfectados HCV/HIV.**

O PCDT já contempla a sugestão:

“Para as situações de tratamento independentemente de fibrose hepática: é necessário ‘Relatório médico e exames ou documentos que comprovem a doença’”.

- **Uma contribuição para o tratamento da coinfeção HIV/HCV.**

“Utilização de DOLUTEGRAVIR para os Coinfectados com HIV, por 3 meses, antes do tratamento do HCV. Não há como prescrever KALETRA para estes pacientes em terapia estável com 3:1”

O uso de TARV na Coinfeção HIV/HCV deverá seguir as recomendações do PCDT Adulto HIV [www.aids.gov.br/pcdt](http://www.aids.gov.br/pcdt), que será apresentado em plenária da Conitec em junho de 2017.

- **Uma contribuição solicita melhor orientação quanto ao uso de ribavirina na população pediátrica.**

Contribuição: “Tratamento com ribavirina (15 mg/kg/dia) para crianças de 3 a 18 anos. Como proceder quando a dose é menor que uma cápsula de ribavirina (250 mg), o que o se deve fazer nesses casos? ”





A sugestão foi incluída no texto do PCDT, conforme segue:

O tratamento atual deverá ser realizado para crianças com peso mínimo de 15 kg (1 cápsula de ribavirina de 250 mg) e deverá ser individualizado. O tratamento em crianças menores 3 anos deverá ser devidamente avaliado pelo especialista.

- **Quatro contribuições solicitam maior esclarecimento quanto ao tratamento da hepatite C crônica em pacientes com Insuficiência Renal Crônica e hepatite C por genótipos não-1 (2,3,4 e 5).**

O texto foi reestruturado no PCDT, conforme segue:

Para pacientes com doença renal crônica leve a moderada (depuração de creatinina superior a 30 mL/min), e infectados pelos genótipos 2, 3, 4, 5 ou 6 do HCV, estão indicados os mesmos regimes terapêuticos indicados para os indivíduos com função renal preservada – conforme apresentado no Capítulo 14. Tratamento da Hepatite C crônica (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016).

Para pacientes com depuração creatinina inferior a 30 mL/min infectados pelos genótipos 2, 3, 4, 5 ou 6 do HCV, o tratamento da hepatite C, se indicado, deverá ser realizado através da utilização de PEG-IFN associado a ribavirina (em dose ajustada), quando possível.

- **Uma contribuição para reduzir a frequência de realização do *clearance* de creatinina para pacientes não portadores de doença renal crônica ou cirrose**

A realização do *Clearance* de creatinina com periodicidade de 3 - 6 meses será somente para pacientes portadores de doença renal crônica e cirrose.

- **Uma contribuição para retirar ribavirina como contra-indicação para os pacientes com hemoglobinopatias, considerando a boa tolerância e fisiopatologia específica da anemia nessa população**

Substituição do termo “contra-indicação” por “contra-indicação relativa” ou “a critério médico” nas situações de hemoglobinopatias (talassemia, anemia falciforme, dentre outras).

### **3. CONTRIBUIÇÕES COM QUESTIONAMENTOS OU DÚVIDAS PONTUAIS**

- Paciente transplantado que apresenta recidiva da infecção pelo HCV:

Resposta: De acordo com as recomendações do PCDT, pós-transplante de fígado e de outros órgãos sólidos estão incluídos como indicações de tratamento mesmo na ausência de doença hepática avançada (p. 46-47). Diante do exposto esse caso já está contemplado no PCDT desde 2015.

- Interlocutor solicita a suspensão do ECG para início de tratamento e também da permissão de utilizar a carga viral de até 6 meses para o início do tratamento.



Resposta: O ECG não se encontra na lista de exames obrigatórios no PCDT em análise. Com relação à carga viral, não há a restrição do intervalo de tempo para realização do exame antes do início de tratamento.

- Interlocutor solicita retirar termos específicos tais como: As palavras PORTADOR ou PORTADORES, CIRRÓTICOS, criam estigma e discriminação

Resposta: Será modificado no texto do PCDT.

- Não há referência sobre a apresentação de genótipo misto no protocolo:

Resposta: Será incluído no texto, conforme segue:

Raramente, ensaios de genotipagem podem indicar a presença de uma infecção mista (por exemplo: genótipos 1a e 2 em um único paciente). Os dados de tratamento para genótipos mistos com antivirais de ação direta são escassos, mas a utilização de um regime pangotípico deve ser considerada, combinando drogas para ambos e duração do tempo de tratamento que seja ampla para contemplar a melhor forma de uso dos antivirais (AASLD, 2017 -HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C). <http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection>; Mixed Genotype Hepatitis C Infections and Implications for Treatment , MCNAUGHTON, A. L. et Al. HEPATOLOGY, Vol. 59, No. 3, 2014.

- Interlocutor solicita realizar a genotipagem da mesma época do PCR (3 meses antes do tratamento) já que os pacientes fazem reinfecção com outros genótipos. “Temos paciente não respondedor com ITN Ribavirina genótipo 4 e que retorna para tratar com genótipo 1; obrigatoriedade da ultrassonografia prévia ao tratamento o que não é exigência para coinfectados pois trabalhos recentes falam em reativação de HCC pós-tratamento com DAA.”

Resposta: Não está recomendada a genotipagem para todos os pacientes com prazo máximo de 3 meses antes da terapia. Pacientes que já tenham definido o genótipo anteriormente podem utilizar o exame com mais de 3 meses. Caso o clínico considere necessário solicitar novo exame, por suspeita de infecção pangotípica ou reinfecção, a solicitação de nova genotipagem poderá ser realizada.

#### **4. AVALIAÇÃO DO IMPACTO FINANCEIRO**

A incorporação dos esquemas terapêuticos propostos neste PCDT não gera novo impacto financeiro.

O impacto financeiro referente à extensão do tempo de tratamento do genótipo 3 com cirrose, para 24 semanas já foi analisado e aprovado. (Plenária da CONITEC em 1º de dezembro de 2016; publicado em Portaria Nº18, de 19 de Abril de 2017);

A disponibilidade dos medicamentos a serem oferecidos aos pacientes com hepatite C crônica estará vinculada à maior custo-efetividade para o SUS.



## **DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na 55ª reunião do plenário realizada nos dias 03/05/2017 e 04/05/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, foi assinado o Registro de Deliberação nº 257/2017.



## DECISÃO

### PORTARIA Nº 33, DE 31 DE AGOSTO DE 2017

Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite C e Coinfecções, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite C e Coinfecções, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º 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. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN**



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

**BRASÍLIA**

**2017**

**CLASSIFICAÇÃO CID-10**

**B17.1 – Hepatite viral aguda C**

**B18.2 – Hepatite viral crônica C**

**B18.2 – Hepatite viral crônica C associada a:**

**B18.1 – Hepatite viral crônica B**

**B20-24 – Doença pelo HIV**

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

**C22.0 – Carcinoma de células hepáticas**

**C81 – Doença de Hodgkin**

**C82 – Linfoma não Hodgkin, folicular (nodular)**

**C83 – Linfoma não Hodgkin difuso**

**C84 – Linfomas de células T cutâneas e periféricas**

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

**C90 – Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos**

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

**K72 – Insuficiência hepática não classificada em outra parte**

**K74 – Fibrose e cirrose hepáticas**

**N18 – Insuficiência renal crônica**

**Z94.0 – Rim transplantado**

**Z94.1 – Coração transplantado**

**Z94.2 – Pulmão transplantado**

**Z94.3 – Coração e pulmões transplantados**

**Z94.4 – Fígado transplantado**

**GLOSSÁRIO**

**ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**ALT/TGP – Alanina aminotransferase**

**AST/TGO – Aspartato aminotransferase**

**ARV – Antirretroviral**

**AASLD – Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado**

**APASL – Associação Ásia-Pacífico para o Estudo do Fígado**

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

**CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**

**CRIE – Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais**

**CHC – Carcinoma Hepatocelular**

**CDC – Centro de Controle de Doenças**

**DAA – Antivirais de Ação Direta**

**DIAHV – Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais**

**DCV – Daclatasvir**

**DTG- Dolutegravir**

**DVE – Departamento de Vigilância Epidemiológica**

**EFV – Efavirenz**

**EASL – Associação Europeia para o Estudo do Fígado**

**GAL – Gerenciador de Ambiente Laboratorial**

**HCV – Vírus da hepatite C**

**HBV – Vírus da hepatite B**

**HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana**

**HSH – Homens que fazem Sexo com Homens**

**K – Potássio**

**LPV/R – Loprinavir/Ritonavir**

**LSN – Limite superior da normalidade**

**MS – Ministério da Saúde**

**Na – Sódio**

**NOTIVISA – Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária**

**OMS – Organização Mundial da Saúde**

**OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde**

**PEG-IFN – Alfapeguinterferona**

**PTI – Púrpura trombocitopênica idiopática**

**PVHA – Pessoas vivendo com HIV/aids**

**RBV – Ribavirina**

**RI – Revisão Integrativa**

**RNA – Ácido ribonucleico**

**RVS – Resposta Viroológica Sustentada**

**SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação**

**SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde**

**SC – Subcutâneo (a)**

**SCTIE – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**

**SIM – Simeprevir**

**SOF – Sofosbuvir**

**SUS – Sistema Único de Saúde**

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

**3TC – Lamivudina**

**TARV- Terapia antirretroviral**

**TDF – Tenofovir**

**VO – Via oral**



## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	18
2.	EPIDEMIOLOGIA.....	20
3.	AGENTE ETIOLÓGICO .....	25
4.	HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA .....	27
a.	HEPATITE VIRAL C AGUDA .....	27
i.	<i>Definição de hepatite C aguda</i> .....	28
b.	HEPATITE VIRAL C CRÔNICA .....	29
i.	<i>Definição de hepatite C crônica</i> .....	29
5.	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	31
a.	TESTES RÁPIDOS.....	31
b.	IMUNOENSAIO.....	31
c.	TESTES MOLECULARES: DETECÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS DO HCV (HCV-RNA).....	32
d.	GENOTIPAGEM.....	32
6.	PROPÓSITOS.....	33
7.	METODOLOGIA .....	34
8.	OBJETIVOS DO TRATAMENTO .....	35
9.	ACOMPANHAMENTO CLÍNICO .....	36
10.	EXAMES COMPLEMENTARES.....	38
a.	Exames complementares recomendados a todos os pacientes portadores de hepatite C crônica que devem ser solicitados em primeira consulta e durante o acompanhamento ambulatorial:.....	39
b.	Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes portadores de hepatite C crônica sem cirrose: .....	42
c.	Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes portadores de hepatite C crônica com cirrose:.....	42
d.	Exames recomendados para rastreamento de câncer hepático:.....	42
11.	ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA.....	43
i.	<i>APRI e FIB4</i> .....	43
ii.	<i>Biópsia hepática</i> .....	45
iii.	<i>Elastografia hepática</i> .....	47
12.	IDENTIFICAÇÃO DA CIRROSE DESCOMPENSADA.....	51
13.	SITUAÇÕES CLÍNICAS E INDICAÇÕES DE TRATAMENTO .....	52
a.	INDICAÇÕES AO USO DE DACLATASVIR, SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR E ASSOCIAÇÃO DE VERUPREVIR, RITONAVIR, OMBITASVIR E DASABUVIR (3D).....	52

c.	CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE RIBAVIRINA .....	54
d.	CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE ALFAPEGUINTERFERONA 2A OU 2B * .....	56
14.	TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA .....	57
a.	POSOLOGIA .....	58
i.	<i>Genótipo 1</i> .....	59
ii.	<i>Genótipo 2</i> .....	62
iv.	<i>Genótipo 4</i> .....	63
v.	<i>Genótipos 5 e 6</i> .....	63
b.	MONITORAMENTO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA .....	65
15.	TRATAMENTO DA HEPATITE C AGUDA .....	66
A.	CRITÉRIOS PARA INÍCIO DO TRATAMENTO DA HEPATITE C AGUDA .....	67
B.	MANEJO DA HEPATITE C AGUDA .....	68
16.	SITUAÇÕES ESPECIAIS .....	69
a.	TRANSMISSÃO VERTICAL .....	69
b.	HEPATITE C NA INFÂNCIA .....	71
i.	Prevalência da hepatite C em crianças .....	71
ii.	História natural e quadro clínico .....	71
iii.	Objetivos do tratamento .....	72
iv.	Indicações de tratamento .....	72
v.	Tratamento recomendado .....	73
vi.	Eventos adversos .....	73
vii.	Consultas e controle laboratorial .....	73
c.	COINFECÇÃO HCV/HIV NA INFÂNCIA .....	74
d.	COINFECÇÃO HCV/HIV NA IDADE ADULTA .....	75
e.	COINFECÇÃO HCV/HBV NA IDADE ADULTA .....	77
f.	INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA .....	78
g.	PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS .....	79
17.	EVENTOS ADVERSOS .....	80
a.	MANEJO DA NEUTROPENIA EM PACIENTES EM USO DE ALFAPEGUINTERFERONA .....	81
b.	MANEJO DA PLAQUETOPENIA EM PACIENTES EM USO DE ALFAPEGUINTERFERONA .....	81
18.	ADESÃO AO TRATAMENTO .....	82
a.	Atribuições da equipe multidisciplinar especializada: .....	82
b.	Importantes componentes do tratamento e monitoramento: .....	83

<b>19. RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DO TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO .....</b>	<b>84</b>
<b>b. CRITÉRIOS PARA USO DE ERITROPOETINA.....</b>	<b>71</b>
<b>20. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E SEGURANÇA .....</b>	<b>86</b>
<b>21. FLUXOS DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C E COINFECCÕES .....</b>	<b>76</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>96</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As hepatites virais são uma das maiores causas de transplantes hepáticos no mundo – com destaque para o vírus da hepatite C (HCV). A hepatite C é um agravo que hoje afeta entre 80 e 150 milhões de pessoas em todos os continentes (Arnolfo Petruzzello, Samantha Marigliano, Giovanna Loquercio, Anna Cozzolino, Carmela Cacciapuoti, 2016); (World Health Organization, 2016)

Inicialmente denominada hepatite não A não B, a hepatite C foi elucidada apenas em 1989, com a identificação de seu agente etiológico (Choo, et al., 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 vírus da imunodeficiência humana (HIV) em terapia antirretroviral (TARV), grupo que apresenta importante morbimortalidade para o agravo (Bica, McGovern, Dhar, & Stone, Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection, 2001; Ananthakrishnan, McGinley, Fangman, & Saeian, Hepatitis C/HIV co-infection is associated with higher mortality in hospitalized patients with hepatitis C or HIV, 2010).

A história natural da hepatite C 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 se manifestar apenas em fases mais avançadas da doença (Mandell, Bennett, & Dolin, 2010). Essas características também afetam negativamente o diagnóstico da infecção, contribuindo para os números de portadores assintomáticos em todo o mundo.

A hepatite C apresenta elevada influência na saúde pública global (Lavanchy D. , The global burden of hepatitis C, 2009). A agressão hepatocelular causada pelo HCV pode evoluir para fibrose hepática, cirrose e câncer hepático. Nas fases avançadas, pode ocasionar inclusive o óbito (Mandell, Bennett, & Dolin, 2010). Estima-se que a hepatite C seja responsável por, aproximadamente, 700.000 óbitos anuais em decorrência

de complicações, entre as quais se incluem a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular (CHC) (World Health Organization, 2016).

Em 2015, com o assessoramento da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), o Ministério da Saúde incorporou os antivirais de ação direta (DAA) para o tratamento da hepatite C e publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções (Ministério da Saúde, Brasil, 2015) com as recomendações de tratamento vigentes.

Seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde de atualizar periodicamente os protocolos de tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e diante das novas evidências científicas e da incorporação de outra opção terapêutica no SUS, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV) trabalhou na atualização do PCDT para Hepatite C e Coinfecções, com o apoio decisivo do Comitê Técnico Assessor (CTA).

Resultado desse trabalho, a versão 2017 do *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. Essa nova proposta foi pautada também por uma ampla negociação de preços, a fim de alcançar a sustentabilidade e a ampliar o acesso à assistência no SUS.

Este documento mantém algumas recomendações publicadas previamente, acrescenta novos esquemas de tratamento para adultos e crianças, atualiza as situações clínicas que necessitam de ampliação do tempo de tratamento, inclui novas indicações de tratamento, e agrega o tratamento dos genótipos 5 e 6 do HCV, entre outras atualizações.

## 2. EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus da hepatite C 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).

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, et al., 2012).

O risco para infecção pelo HCV está aumentado, especialmente, nas seguintes 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); que possuem 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 documentada 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).

A tecnologia capaz de diagnosticar essa infecção chegou aos bancos de sangue do país em 1993. Cinco anos antes, em 1988 – como forma de prevenir doenças de transmissão parenteral, para as quais 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 dessas medidas de prevenção, no entanto, muitos portadores assintomáticos do HCV perpetuaram a transmissão do vírus 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 essa janela de oportunidade, a hepatite C infectou gerações e populações específicas de forma desproporcional em todo o mundo (Naveira, et al., 2014; Walsh, Higgs, & Crofts, Recognition of hepatitis C virus coinfection in HIV-positive injecting drug users in Asia, 2007; Sereno, et al., 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, et al., 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, ainda constituem 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 esses 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 de propagação 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 seu 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, s.d.).

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 o 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.

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).

De 1999 a 2015, foram notificados 289.459 casos de hepatite C no Brasil. Do total de casos de hepatite C nesse período, 64,2% foram contabilizados na região Sudeste, 24,2% na região Sul, 5,6% na região Nordeste, 3,2% na região Centro-Oeste e 2,7% na região Norte. A taxa de detecção de casos de hepatite C tem apresentado tendência de aumento ao longo dos anos e por regiões do país. De 2002 a 2009, a região Sudeste apresentou a maior taxa e, a partir de 2010, a região Sul passou a liderar o ranking. Em quase toda a série histórica, a região Nordeste apresentou a menor taxa de detecção. Em 2015, a taxa de detecção da



região Sul foi de 14,1 casos para cada 100 mil habitantes, seguida pelo Sudeste (8,1), Norte (3,5), Centro-Oeste (1,9) e Nordeste (1,2). (Brasil, Ministério da Saúde, 2016)

Entre os casos confirmados de hepatite C, aproximadamente 150.000 casos (58,8%) foram entre homens e 41,2% entre mulheres. Apesar do número de casos entre homens ser superior ao das mulheres, observa-se que essa proporção vem diminuindo ao longo dos anos. A tendência da taxa de detecção segundo sexo mostra aumento em todo o período para ambos os sexos, sendo que a expressiva elevação das taxas e do número de casos no período de 2014 para 2015 se deve ao fato da alteração de critério de confirmação de caso de hepatite C a partir do ano de 2015. (Brasil, Ministério da Saúde, 2016)

A principal forma clínica dos casos de hepatite C notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é de portadores crônicos para todas as faixas etárias. Esse grupo representa aproximadamente 97% dos casos notificados entre indivíduos com 15 anos ou mais. (Brasil, Ministério da Saúde, 2016)

Do total de casos confirmados de hepatite C nos anos de 2007 a 2015, cerca de 120.000 indivíduos, 10% apresentam coinfeção pelo HIV. No entanto, observa-se ao longo desses anos uma redução no percentual de coinfectados, que em 2007 representavam 14,4% e, no entanto, em 2015 o percentual foi de 9,0%. (Brasil, Ministério da Saúde, 2016). Entre as regiões com maior proporção de coinfectados com HIV está o Sul, onde 13,6% do total de casos são de coinfectados. O ranking das capitais com as maiores taxas de detecção no ano de 2015 mostra que existem sete capitais com taxa superior à média nacional de 13,3 por 100.000 habitantes (Tabela 25). São elas: Porto Alegre - RS (107,4 casos por 100 mil habitantes), com a maior taxa dentre as capitais, seguida de Porto Velho - RO (75,4), Florianópolis - SC (41,3), Curitiba - PR (36,3), Rio Branco - AC (35,1), São Paulo - SP (30,5) e Boa Vista - RR (15,6). Natal - RN possui 2,3 casos para cada 100 mil habitantes, registrando a menor taxa entre as capitais. (Brasil, Ministério da Saúde, 2016)

Do ano 2000 até 2014, foram identificados 42.383 óbitos associados à hepatite C. Dentre eles, 54,4% tiveram a hepatite C como causa básica, sendo 57,0% registrados no Sudeste, 23,6% no Sul, 10,6% no Nordeste, 4,5% no Norte e 4,2% no Centro-Oeste. (Brasil, Ministério da Saúde, 2016)

*Diante do exposto, ressalta-se que o conjunto dos estudos epidemiológicos e dos 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 a influência da doença na população.*

### 3. AGENTE ETIOLÓGICO

O HCV é um vírus da família *Flaviviridae*. Em 1993, a análise filogenética das sequências parciais de HCV recuperadas de um grande número de isolados em todo o mundo demonstraram que o vírus podia ser classificado em seis principais genótipos com subtipos importantes. (Bukh J, Purcell RH, Miller RH., 1993)

Esses seis grandes grupos genéticos são numerados com algarismos arábicos na ordem de sua descoberta, e possuem divergência de 31% a 33% em sua sequência nucleotídica. As cepas mais relacionadas dentro de cada genótipo (similaridade da sequência de nucleotídeos entre 75% e 80%) são denominados subtipos e são indicadas por letras (SIMMONDS P. et al., 1993a) (SIMMONDS P, 1995) (SIMMONDS P. et al., 2005). Todos os genótipos, apresentam um complexo de variantes genéticas com diferenças na sequência de nucleotídeos de 1,0% a 9,2%. Essas variantes são resultado do acúmulo de mutações durante a replicação viral. A alta taxa de mutação do HCV tem sido atribuída a erros no processo de replicação do ácido ribonucléico (RNA) pela RNA polimerase do vírus (BUKH J., MILLER R.H., PURCELL R.H. , 1995.) (FORNS X., PURCELL R. H., BUKH J., 1999).

A distribuição dos vários genótipos e subtipos do HCV apresenta significativa variação geográfica. Os genótipos 1, 2 e 3 são predominantemente encontrados na Europa, no Japão e nos Estados Unidos; o genótipo 4 é encontrado principalmente no Egito e no Zaire; o 5 na África do Sul e o 6 na Ásia (MCOMISH F. et al., 1994) (NGUYEN M.H., KEEFE E.B., 2005) (MELLOR J. et al, 1995) (NAINAN O.V. et al. , 2006)

Em 2013, foi atualizada a classificação do HCV descrita em 2005 (Simmonds P1, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A., 2005). A revisão incorporou informações de sequência adicionais derivadas das sequências genômicas completas do HCV disponíveis em bases de dados públicas em maio de 2013. Essa análise resolveu conflitos de nomenclatura entre as designações genotípicas e definiu critérios para a classificação do HCV em 7 genótipos e 67 Subtipos (Donald B. Smith, Jens Bukh, Carla Kuiken,A. Scott Muerhoff,Charles M. Rice, Jack T.

Stapleton, and Peter Simmonds, 2014). Esses subtipos estão evidenciados em várias partes do mundo e alguns pertencem a grupos populacionais específicos. São classificados em: 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a, 4a, 4d, 5a e 6a (Simmonds, 2013). O alto nível de heterogeneidade genética do genoma do HCV tem grandes implicações para o diagnóstico, tratamento e estudos para desenvolvimento de uma vacina eficaz no futuro.

## 4. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

### a. 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 menor parte 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, et al., 2001; Villano, Vlahov, Nelson, Cohn, & Thomas, 1999).

Os sintomas de infecção aguda podem começar entre seis e 20 semanas após a exposição ao HCV. O início dos sintomas precede a soroconversão – que raramente ocorre em período superior a seis meses. Os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) começam a aumentar entre duas e oito semanas após a exposição, indicando 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 duas 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).

A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 25% a 50% dos casos.

Alguns fatores do hospedeiro estão associados à eliminação viral espontânea: idade abaixo de 40 anos; sexo feminino; aparecimento de icterícia; e fatores genéticos como polimorfismo CC da interleucina-28B (IL28B) (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016); (The European Association for the Study of the Liver, 2016); (Organization, 2016).

A fase aguda da hepatite C pode durar até seis meses, mas sua resolução costuma acontecer até a 12ª semana. Essa fase caracteriza-se pela elevação das aminotransferases séricas, principalmente ALT, e também pode envolver 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).

#### ***i. Definição de hepatite C aguda***

- Soroconversão recente (há menos de seis meses) e documentada do Anti-HCV (Anti-HCV não reagente no início dos sintomas ou no momento da exposição, com conversão 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.

## **b. 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).

### ***i. Definição de hepatite C crônica***

- Anti-HCV reagente por mais de seis meses;

**E**

- Confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável;

**E/OU**

- Presença de sinais biológicos ou histológicos de hepatite crônica (The European Association for the Study of the Liver, 2016)

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 (Charlton M. , 2001).

Vários fatores parecem influenciar fortemente a progressão da fibrose: idade superior a 40 anos no momento da infecção; sexo masculino; etilismo; coinfecção com o vírus da hepatite B (HBV) e/ou HIV; imunossupressão; esteatose hepática; resistência à insulina; 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). Além disso, a hepatite C 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 ao óbito geralmente decorre de complicações da hepatopatia crônica, como insuficiência hepatocelular, ou referentes ao desenvolvimento de hipertensão portal – varizes gastresofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática –, além de trombocitopenia e desenvolvimento de 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. Essa 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 do agravo (Brasil. Governo Federal. Ministério da Saúde. DST, AIDS, Hepatites Virais, n.d.; Naveira, et al., 2014; Lavanchy D. , Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world, 2008; Lavanchy D. , The global burden of hepatitis C, 2009).



## 5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

### 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 desses 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).

Recomenda-se que as campanhas com a realização de testes rápidos sejam realizadas em parceria com as Secretarias de Saúde no intuito de determinar o fluxo para que os casos reagentes sejam encaminhados à confirmação do diagnóstico.

### b. IMUNOENSAIO

São exames sorológicos para a detecção de anticorpos Anti-HCV (Scheueur, Classification of chronic hepatitis: a need for reassessment, 1991). A presença de Anti-HCV apenas sugere contato prévio com o HCV. Esse é o exame tradicionalmente utilizado, o qual, entretanto, 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 a 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 a confirmação diagnóstica.

#### **Indica-se o HCV-RNA quantitativo nas seguintes situações:**

- Confirmação do diagnóstico de hepatite C;
- Caracterização da transmissão vertical;
- Em caso de acidentes com materiais biológicos;
- Quantificação o HCV-RNA com propósito de avaliar o tratamento.

### 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).

*Este protocolo recomenda a realização do teste de genotipagem, para os casos com indicação de tratamento.*

## 6. PROPÓSITOS

São propósitos deste PCDT:

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

## 7. METODOLOGIA

Para a atualização do *PCDT para Hepatite C e Coinfecções*, foi desenvolvida a revisão dos protocolos internacionais (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016); (The European Association for the Study of the Liver, 2016); ( World Health Organization, 2016), e a revisão integrativa (RI) da literatura, de modo a incluir todas as mais recentes evidências científicas e recomendações internacionais sobre o tema.

Este documento incorpora os resultados divulgados em duas publicações prévias: *Relatório de Recomendação Veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV* e *Parecer Técnico Científico referente à Ampliação do Tempo de Tratamento HCV – Genótipo 3 com Cirrose, para 24 semanas*.

O método de RI possibilita a síntese do conhecimento e a incorporação dos resultados de estudos na prática. Considerando a diversidade de informações produzidas na área da saúde e as constantes atualizações, torna-se imprescindível adotar um método para subsidiar a avaliação crítica dos resultados das pesquisas, permitindo que seus achados sejam utilizados pelos profissionais de saúde de acordo com as evidências científicas mais recentes.

A RI permite delineamentos distintos e variados na definição da amostra e possibilita a inclusão de estudos experimentais e não experimentais. Além disso, utiliza literatura empírica e teórica, incorpora definições de conceitos, revisa teorias e evidências, assim como analisa possíveis problemas metodológicos. Possibilita, também, a inclusão de pesquisas qualitativas e quantitativas, proporcionando maior compreensão sobre o tema estudado.

Para a elaboração dessa RI foram percorridas seis etapas distintas, conforme proposto pelos autores Beyea SC & Nicoll (Beyea SC, Nicoll LH, 1998) e descritos por Mendes, Silveira, Galvão (2008); ( Mendes, KDS et al, 2008) definição da questão norteadora; critérios de inclusão; critérios de exclusão; definição dos locais de busca; escolha dos descritores; coleta de dados.

## 8. OBJETIVOS DO TRATAMENTO

O objetivo principal do tratamento é a erradicação do vírus. Espera-se, assim, aumentar a expectativa e a qualidade de vida do paciente, 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.

*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. Essa 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 ou 24 semanas (em esquemas sem alfapeguinterferona) após o tratamento

*Nos pacientes com cirrose hepática instalada, a erradicação do HCV não exclui o risco de hepatocarcinoma ou descompensação clínica* (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016)\_(The European Association for the Study of the Liver, 2016)

## 9. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

A hepatite C é uma doença que exige atenção 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, et al., 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 de referência. O mesmo cuidado deve ser dispensado ao preenchimento das fichas utilizadas na notificação do agravo e na 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 (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016); (The European Association for the Study of the Liver, 2016); ( World Health Organization, 2016)

Devido às características fisiopatológicas da infecção crônica pelo HCV, é preciso que as consultas sejam realizadas, no mínimo, duas vezes ao ano. Essa 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, 2016); (The European Association for the Study of the Liver, 2016)

O paciente também deve receber insumos e orientações para praticar sexo seguro e evitar a ingestão de álcool (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016); (The European Association for the Study of the Liver, 2016)

Recomenda-se que os serviços estimulem a adesão do paciente ao tratamento, com o envolvimento de todos os profissionais.

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

## 10. EXAMES COMPLEMENTARES

A abordagem laboratorial inicial e de rotina do paciente portador da hepatite C crônica possui diversas finalidades:

- Definir o momento de início do tratamento;
- Estabelecer o esquema terapêutico recomendado;
- Avaliar a qualidade da resposta obtida com a terapêutica;
- Auxiliar no rastreamento de câncer.

A fim de facilitar o monitoramento do paciente portador de hepatite C crônica e auxiliar no melhor uso dos recursos técnicos e financeiros, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV/SVS/MS), com o apoio do CTA, elaborou a relação de exames complementares indicados. Contudo, salienta-se que exames adicionais ou modificações na rotina de exames poderão ocorrer conforme a presença de comorbidades e a introdução – ou não – de tratamento antiviral.

*As consultas devem ser realizadas no mínimo a cada seis meses, considerando o estado clínico do paciente, o tratamento em curso e a gravidade da doença.*



- a. 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 indicar a imunização e detectar possíveis coinfeções
Anti-HIV	Rastreamento
β-HCG	A ser realizado quando o tratamento for indicado, ANTES da indicação desse tratamento
Endoscopia digestiva alta	A cada 6-12 meses, conforme diagnóstico de cirrose
Ultrassonografia de abdome**	A cada 6 meses em cirróticos
Biópsia hepática***	A cada 3-5 anos
Elastografia hepática****	Individualizar
Hemograma	A cada 3-6 meses
Coagulograma	
Na (sódio) /K (potássio) /ureia/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 após o tratamento, conforme a modalidade escolhida

Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides) e ferritina	A cada 12 meses
--	-----------------

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

\* 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 se demonstre suscetível para hepatite B (Anti-HBs não reagente), também deverá ser imunizado para esse agravo. As vacinas para hepatite A e para hepatite B estão disponíveis nas salas de vacina do SUS e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) (Ministério da Saúde, 2014).

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

\*\*\* A biópsia hepática 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 são úteis para identificar o estágio de fibrose avançada (F3 e F4), porém, podem ser alterados na presença de intensa atividade inflamatória. Os resultados, portanto, devem ser avaliados com atenção. Os métodos não invasivos recomendados neste PCDT – a elastografia hepática e os escores APRI e FIB4 – são metodologias são validadas e recomendadas pela OMS desde abril de 2014 (World Health Organization, 2014).



**b. Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes portadores de hepatite C crônica sem cirrose:**

Hemograma	A cada 6 meses
Coagulograma	
Na (sódio) /K (potássio) /ureia/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	

**c. Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes portadores de hepatite C crônica com cirrose:**

Hemograma	A cada 3-4 meses
Coagulograma	
Na (sódio) /K (potássio) /ureia/creatinina	
AST/TGO (aspartato aminotransferase)	
ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase alcalina/gama glutamil transferase/bilirrubina total e frações	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	

**d. Exames recomendados para rastreamento de câncer hepático:**

Ultrassonografia de abdome total	A cada 6 meses
Alfafetoproteína	

## 11. ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA

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. Este PCDT utiliza todos os exames disponíveis no SUS e na saúde suplementar de forma a facilitar o acesso ao tratamento.

O estadiamento da doença hepática e a definição da presença de doença hepática avançada poderão ser realizados por meio da utilização dos escores APRI e FIB4, da biópsia hepática ou da elastografia hepática.

(Chindamo MC, Nunes-Pannain VL, Araújo-Neto J, Moraes-Coelho , Luiz , Villela-Nogueira , Perez RM., 2015 ), o exame padrão-ouro para a definição do grau de acometimento hepático.

### *i. 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 DIAHV/SVS/MS recomenda os escores de APRI e FIB4 como alternativas para a identificação de fibrose avançada.

Esses métodos são realizados por meio do cálculo matemático simples, utilizando os índices apresentados em exames laboratoriais realizados rotineiramente no acompanhamento do paciente portador de hepatite C crônica ( World Health Organization, 2016). Os escores devem ser calculados, rotineiramente, a cada 6 meses, nas consultas.

Os índices APRI e FIB4 podem ser empregados tanto para identificar a fibrose avançada e a cirrose quanto para definir o esquema terapêutico. As duas avaliações – fibrose avançada e fibrose ausente ou

inicial – são realizadas por meio de pontos de corte preestabelecidos. Os métodos estão amplamente validados e recomendados pela OMS no *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*, publicado em abril de 2016 (World Health Organization, 2014).

APRI e FIB4 são escores de biomarcadores que apresentam boa especificidade, porém, baixa sensibilidade. Caso o paciente não seja classificado como F3 ou F4 por esses métodos, recomenda-se a realização de métodos complementares, como biópsia hepática ou elastografia hepática, no sentido de melhor esclarecer o estadiamento da doença hepática.

- Para calcular o APRI:

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

- Para calcular o FIB4:

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

Recomenda-se que o escore APRI seja empregado, PREFERENCIALMENTE, em casos de monoinfecção pelo HCV. Coinfecções podem afetar o resultado do exame, superestimando o grau de envolvimento hepático.

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

Quadro 1. Detecção de cirrose e fibrose moderada conforme valores de alto e baixo corte de APRI e FIB4

METAVIR	APRI (baixo corte)	APRI (alto corte)	FIB4 (baixo corte)	FIB4 (alto corte)
METAVIR F2 (Fibrose moderada)	0,5	1,5	1,45	3,25
METAVIR F4 (Cirrose)	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≥F3.

## ii. **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 com a hepatite viral crônica – como a doença gordurosa, que influencia de maneira significativa a evolução dos casos e o manejo dos pacientes. Entretanto, a biópsia hepática é um procedimento invasivo, que requer 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 ao cirurgião realizar coleta de material em cunha profunda e evitar a região subcápsular. A biópsia também pode ser realizada por via transjugular (Maciel, et al., 2000; Behrens & Ferral, 2012), mas a realização desse procedimento está restrita aos centros de alta complexidade, mediante a contra-indicação dos métodos anteriormente citados.

Quando disponível, a principal limitação da biópsia é o erro de amostragem – muitas vezes relacionado ao tamanho exíguo do fragmento e ao local do qual foi coletado. A biópsia ideal deve ser cilíndrica, não fragmentada, contendo 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, de forma geral, 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 houver 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.

Os resultados da biópsia hepática devem ser verificados pelos escores de fibrose avançada. Há diversos sistemas para classificar a gradação e o estadiamento das hepatites crônicas. A correspondência aproximada de outras classificações anatomopatológicas ao METAVIR é apresentada nos quadros a seguir:

Quadro 2. Alteração arquitetural (fibrose)

SBP, 2000

ISHAK, 1995

METAVIR, 1994



<b>0</b>	0	0
<b>1</b>	1 ou 2	1
<b>2</b>	3	2
<b>3</b>	4 ou 5	3
<b>4</b>	6	4

Quadro 3. Atividade inflamatória (A)

	SBP, 2000 e ISHAK, 1995	METAVIR
<b>0 ou 1</b>	0	0
<b>0 ou 1</b>	1 ou 2	1
<b>2</b>	0 – 1	1
<b>2</b>	2	2
<b>2</b>	3 – 4	3
<b>3</b>	0 – 2	2
<b>3</b>	3 – 4	3
<b>4</b>	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 ou elastografia hepática que indique METAVIR F2 há mais de três anos.

### **iii. Elastografia hepática**

Realizado por meio de diferentes métodos, esse procedimento não invasivo permite a estratificação dos estágios de fibrose hepática (Lupsor, Stefanescu, Feier, & Badea, 2012; Morikawa & Hiroyasu, 2012). Uma das principais vantagens é a possibilidade de avaliação de uma área maior do que a avaliada por fragmento de biópsia hepática. Outra vantagem – mediante o adequado treinamento do operador – é a obtenção de resultados que reproduzem a real situação do parênquima.

As principais limitações são a especificidade da tecnologia; o inadequado treinamento do profissional de saúde que realiza o exame; o custo; a necessidade de atualização e manutenção de equipamentos; e a potencial interferência em situações que aumentam a rigidez hepática, independentemente de fibrose e de atividade necroinflamatória (ALT>5x o limite superior da normalidade – LSN), colestase, esteatose 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>30kg/m<sup>2</sup>), com falhas em aproximadamente 20% dos casos (Wong, 2013).

A elastografia não está validada para pacientes portadores de comorbidades que apresentam alterações do parênquima ou da função hepática, como esquistossomose ou leishmaniose.

Os valores relativos aos diferentes estágios da fibrose hepática, obtidos a partir da realização da elastografia, dependem do método empregado e do aparelho utilizado. Diferentes métodos têm sido desenvolvidos nos últimos anos, que possibilitam avaliar a fibrose hepática, por meio da elastografia baseada em ultrassom ou elastografia baseada em ressonância magnética.

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

Recomenda-se o tratamento para os pacientes com resultado de elastografia hepática correspondente aos seguintes estágios de fibrose hepática:

- METAVIR $\geq$ F3 – como *Onda Transitória* (FibroScan, Echosens, Paris, França)  $\geq$ 9,5kPa e *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI-Siemens)  $\geq$  1,55 m/s. (This Month in Radiology, 2015); (M. Friedrich-Rust, 2012)
- METAVIR $\geq$ F2 há mais de 3 anos.

Os pontos de corte da elastografia para avaliação do grau de fibrose hepática são apresentados nos quadros 4 e 5 segundo modalidade de imagem.

**Quadro 4. Elastografia baseada em Ultrassonografia**

<b>Estágio Fibrose Hepática</b>	<b>Philips (m/seg)</b>	<b>SuperSonic Imagine (m/seg)</b>	<b>Toshiba (m/seg)</b>	<b>GE (m/seg)</b>	<b>ET KPa</b>	<b>Siemens (m/seg)</b>
<b>Fibrose <math>\geq 2</math></b>	<b>1,22</b>	<b>1,5</b>	<b>NA</b>	<b>1,66</b>	<b>7,2</b>	<b>1,34</b>
<b>Fibrose <math>\geq 3</math></b>	<b>1,49</b>	<b>1,7</b>	<b>NA</b>	<b>1,77</b>	<b>9,5</b>	<b>1,55</b>
<b>Fibrose <math>\geq 4</math></b>	<b>2,21</b>	<b>1,9</b>	<b>2,23</b>	<b>1,99</b>	<b>14,5</b>	<b>1,8</b>

(This Month in Radiology, 2015); (M. Friedrich-Rust, 2012)

**Quadro 5. Elastografia Baseada em Ressonância Magnética**

<b>Estágio Fibrose Hepática</b>	<b>GE KPa</b>	<b>Siemens KPa</b>	<b>Philips KPa</b>
<b>Fibrose <math>\geq 2</math></b>	<b>3,5</b>	<b>3,5</b>	<b>3,5</b>
<b>Fibrose <math>\geq 3</math></b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>
<b>Fibrose <math>\geq 4</math></b>	<b>5,0</b>	<b>5,0</b>	<b>5,0</b>

(This Month in Radiology, 2015)

O procedimento de elastografia hepática foi incorporado no SUS por meio da Portaria nº 47, de 29 de setembro de 2015.

## 12. 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.

Quadro 6. 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

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.

### 13. SITUAÇÕES CLÍNICAS E INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

#### a. INDICAÇÕES AO USO DE DACLATASVIR, SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR E ASSOCIAÇÃO DE VERUPREVIR, RITONAVIR, OMBITASVIR E DASABUVIR (3D)

A terapia da hepatite C crônica está indicada, prioritariamente, para pacientes não tratados previamente com daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir e associação dos fármacos ombitasvir hidratado, veruprevir di-hidratado/ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado (3D) e que apresentem os seguintes resultados de exames:

- METAVIR F3 ou F4 (fibrose hepática avançada) ou evidências clínicas de cirrose (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática compatíveis com cirrose). (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016).
- Biópsia hepática ou elastografia hepática com resultado METAVIR F2 presente há mais de três anos.

Na ausência de doença hepática avançada, o tratamento da hepatite C está indicado para os pacientes com **diagnóstico de hepatite C crônica** incluídos nas situações abaixo:

- Coinfecção com o HIV;
- Coinfecção com HBV;
- Manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa;
- Crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (glomerulonefrite, vasculites, envolvimento de olhos, pulmão e sistema nervoso periférico e central);
- Poliarterite nodosa;

- 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;
- Hepatite auto-imune;
- Hemofilia e outras coagulopatias hereditárias;
- Hemoglobinopatias e anemias hemolíticas.

Os pacientes que não se enquadram nas situações apresentadas devem ser monitorados periodicamente até que se configure uma indicação de terapia.

Pacientes coinfectados HIV/HCV genótipo 1 só serão elegíveis ao tratamento com a associação dos fármacos ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir (3D), quando apresentarem DOENÇA RENAL AVANÇADA (depuração de creatinina inferior ou igual a 30 mL/min) e tiverem seu esquema ARV ajustado a fim de se evitarem interações medicamentosas indesejadas

**b. CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE DACLATASVIR, SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR E ASSOCIAÇÃO DE VERUPREVIR, RITONAVIR, OMBITASVIR E DASABUVIR (3D)**

É CONTRA-INDICADA a utilização concomitante da amiodarona em esquemas terapêuticos que incluam os seguintes medicamentos: sofosbuvir, daclatasvir e a associação dos fármacos ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir (3D).

A utilização de esquemas terapêuticos que incluam simeprevir ou a associação dos fármacos ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir (3D) são contra-indicados em pacientes com cirrose Child B ou C.

Sempre que qualquer tratamento for indicado deve-se consultar as possíveis interações medicamentosas que podem resultar em contraindicações.

**c. CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE RIBAVIRINA**

- Alergia (hipersensibilidade à ribavirina ou qualquer dos seus componentes);
- Gravidez – o tratamento só deve ser iniciado imediatamente após a obtenção do resultado negativo do teste de gravidez. A gravidez deverá ser evitada por até 6 meses após o término do tratamento, pois o medicamento tem ação teratogênica;
- Durante a amamentação;
- História prévia de insuficiência cardíaca grave, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos 6 meses anteriores (a critério médico);
- Disfunção hepática grave ou cirrose descompensada (a critério médico);
- Hemoglobinopatias (talassemia, anemia falciforme, dentre outras);
- Hemoglobina < 8,5 g/dL.





**d. CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE ALFAPEGUINTERFERONA 2A OU 2B \***

- 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.

*\* As contraindicações acima deverão ser avaliadas individualmente, ficando a critério médico a decisão sobre a utilização ou não de terapia que contenha alfapeguinterferona.*

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

*Recomenda-se a adoção de 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 em até 24 semanas após a conclusão do tratamento para ambos os sexos.*

## 14. TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

O arsenal terapêutico do SUS para o tratamento da hepatite C crônica dispõe dos seguintes fármacos: daclatasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A); simeprevir (inibidor de protease); e sofosbuvir (análogo nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV). Também está disponível no SUS a associação dos fármacos ombitasvir (inibidor de NS5A), dasabuvir (inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B), veruprevir (inibidor de protease NS3/4A) e ritonavir (potencializador farmacocinético).

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

As atuais opções terapêuticas apresentam, como vantagens, a facilidade posológica; o tratamento por menor período de tempo e com menos efeitos adversos; a menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento; e melhores resultados do que as modalidades de tratamento anteriormente indicadas (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016) (The European Association for the Study of the Liver, 2016).

Os medicamentos vigentes também permitem que o tratamento de pacientes coinfectados com o HIV seja realizado de forma análoga ao de monoinfectados pelo HCV, e que pacientes em etapa de pré ou pós-transplante sejam atendidos de forma adequada, de modo a proporcionar melhoria na qualidade e na expectativa de vida (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016) (The European Association for the Study of the Liver, 2016).

**a. POSOLOGIA**

- Alfapeguinterferona 2a 40 KDa – 180 mcg/semana via subcutânea (SC)
- Alfapeguinterferona 2b 12 KDa – 1,5mcg/kg/semana via SC
- Daclatasvir comprimidos de 30mg – 30mg/dia via oral (VO)
- Daclatasvir comprimidos de 60mg – 60mg/dia VO
- Simeprevir comprimidos de 150mg – 150mg/dia VO
- Sofosbuvir comprimidos de 400mg – 400mg/dia VO
- Ribavirina comprimidos de 250mg – 11mg/kg/dia ou 1g (<75kg) e 1,25g (>75 kg) VO
- Veruprevir 75 mg / ritonavir 50 mg / ombitasvir 12,5 mg – 2 comprimidos uma vez ao dia (pela manhã) + 1 comprimido de dasabuvir 250 mg – duas vezes ao dia (manhã e noite).

*A utilização de ribavirina poderá ser particularmente benéfica para os pacientes preditores de má resposta ao tratamento.*

*De forma geral, o sofosbuvir, o simeprevir e o daclatasvir e o esquema 3D são bem tolerados. Para maiores informações, consulte-se 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](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)*

**i. Genótipo 1**

Para os pacientes portadores de **genótipos 1a e 1b** do HCV, recomendam-se os regimes terapêuticos apresentados nos quadros 7 e 8.

Os esquemas de tratamento são definidos com base no subgenótipo, na presença ou não da coinfeção com HIV, na prévia experimentação com DAA e no estágio de fibrose avançada.

**Quadro 7. Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1a**

<b>Genótipo 1a</b>	<b>Regime terapêutico</b>	<b>Tempo</b>
Monoinfecção HCV sem cirrose	<i>Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina</i>	12 semanas
	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	
	<i>Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir com ribavirina</i>	
Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	<i>Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina</i>	12 semanas
	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfeção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfeção HCV/HIV ou experimentado com telaprevir/boceprevir com cirrose ou Child-Pugh B e C	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	24 semanas

(American Association for the Study of Liver Diseases, 2016) (The European Association for the Study of the Liver, 2016).

<b>Genótipo 1b</b>	<b>Regime terapêutico</b>	<b>Tempo</b>
Monoinfecção HCV com ou sem cirrose Child-Pugh A	<i>Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>
	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	
	<i>Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir +/- ribavirina</i>	
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir com cirrose ou Child-Pugh B e C	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	<i>24 semanas</i>

**Quadro 8. Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1b**

(American Association for the Study of Liver Diseases, 2016) (The European Association for the Study of the Liver, 2016).

- Pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 coinfectados com HIV:
  - O principal regime terapêutico é composto por sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina durante 12 semanas (sem cirrose) ou 24 semanas (com cirrose).
  - Na presença de insuficiência renal, indica-se o tratamento com a associação dos fármacos ombitasvir, veruprevir/ritonavir e dasabuvir (3D)
  
- Pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1, com cirrose, Child B e C:
  - O único esquema recomendado é composto por sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina durante 24 semanas.

**NOTAS:**

- A recomendação do uso preferencial de daclatasvir para os pacientes coinfetados com HIV se justifica pela menor probabilidade de interações medicamentosas com antirretrovirais, quando comparado ao simeprevir ou à associação 3D.
- A recomendação do uso preferencial do esquema terapêutico composto por sofosbuvir e daclatasvir para os pacientes que utilizaram telaprevir/boceprevir se justifica pela probabilidade de resistência cruzada com os inibidores de protease.
- O ajuste posológico de daclatasvir – 30 mg/dia ou 90 mg/dia – para os pacientes coinfetados HCV/HIV é indicado para que não seja necessário alterar a TARV em uso, segundo apresentado no tópico “Coinfecção pelo HIV” (Capítulo 17. Situações Especiais)
- A recomendação do uso preferencial do esquema terapêutico composto por sofosbuvir associado a simeprevir ou daclatasvir para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1a com cirrose se justifica pelo princípio de custo-efetividade. (Ministério da Saúde, Brasil - Relatório de Recomendação, 2016).
- A recomendação do uso preferencial do esquema terapêutico composto por sofosbuvir e daclatasvir em pacientes portadores de hepatite C crônica com cirrose, Child B e C, está definida considerando-se o maior risco de descompensação hepática ao utilizar esquemas medicamentosos que incluem inibidores de protease, tais como simeprevir ou veruprevir.

### ii. Genótipo 2

Para os pacientes portadores do **genótipo 2** do HCV, recomendam-se os regimes terapêuticos apresentados no quadro 9.

Os esquemas de tratamento são definidos segundo presença ou não de intolerância à ribavirina e de acordo com o grau de fibrose avançada.

**Quadro 9. Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 2**

Genótipo 2	Regime terapêutico	Tempo
Tolerante à ribavirina sem cirrose	<i>Sofosbuvir + ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>
Intolerante à ribavirina sem cirrose	<i>Sofosbuvir + daclatasvir</i>	<i>12 semanas</i>
Com cirrose	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>

(Jacobson, et al., 2014); (Zeuzem, et al., 2014); (The European Association for the Study of the Liver, 2016)

### iii. Genótipo 3

Para os pacientes portadores do **genótipo 3** do HCV, recomendam-se os regimes terapêuticos apresentados no quadro 10.

Os esquemas de tratamento são definidos segundo presença ou não de intolerância à alfapeguinterferona e ribavirina, bem como de acordo com o grau de fibrose avançada.

**Quadro 10. Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 3**

Genótipo 3	Regime terapêutico	Tempo
Com ou sem cirrose Child A	<i>Sofosbuvir + alfapeguinterferona</i>	<i>12 semanas</i>
PEG-IFN contra-indicado sem cirrose	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>
PEG-IFN contra-indicado com cirrose	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	<i>24 semanas</i>

1. (David R. Nelson, 2015); 2. (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016); 3. (The European Association for the Study of the Liver, 2016) 4. (Foster GR & Group., 2015).



#### iv. Genótipo 4

Para os pacientes portadores do **genótipo 4** do HCV, recomendam-se os regimes terapêuticos apresentados no quadro 11.

Os esquemas de tratamento são definidos segundo presença ou ausência da coinfeção pelo HIV, grau de fibrose avançada e custo do tratamento.

**Quadro 11. Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 4**

Genótipo 4	Regime terapêutico	Tempo
Sem cirrose ou com cirrose Child A	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	12 semanas
	<i>Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina</i>	
Cirrose Child B e C	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	24 semanas

1. (The European Association for the Study of the Liver, 2016)

2. (M. Buti, 2016)

#### v. Genótipos 5 e 6

Para os pacientes portadores dos **genótipos 5 ou 6** do HCV, recomendam-se os regimes terapêuticos apresentados no quadro 12.

Os esquemas de tratamento são definidos segundo grau de fibrose avançada.

**Quadro 12. Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipos**

5/6

Genótipos 5 e 6	Regime terapêutico	Tempo
Sem cirrose <b>ou</b> Cirrose Child A	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	12 semanas
Cirrose Child B e C	<i>Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina</i>	24 semanas

(The European Association for the Study of the Liver, 2016)

**NOTAS:**

- O acréscimo de ribavirina (quando seu uso for opcional) aos diferentes esquemas terapêuticos poderá ser realizado para qualquer paciente, sendo particularmente recomendado aos pacientes experimentados ou portadores de cirrose hepática, a fim de aumentar a taxa de RVS.
- A posologia recomendada para esse antiviral é de 11mg/kg/dia. Pode-se utilizar, como regra, a administração de 1 g para pacientes com peso inferior a 75kg e 1,25g para pacientes com peso superior a 75kg.

## **b. MONITORAMENTO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA**

Recomenda-se a realização do HCV-RNA para confirmar o diagnóstico de hepatite C crônica imediatamente antes de instituído o tratamento, ao final da 12ª semana após o término do tratamento ou na 24ª semana após o término do tratamento para avaliar a eficácia terapêutica. (The European Association for the Study of the Liver, 2016); (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016).

- A mensuração do HCV-RNA deve ser realizada por metodologia de PCR em Tempo Real com limite de detecção <12 UI/mL.

**Ressalta-se que a hepatite C (aguda ou crônica) não confere imunidade protetora após a primeira infecção, havendo o risco de reinfecção. Mesmo após a eliminação espontânea do HCV na fase aguda ou após a RVS, o paciente permanece sujeito à reinfecção caso mantenha a exposição aos fatores relacionados à infecção.**

**As populações mais vulneráveis à reinfecção são: homens que fazem sexo com homens (HSH); pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA); pessoas que usam drogas; entre outros. Nessas circunstâncias, são fundamentais o contínuo acompanhamento e o aconselhamento sobre a prevenção de reinfecções, além do monitoramento, pelo menos anual, do HCV-RNA. (Midgard H. et al., 2016)**

## 15. TRATAMENTO DA HEPATITE C AGUDA

O tratamento na fase aguda da infecção pelo HCV tem como finalidade reduzir o risco de progressão para hepatite crônica e diminuir a taxa transmissão desse vírus na população (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 a uma menor RVS. Quando a infecção é tratada precocemente, as taxas de RVS alcançam valores superiores a 80% e, em algumas situações, próximos de 98% (Tsai, et al., 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 eliminação viral espontânea é maior. A eliminação viral espontânea ocorre mais frequentemente nas primeiras 12 semanas após o início da infecção (Hofer, et al., 2003).

O tratamento sempre deve ser considerado nos casos de hepatite C aguda, sendo necessário um esforço contínuo para diagnosticá-la o mais precocemente possível. Em determinados grupos populacionais com maior vulnerabilidade à aquisição da infecção aguda pelo HCV, particularmente, homens que fazem sexo com homens e pacientes coinfectados pelo HIV, recomenda-se a avaliação periódica (no mínimo anual) para o diagnóstico precoce da hepatite C (EACS Guidelines, 2016)

Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos para o tratamento da hepatite C aguda (Poynard, et al., 2002). Independentemente do esquema utilizado, verificam-se elevadas taxas de RVS (Almeida, 2010) (Jürgen K. Rockstroh; Sanjay Bhagani; Robert H. Hyland; Chohee Yun; Wei Zhang; Diana M. Brainard; John G. McHutchison; Patrick Ingiliz; Thomas Lutz; Mark Nelson, 2016) (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016); (The European Association for the Study of the Liver, 2016).

## A. CRITÉRIOS PARA INÍCIO DO TRATAMENTO DA HEPATITE C AGUDA

- **Pacientes sintomáticos:** recomenda-se aguardar 12 semanas após o início dos sintomas; caso não haja eliminação viral espontânea (HCV-RNA negativo), indica-se o tratamento.
- **Pacientes assintomáticos:** recomenda-se iniciar o tratamento imediatamente após o diagnóstico, em média, quatro semanas após a exposição, principalmente nas situações de maior vulnerabilidade: PVHA; HSH; pessoas que usam drogas injetáveis; pessoas expostas a acidentes com instrumentos perfurocortantes; pacientes em hemodiálise.

Nos grupos populacionais de maior vulnerabilidade ou em situações em que houver a suspeita de infecção aguda pelo HCV e não seja possível definir a data provável de exposição ao HCV, recomenda-se:

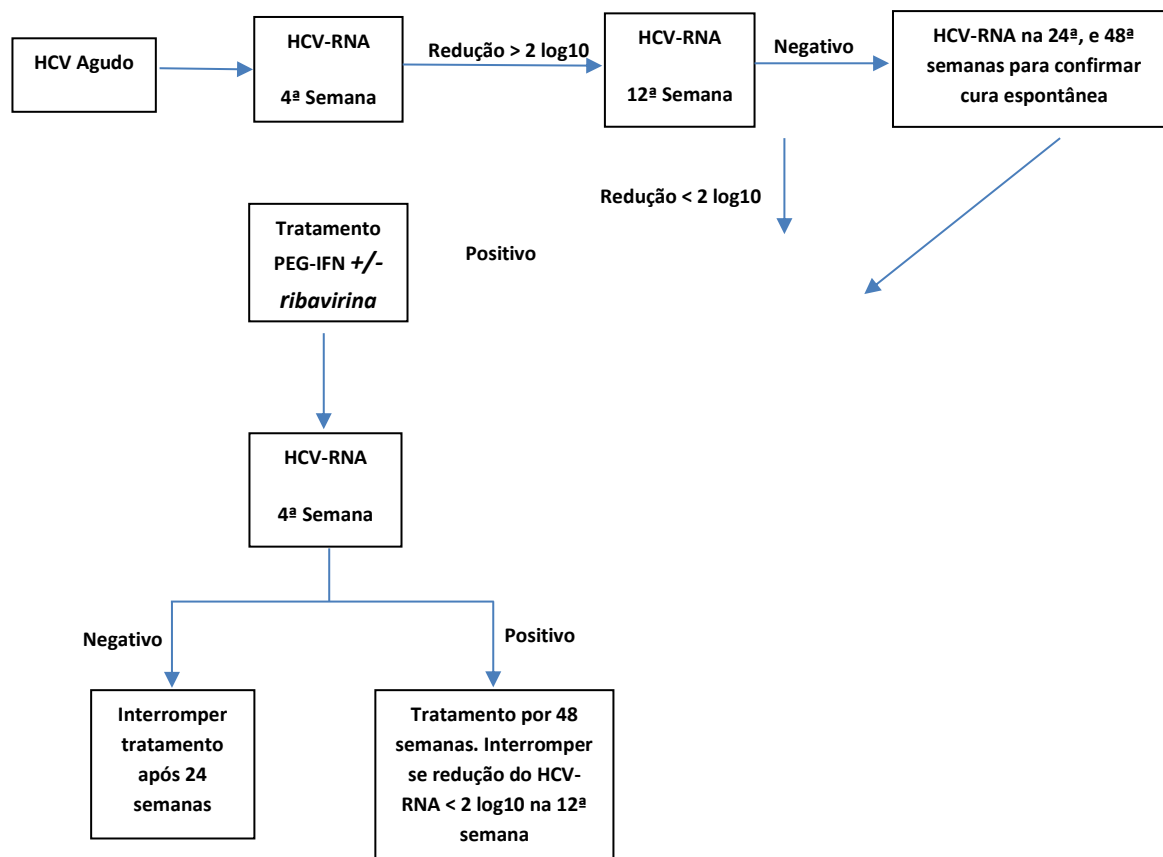
- Na suspeita clínica de infecção aguda pelo HCV, deve-se realizar o HCV-RNA quantitativo.
- Deve-se repetir o HCV-RNA quantitativo na quarta semana após o primeiro exame:
  - Caso não ocorra diminuição da carga viral de pelo menos  $2 \log_{10}$ , deve-se iniciar o tratamento.
  - Caso a carga viral tenha reduzido mais do que  $2 \log_{10}$ , recomenda-se AVALIAÇÃO na 12ª semana antes de indicar o tratamento.

O tratamento, quando iniciado, deve ser feito preferencialmente com esquema terapêutico composto por alfapecuinterferona, associado ou não à ribavirina, independentemente do genótipo, de acordo com o fluxograma da Figura 1.

Em pacientes coinfectados pelo HIV sugere-se a adição de ribavirina ao esquema terapêutico. Em pacientes mono infectados, seu uso é opcional (Nunnari G, Montineri A, Portelli V, Savalli F, Fatuzzo F, Cacopardo B., 2012)

## B. MANEJO DA HEPATITE C AGUDA

Figura 1. Fluxograma para o manejo da hepatite C aguda em pacientes monoinfectados pelo HCV e pacientes coinfectados HCV/HIV



(Adaptado de [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf)) (EACS Guidelines, 2016)

## 16. SITUAÇÕES ESPECIAIS

### a. TRANSMISSÃO VERTICAL

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 eliminação espontânea da infecção viral em dois a cinco anos de acompanhamento (Iorio, et al., 2005).

Determinados grupos populacionais apresentam particularidades na transmissão vertical da hepatite C – como crianças nascidas de mães coinfetadas 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 monoinfetadas 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 um maior risco de transmissão (Alter, *Epidemiology of hepatitis C virus infection*, 2007; Tajiri, et al., 2001).

A infecção pelo HCV não é considerada uma contraindicação à gestação (Flore & Savasi, 2009). Em geral, a hepatite C crônica não complica o curso natural da gravidez; porém, os dados sobre os efeitos da gravidez na história natural da hepatite C são pouco conhecidos (Campion, Larouche, Fauteux-Daniel, & Soudevns, 2012) e ainda não há um consenso quanto à piora da doença hepática em virtude da gestação (Floreani, et al., 1996; Conte, Fraquelli, Prati, Colucci, & Minola, 2000; Paternoster, et al., 2001). Estudos realizados no Brasil não detectaram diferença entre a prevalência de hepatite C em gestantes e na população geral (Pinto, et al., 2011; Costa, et al., 2009).

A taxa de abortamento, as alterações do crescimento do feto, a prematuridade e as complicações obstétricas não são maiores em portadores de hepatite C crônica do que na população geral. Em um grupo específico de gestantes reagentes para o HCV, a frequência de diabetes gestacional ou hipertensão arterial também não foi diferente da população geral (Jabeen, et al., 2000).

*O tratamento da hepatite C durante a gestação está contraindicado em decorrência dos efeitos teratogênicos da ribavirina e abortígenos da alfapeginterferona, além da ausência de estudos que garantam a segurança no uso dos novos medicamentos.*

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

*Caso a paciente não esteja em tratamento antiviral, o aleitamento materno pode ser realizado, desde que na ausência de lesões nos mamilos ou de coinfeção pelo HIV* (Murahovschi, 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.*



## **b. HEPATITE C NA INFÂNCIA**

### **i. Prevalência da hepatite C em crianças**

A prevalência de infecção crônica pelo vírus da hepatite C na infância varia de 0,05 a 0,36%, nos Estados Unidos e na Europa, e de 1,8% a 5,8% em alguns países em desenvolvimento (El-Shabrawi MH, Kamal NM, 2013).

Atualmente, a principal fonte de infecção na infância é a transmissão vertical – materno-infantil. Na maioria das vezes, o diagnóstico é realizado no rastreamento, quando a mãe é portadora do HCV.

### **ii. História natural e quadro clínico**

Na infância, a evolução da doença é geralmente benigna, com valores de enzimas hepáticas normais ou pouco elevadas, e mínima atividade inflamatória ou fibrose. Crianças com genótipo 3 têm maiores níveis de aminotransferases nos primeiros dois anos de vida, mas podem clarear o vírus antes dos cinco anos de idade (Bortolotti, 2008). (Garazzino, 2014)

A taxa de resolução espontânea pode ocorrer em lactentes entre 25% a 40%, sendo menor em pré-escolares – cerca de 6 a 12% e raramente em escolares (L.T.F. Yeung, T. To, S.M. King, E.A. Roberts, 2007) (Paloma Jara, Massimo Resti, Loreto Hierro, Raffaella Giacchino, Cristiana Barbera, Lucia Zancan, 2003) (Raffaele Iorio, Antonietta Giannattasio, Angela Sepe, Luigi Maria Terracciano, Raffaella Vecchione, Angela Vegnente, 2005) (Bortolotti, 2008).

A maioria das crianças são totalmente assintomáticas. A cirrose na infância é rara, ocorrendo em 1% a 2% dos casos (Bortolotti, 2008). O grau de fibrose correlaciona-se, geralmente, com a idade e a duração da infecção. Na idade adulta, a doença pode evoluir para cirrose e hepatocarcinoma, e estima-se que a

evolução para o óbito aumente em até 26 vezes nos adultos quando o HCV é adquirido na infância, seja por transmissão vertical ou parenteral (Omland, 2010).

### iii. Objetivos do tratamento

Considerando a escassez de fatores preditivos de progressão da doença, justifica-se tratar os pacientes com mínima atividade inflamatória em virtude da possibilidade real de se erradicar o vírus.

Os principais objetivos do tratamento do HCV na infância são:

- Erradicação da infecção viral;
- Prevenção da progressão para doença hepática crônica e hepatocarcinoma;
- Eliminação do estigma associado com a infecção pelo HCV.

### iv. Indicações de tratamento

O tratamento está indicado para os pacientes ainda que assintomáticos nas seguintes situações:

- Idade igual ou maior que 3 anos;
- Alterações de enzimas hepáticas (AST e ALT)  $\geq 1,5$  vezes o valor normal, com mínima atividade inflamatória;
- Fibrose diagnosticada ou não por biópsia hepática.

Uma metanálise de oito estudos randomizados mostrando a eficácia do tratamento na infância com alfapeguinterferona e ribavirina demonstrou RVS em 58% dos casos de genótipo 1 ou 4, e baixa taxa de recaída (7%) (Druyts et al, 2013). A taxa de suspensão de tratamento e reaparecimento de vírus foi de apenas de 4%. Crianças obesas apresentaram menor RVS (12%) (Delgado-Borrego. A, 2010). Para os genótipos 2 e 3 a RVS alcançou mais de 90% (Wirth, 2012).

#### **v. Tratamento recomendado**

Recomenda-se o tratamento atualmente aprovado e indicado nos Estados Unidos e na Europa:

- Alfapeguinterferona 2a (180 ug/1,73 m<sup>2</sup>), por via subcutânea, uma vez por semana; ou
- Alfapeguinterferona 2b (60 ug/m<sup>2</sup>/semana), máximo de 1,5 ug/kg, por via subcutânea, uma vez por semana; e
- Ribavirina (15 mg/kg/dia) para crianças de 3 a 17 anos (1A; AI).

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

#### **vi. Eventos adversos**

Os eventos adversos são frequentes, porém, em geral, não são graves. Os principais eventos adversos são: febre, cefaleia, anemia, mal-estar, anorexia, perda de peso, hipotireoidismo, distúrbios psiquiátricos, alopecia, plaquetopenia, leucopenia. Está documentada a desaceleração do crescimento durante o tratamento, sendo recuperável após o término (S. Wirth, 2002) (Barbara, et al., 2017).

#### **vii. Consultas e controle laboratorial**

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

### c. COINFECÇÃO HCV/HIV NA INFÂNCIA

A prevalência de coinfeção HCV/HIV em crianças é baixa. A principal forma de transmissão é a vertical, ou seja, materno-infantil. Dados recentes de uma metanálise demonstram que o risco de transmissão vertical em mães coinfectadas pelo HIV e não tratadas corresponde a cerca de 10% (Indolfi G, 2015).

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

Apesar de poucas evidências, as crianças portadoras de coinfeção HCV/HIV apresentam graus de fibrose mais avançados do que as crianças mono infectadas pelo HCV (Papaevangelou V., 1998) (England K., 2009); (European Paediatric HIV/HCV Co-infection Study Group in European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration, 2014.). Além disso, o clareamento viral espontâneo é baixo nas situações de coinfeção.

As evidências científicas sobre o manuseio clínico de crianças coinfectadas são escassas. Não há evidências suficientes sobre o papel da terapia com antirretrovirais na pediatria que demonstrem que o tratamento seja um cofator de dano hepático na coinfeção HCV/HIV (Indolfi G, 2015).

Com relação ao tratamento de crianças coinfectadas HCV/HIV utilizando-se alfainterferona, alfapeguinterferona e ribavirina, as poucas evidências disponíveis revelam eficácia inferior a 50% com o uso de alfapeguinterferona e ribavirina (European Paediatric HIV/HCV Co-infection Study Group in European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration, 2014.); (Rosso R, 2010) (Quesnel-Vallières M, 2008).

#### **d. COINFECÇÃO HCV/HIV NA IDADE ADULTA**

O tratamento da **hepatite C crônica** está indicado em todos os pacientes adultos coinfectedados pelo HIV. As recomendações terapêuticas para o paciente portador de coinfeção HCV/HIV estão apresentadas no *Capítulo 14. Tratamento da Hepatite C crônica*, conforme genótipo e necessidade de individualização de conduta.

Os pacientes portadores de coinfeção HCV/HIV devem ser receber esquemas de tratamento compatíveis com a terapia antirretroviral. Existe a necessidade de ajuste posológico dos medicamentos para hepatite C ou da terapia para o HIV a fim de se evitarem interações medicamentosas e prejuízo ao sucesso terapêutico.

##### **Daclatasvir**

##### **A dose deverá ser ajustada de acordo com o ARV em uso:**

- Dolutegravir ou raltegravir – usar daclatasvir 60 mg
- Efavirenz – usar daclatasvir 90 mg ou substituir efavirenz por dolutegravir\*
- Atazanavir/ritonavir – usar daclatasvir 30 mg ou substituir atazanavir/ritonavir por dolutegravir\*
- Darunavir/ritonavir – usar daclatasvir 60 mg
- Lopinavir/ritonavir – usar daclatasvir 60 mg
- Tenofovir, abacavir e lamivudina – usar daclatasvir 60 mg
- Zidovudina – usar daclatasvir 60 mg. Zidovudina está contra-indicado para uso com ribavirina
- Maraviroque – usar daclatasvir 60 mg
- Tipranavir é contra-indicado para uso com sofosbuvir
- Nevirapina e etravirina não são recomendados com daclatasvir

\*A substituição do ARV sempre deverá ser feita precedida por genotipagem e, preferencialmente, sob a supervisão de especialistas em resistência a antivirais (Médico de Referência em Genotipagem- MRG).

### **Associação ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir (3D)**

- O uso de 3D só poderá ser realizado em associação com ARV que não apresentem interações com veruprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir: atazanavir, dolutegravir, emtricitabina, enfuvirtida, lamivudina, raltegravir ou tenofovir.
- Em pacientes coinfectados pelo HIV, em uso de ARV, com cirrose Child A, a utilização desse esquema poderá ser durante 24 semanas, sendo opcional o uso da ribavirina.
- O uso do esquema 3D está recomendado para pacientes HCV genótipo 1, coinfectados pelo HIV, apenas na presença de doença renal avançada.
- Nos casos de doença renal avançada, as doses de lamivudina e tenofovir devem ser ajustadas conforme o *clearance* de creatinina;
- O uso de ritonavir (como *booster* dos inibidores de protease do HIV) deve ser suspenso quando da administração do esquema 3D e deverá ser reintroduzido quando o tratamento da hepatite C crônica for concluído. O uso do inibidor de protease deve ser administrado ao mesmo tempo que o 3D (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016).

#### e. COINFECÇÃO HCV/HBV NA IDADE ADULTA

Pacientes portadores de coinfeção HCV/HBV devem ser prioritariamente tratados independentemente do grau de fibrose. O tratamento da hepatite C crônica está indicado de acordo com o genótipo, conforme descrito no *Capítulo 14. Tratamento da Hepatite C crônica*.

A reativação viral da hepatite B tem sido descrita em pacientes tratados com DAA durante ou após o término tratamento. Os indivíduos com HBsAg positivo devem realizar o teste de HBV-DNA, e os casos com indicação terapêutica do HBV, devem iniciar o tratamento para hepatite B antes ou ao mesmo tempo em que se iniciar a terapia para o HCV. Pacientes com HBV-DNA indetectável ou baixo (<2000 UI/ml) deverão ser monitorados a cada 4 semanas (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016).

## f. INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Pacientes portadores de doença renal crônica devem ser tratados com esquema terapêutico sem alfapeguinterferona e, se possível, sem ribavirina.

Em pacientes com disfunção renal leve a moderada (depuração de creatinina superior a 30 mL/min), não há contraindicação do uso de DAA, nem é necessário o ajuste da dose dos medicamentos recomendados neste PCDT (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016).

Em pacientes em diálise e potenciais receptores de transplante de rim, o emprego de sofosbuvir deve ser evitado, uma vez que não há recomendação para o seu uso em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30mL/ min (Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda., 2015).

Para pacientes com genótipo 1, coinfectados ou não pelo HIV, e com depuração de creatinina inferior a 30mL/ min, o esquema terapêutico preferencial é a associação ombitasvir hidratado, veruprevir dihidratado/ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado (3D), que deverá ser utilizado com cautela e de forma individualizada (The European Association for the Study of the Liver, 2015) ; (R. Muñoz-Gómez, 2017); (Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, Streinu-Cercel A, Caruntu FA, Curescu M, Skoien R, Ghesquiere W, Mazur W, Soza A, Fuster F, Greenbloom S, Motoc A, Arama V6, Shaw D, Tornai I, Sasadeusz J, Dalgard O, Sullivan D, Liu X, Kapoor M, Cam, 2016 )

Em portadores de HCV genótipo 1a, a ribavirina pode ser acrescentada, em baixa dose – no máximo 250mg 3x/semana (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016). Em pacientes portadores de HCV genótipo 1b, não é necessária a adição de ribavirina ao esquema terapêutico.

A recomendação de tratamento para os pacientes com os demais genótipos é recomendada em associação de alfapeguinterferona, com ou sem ribavirina, e são as mesmas definidas *Capítulo 14. Tratamento da Hepatite C crônica* (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016).



### **g. PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS**

Os receptores de órgãos sólidos, que não de fígado, devem ser tratados da mesma forma que os pacientes com recorrência após o transplante hepático, segundo genótipo, conforme o *Capítulo 14*.

*Tratamento da Hepatite C crônica.*

Até o momento, não há qualidade de evidências que determinem tratamento diferenciado para esses. 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, seguindo os respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

## 17. 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).

O tratamento com alfapeguinterferona e ribavirina para hepatite C podem ocasionar diversas alterações laboratoriais e possíveis reações adversas que necessitam de monitoramento clínico e laboratorial mais rigoroso, com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento e a adequação das doses dos medicamentos (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016); (The European Association for the Study of the Liver, 2016).

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

Os novos medicamentos de ação direta, de forma geral, cursam eventualmente com a presença de cefaleia, fadiga, insônia, náuseas e prurido. No entanto, vale ressaltar que, alguns desses medicamentos podem causar eventos adversos específicos, como:

- **Simeprevir**
  - Fotossensibilidade
  - Elevação da bilirrubina indireta

- **Ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir (3D)**
  - Elevação de ALT superior a 5 vezes – o risco é mais alto se o 3D for administrado em concomitância com estrogênios. Não se recomenda o uso de 3D com contraceptivos orais à base de estrogênio ou com genfibrozila (Abbvie, 2016).

#### **a. MANEJO DA NEUTROPENIA EM PACIENTES EM USO DE ALFAPEGUINTERFERONA**

- Pacientes candidatos a uso de filgrastima (G-CSF):
  - Pacientes com neutropenia severa – neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  ou  $< 750/\text{mm}^3$  (com cirrose, transplantados ou coinfectados pelo HIV).
- Posologia: 300mcg, SC, 1 a 2 vezes por semana.
- Indicador de resposta: elevação de neutrófilos para valores  $\geq$  a 750 células/mm<sup>3</sup>.
- Tempo de uso: variável, conforme a necessidade, para manter o paciente com neutrófilos  $\geq$  750 células/mm<sup>3</sup>.

#### **b. MANEJO DA PLAQUETOPENIA EM PACIENTES EM USO DE ALFAPEGUINTERFERONA**

- Redução da dose de PEG-IFN a 50%
  - Pacientes com plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$
- Suspensão do uso de PEG-IFN
  - Pacientes com plaquetas  $< 25.000/\text{mm}^3$

## 18. ADESÃO AO TRATAMENTO

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

### a. Atribuições da equipe multidisciplinar especializada:

- Apoiar e orientar todos os pacientes;
- Garantir a continuidade do cuidado desde o encaminhamento inicial e durante o tratamento;
- Preparar o paciente para possíveis efeitos negativos do tratamento e apoiá-lo ao longo do que pode ser um período desafiador;
- Trabalhar em conjunto com as instituições que atendem pessoas que usam drogas e álcool e com as instituições que promovem o cuidado à saúde da população em situação de rua, com clínicos gerais e equipes de saúde mental, quando necessário;
- Oferecer alternativas diversificadas de atendimento, flexibilidade de horário e cuidado multidisciplinar;
- Estabelecer fluxo diferenciado para pessoas com maiores dificuldades;
- Ofertar esquemas personalizados da administração dos medicamentos, adaptados à rotina e hábitos de vida de cada pessoa.

**b. 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.

## 19. RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DO TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

### a. PRECAUÇÕES EM ESQUEMAS TERAPÊUTICOS COM **RIBAVIRINA** (Chopra & Pockros, 2017)

- Realizar hemograma e creatinina nas semanas 4, 8, e 12 para avaliar anemia, ou com maior frequência, caso necessário.
- Nos casos de surgimento de anemia, a dose de ribavirina pode ser ajustada, levando-se em consideração a gravidade da anemia, função renal e a presença de comorbidades.
- Em pacientes sem cardiopatia, a dose de ribavirina pode ser reduzida para 500 ou 750 mg por dia, quando a hemoglobina estiver entre 8,5 e 10 g/dL e deverá ser suspensa se níveis de hemoglobina <8,5 g/dL.
- Em cardiopatas, a dose de ribavirina deve ser reduzida para 500 mg, se houver uma queda da hemoglobina  $\geq 2$  g/dL em um período menor que 4 semanas e deverá ser suspensa em pacientes sintomáticos ou a critério do médico assistente.
- A utilização de eritropoietina recombinante poderá ser realizada em pacientes em uso de DAA e/ou alfapeguinterferona.

### b. CRITÉRIOS PARA USO DE ERITROPOIETINA RECOMBINANTE

- Hemoglobina atual menor que 10g/dL ou queda  $> 3,0$ g/dL em relação ao nível pré-tratamento;
- Pacientes sintomáticos.

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

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

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

**c. CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DO TRATAMENTO** (American Association for the Study of Liver Diseases, 2016):

- Ocorrência de eventos adversos importantes;
- Ausência de adesão ao tratamento;
- Identificação de situação que contraindique o tratamento, como a gestação;
- Elevação das aminotransferases em níveis 10 vezes acima o limite superior da normalidade;
- Infecção bacteriana grave, independentemente da contagem de granulócitos;
- Ocorrência de sepse;
- Descompensação hepática, como ascite e encefalopatia, em pacientes previamente compensados – sobretudo em uso de 3D;

O tempo de interrupção aceitável do uso de DAA não está definido. É possível que interrupções acima de 3 a 4 dias comprometam a resposta ao tratamento.

## 20. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E SEGURANÇA

Todos os medicamentos de ação direta apresentam, em maior ou menor frequência, importantes interações medicamentosas com diferentes fármacos.

Recomenda-se que, ao início do tratamento ou durante o mesmo, todos os medicamentos em uso pelo paciente sejam avaliados em relação a possíveis interações medicamentosas.

Em particular, os pacientes coinfetados pelo HIV devem ser monitorados em relação a possíveis interações dos DAA com a terapia antirretroviral.

- **SOFOSBUVIR:** não deve ser coadministrado com rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbamazepina, erva de são joão (*Hypericum perforatum*) e alguns antiarrítmicos, como 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 conhecem 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*). Essa 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, essa apresentação do medicamento e a 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.
- **ASSOCIAÇÃO DOS FÁRMACOS OMBITASVIR HIDRATADO, VERUPREVR DI-HIDRATADO, RITONAVIR E DASABUVIR SÓDICO MONOIDRATADO (3D):** não deve ser administrado com valsartana, losartana, candesartana, digoxina, amiodarona, lidocaína, quinidina, disopiramida, propafenona, Biperidil, varfarina, anlodipino, nifedipino, diltiazem, verapamil, cetoconazol, voriconazol, furosemida, atazanavir, atazanavir/ritonavir, darunavir, darunavir/ritonavir, Lopinavir, ritonavir, rilpivirina, rosuvastatina, pravastatina, ciclosporina, tacrolimo, carisoprodol, ciclobenzaprina, hidrocodona, omeprazol, alprazolam, diazepam, colchicina (ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA, 2016). Não deve ser administrado em pacientes que apresentarem elevações de ALT 5 vezes acima do normal. A administração concomitante de 3D com drogas que são substratos de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1

ou BCRP está contraindicada bem como administração concomitante de 3D com drogas que são metabolizadas por CYP2C19 (Ministério da Saúde, Brasil - Relatório de Recomendação, 2016).

## **21. FLUXOS DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C E COINFECÇÕES**

Para a dispensação dos medicamentos de hepatite C existem alguns requisitos da rede assistencial, bem como fluxos para solicitação e dispensação dos medicamentos. A forma de distribuição e as orientações relacionadas à farmacovigilância serão apresentadas neste capítulo.

### **a. MEDICAMENTOS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES**

Os antivirais de ação direta são daclatasvir (DCV), simeprevir (SIM), sofosbuvir (SOF), e o 3D que é composto pela associação de veruprevir (150 mg), ritonavir (100 mg), ombitasvir (25 mg) e dasabuvir (500 mg), poderão estar ou não associados a alfapeguinterferona (PEG-IFN) e ribavirina (RBV).

### **b. RECOMENDAÇÕES DO NOVO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**

Os medicamentos de ação direta foram incorporados para o tratamento dos pacientes infectados por quaisquer dos genótipos de 1 a 6 do vírus da hepatite C.

A rede assistencial dos serviços públicos que poderão iniciar o tratamento com os antivirais para o tratamento da hepatite C deve garantir a abordagem técnica adequada e acompanhamento dos pacientes em caso de severidade da doença ou de comorbidades de relevância clínica. Esses requisitos não se aplicam às unidades responsáveis pela dispensação do medicamento.

### **c. REDE ASSISTENCIAL DAS HEPATITES VIRAIS**

- Equipe multiprofissional básica composta por, pelo menos, um médico, um enfermeiro, um farmacêutico, um psicólogo e um assistente social;
- Fluxo estabelecido para a realização da carga viral do vírus da hepatite C (HCV-RNA quantitativo) – PCR em “tempo real” – para o monitoramento dos pacientes.

- Fluxo estabelecido para a solicitação do HCV-RNA quantitativo, com preenchimento adequado do Laudo Médico para Emissão de BPA-I – Carga Viral do Vírus da Hepatite C. O sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) é alimentado com os dados constantes nas fichas de solicitação preenchidas por médicos, unidades de saúde e laboratórios componentes do SUS. São de vital importância o correto preenchimento dos dados do paciente e as justificativas de solicitação dos exames. Dessa forma, é possível garantir a confiabilidade das informações no sistema e a resposta adequada às demandas identificadas no SUS.
- Fluxo estabelecido para a realização de exames laboratoriais de monitoramento dos pacientes, conforme o PCDT.

#### **d. FARMÁCIA COM DISPONIBILIDADE PARA O ADEQUADO ARMAZENAMENTO E DISPENSAÇÃO DOS MEDICAMENTOS**

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

#### **e. SOLICITAÇÃO E DISPENSAÇÃO DOS MEDICAMENTOS**

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

Dentre os documentos necessários para a solicitação, destacam-se:

- Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- Cópia de documento de identificação (RG);

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

**Para a solicitação de medicamentos para hepatite C aguda (CID-10 B17.1), são necessários os seguintes exames:**

- Exames Anti-HCV e HCV-RNA quantitativo: realizados até 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição;
- Teste  $\beta$ -HCG para mulheres em idade fértil: realizado até 15 dias antes da solicitação dos medicamentos;
- Hemograma completo, creatinina sérica, TSH e T4 livre realizados até três meses antes da solicitação dos medicamentos.

**Para a solicitação dos medicamentos para a hepatite C crônica (CID-10 B18.2), são necessários os seguintes exames (para todos os pacientes):**

- Exame de HCV-RNA quantitativo nos últimos 12 meses;
- Genotipagem: realizado em qualquer momento;
- Teste  $\beta$ -HCG para mulheres em idade fértil: realizado até 15 dias antes da solicitação dos medicamentos;
- Relatório médico que comprove a indicação de tratamento;

- LME (laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamento) preenchido;
- Exames laboratoriais: hemograma completo, ALT, creatinina sérica, TSH e T4 livre para as terapias que incluam alfapeginterferona: realizados até três meses antes da solicitação dos medicamentos.

#### **f. COMPROVAÇÃO DA INDICAÇÃO DE TRATAMENTO**

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

##### **Para os casos de fibrose hepática avançada:**

- Biópsia hepática com resultado Metavir F3 ou F4, em qualquer momento.
- Biópsia hepática ou elastografia hepática, com resultado compatível com F2 há mais de três anos.
- Elastografia hepática transitória com resultado igual ou superior a 9,5 kPa ou ARFI pSWE  $\geq 1,5$  m/s ou ARFI 2DSWE  $\geq 10,4$  kPa em qualquer momento.
- Na ausência de biópsia hepática ou de elastografia hepática, cálculo dos escores APRI ou FIB4, acompanhado dos resultados dos exames AST, ALT e contagem de plaquetas até três meses antes da solicitação dos medicamentos.

##### **Para os casos de coinfeção HCV/HIV:**

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

##### **Para os casos com evidências clínicas sugestivas de cirrose hepática:**

- Ultrassonografia, tomografia ou ressonância de abdome superior.
- Endoscopia Digestiva Alta com sinais sugestivos de cirrose hepática (varizes de esôfago e/ou gastropatia hipertensiva), realizada em qualquer momento.

**Para as situações de tratamento independentemente de fibrose hepática:**

- Relatório médico e exames ou documentos que comprovem a doença.

**g. DISPENSAÇÃO E FARMACOVIGILÂNCIA**

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

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

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

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

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

As Coordenações Estaduais e Distrital de Hepatites Virais são responsáveis por fornecer a lista nominal dos serviços ao Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, contendo o nome do responsável médico e do farmacêutico de referência com telefone, e-mail e previsão do número de pacientes com indicação de tratamento nos próximos três meses.

#### **h. PROGRAMAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS**

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

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

#### **i. FARMACOVIGILÂNCIA**

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

A ANVISA possui um setor específico para receber e avaliar as notificações de reações adversas e de não efetividade terapêutica. Assim, é imprescindível a colaboração de todos para a realização da notificação formal das suspeitas de reação adversa. Para acessar o sistema, é necessário se cadastrar e selecionar a opção “profissional de saúde”. Esse cadastro pode ser realizado por meio do endereço a seguir: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm>. Após o cadastro, o profissional de saúde deverá



entrar na página [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) e clicar no ícone “Notificação-NOTIVISA”. Ao clicar, o notificador será remetido ao hot site do sistema. Após a realização do cadastro, ele poderá entrar no NOTIVISA, com o e-mail e senha cadastrados, por meio do ícone “Acesso ao Sistema”.

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

#### **j. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES**

As estratégias indicadas são indispensáveis aos objetivos inerentes ao para melhor entendimento da assistência aos pacientes com hepatite C tendo em vista: aumentar a taxa de cura viral; melhorar a qualidade de vida dos pacientes tratados; minimizar a repercussão dos potenciais eventos adversos; e realizar o adequado monitoramento dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Mendes, KDS et al. (2008). REVISÃO INTEGRATIVA: MÉTODO DE PESQUISA PARA A INCORPORAÇÃO DE EVIDÊNCIAS NA SAÚDE E NA ENFERMAGEM. *17(4)*, 758-64.
- World Health Organization. (2016).
- Abbvie. (Jan de 2016). , Inc. Viekira Pak (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir copackaged with dasabuvir ) tablets prescribing information. *North Chicago*.
- ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA. (2016). *ombitasvir/veruprevir/ritonavir/dasabuvir*.
- Afhdal, N., Everson, G., Calleja, J. L., McCaughan, G., Symonds, W., Brainard, D., . . . Reddy, R. (9-13 de April de 2014). 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. (October de 2006). 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. (7 de May de 2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, *13(17)*, 2436-2441.
- American Association for the Study of Liver Diseases. (1-5 de November de 2013). *Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks for Patients With HCV Genotype 2 or 3: The Valence Trial*. Acesso em 12 de 05 de 2015, disponível em Conference Reports for NATAP: [http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD\\_15.htm](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.
- American Association for the Study of Liver Diseases. (2016). *AASLD Practice Guidelines: Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C*.
- American Association for the Study of Liver Diseases. (2016). *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*. Fonte: [http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance\\_October\\_2016\\_a.pdf](http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_October_2016_a.pdf)
- Ananthakrishnan, A., McGinley, E., Fangman, J., & Saeian. (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.

- Arnolfo Petruzzello, Samantha Marigliano, Giovanna Loquercio, Anna Cozzolino, Carmela Cacciapuoti. (September 14 de 2016). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*, 22(34), 7824-7840.
- Arshad, M., El-Kamary, S., & Jhaven, R. (April de 2011). 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.
- Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Chuan-Hao L, Kersey K, Massetto B, Zhu Y, Kanwar B, German P, Svarovskaia E, Brainard DM, Wen J, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Schwarz K. (2016). The Safety and Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir in Adolescents 12 to 17 Years Old With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Hepatology*. doi:10.1002/hep.28995
- Barbara, H., Alonso, E., Pedreira, A., Rodriguez-Baez, N., Ciocca, M., Lacaille, F., . . . Albrecht, J. K. (2017). Long-Term Follow-Up of Children Treated With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 64, pp. 89-94.
- Barone, A. A., & de Araújo, E. S. (2010). *Hepatite C*. São Paulo, SP, Brasil: Editora Manole.
- Bateson, M., Hopwood, D., Duguid, H., & Bouchier, I. (February de 1980). 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. (13 de June de 2014). Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*.
- Beyea SC, Nicoll LH. (1998). Writing an integrative review. *AORN J*, 67 (4), 877-80.
- 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. (5-8 de March de 2012). 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.

- Bortolotti, F. G. (2008). Long-Term Course of Chronic Hepatitis C in Children: From Viral Clearance to End-Stage Liver Disease. *Gastroenterology*, 134, pp. 1900-7.
- 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. (8 de August de 2002). 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, Ministério da Saúde. (2016). *Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais*. Brasília: Departamento de IST Aids e Hepatites Virais.
- Brasil. Governo Federal. Ministério da Saúde. DST, AIDS, Hepatites Virais. (s.d.). *Hepatites Virais: desafios para o período de 2011 a 2012*. Fonte: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Metas\\_hepatites.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Metas_hepatites.pdf)
- Brasil. Ministério da Saúde. (August de 2011). Hepatite C. *Manual de treinamento para teste rápido hepatites B (HBsAg) e C (Anti-HCV)*.
- Brasil. Ministério da Saúde. (July de 2011). 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. (6 de June de 2014). Portaria nº 1.271. Brasília, DF, Brasil.
- Brasil. Ministério da Saúde. (s.d.). *Sistema de Informação de Agravos de Notificação*. Acesso em 1 de Setembro de 2014, disponível em Portal da Saúde: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, AIDS e Hepatites Virais. (s.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. (07 de February de 2014). 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. (8 de November de 2011). *News*. Acesso em 12 de 05 de 2015, disponível em 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. (December de 2007). Infecção pelo HIV, hepatites B e C e sífilis em moradores de rua, São Paulo. *Revista de Saúde Pública*, 41(Suppl. 2).
- Bukh J, Purcell RH, Miller RH. (1993). At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90:, 8234–8238.
- BUKH J., MILLER R.H., PURCELL R.H. . (1995.). Genetic heterogeneity of hepatitis C virus:quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis.*, 15, 41-63.
- Burattini, M. N. (2-3 de September de 2014). 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. (October de 2000). 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. (6 de December de 2012). 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., & Burattini, M. (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, . . . De Lédighen, V. (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., . . . De Lédighen, V. (February de 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.
- 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. (10 de May de 2013). 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. (May de 2013). *Vital Signs*. Acesso em 30 de August de 2014, disponível em CDC Hepatitis.
- Centers for Disease Control and Prevention. (17 de July de 2014). *Hepatitis C Information for Health Professionals*. Acesso em 30 de August de 2014, disponível em 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. (1-5 de November de 2013). 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. Em C. Child, *The liver and portal hypertension* (pp. 60-64). Philadelphia.
- Chindamo MC, Nunes-Pannain VL, Araújo-Neto J, Moraes-Coelho , Luiz , Villela-Nogueira , Perez RM. (Sep-Oct de 2015 ). Intermediate fibrosis staging in hepatitis C: a problem not overcome by optimal samples or pathologists' expertise. *Ann Hepatol.* , 14(5), 652-7.
- 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.
- Chopra, S., & Pockros, P. (2017). *Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection*. Fonte: UptoDate: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
- Cochrane Informatics & Knowledge Management Department. (2015). *GRADEpro*. Acesso em 2015, disponível em <http://tech.cochrane.org/revman/gradepr>
- 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. (9 de July de 2011). 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., & Tommasini, M. (August de 1988). 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. (March de 2000). Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*, *31*(3), 751-5.
- 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. (1-5 de November de 2013). 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.
- David R. Nelson, J. N. (April de 2015). All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study. *HEPATOLOGY*.
- de Carvalho, H., Mesquita, F., Massad, E., Bueno, R., Lopes, G., Ruiz, M., & Burattini, M. (1 de May de 1996). 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.
- Delgado-Borrego, A, e. a. (2010). The Influence of Body Mass Index on Outcome of Pediatric Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *51*(2), pp. 191-7.
- Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias no SUS. (April de 2015). *Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções*. Acesso em 02 de July de 2015, disponível em CONITEC:  
[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_Antivirais\\_HCV\\_CP.pdf](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., . . . Lawitz, E. (8-11 de November de 2014). *Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network - Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population*. Acesso em 11 de June de 2015, disponível em Conference Reports for NaTaP: [http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD\\_09.htm](http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_09.htm)
- Donald B. Smith, Jens Bukh, Carla Kuiken, A. Scott Muerhoff, Charles M. Rice, Jack T. Stapleton, and Peter Simmonds. (2014). Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology*, *59*, 1, 314-327.
- Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, Streinu-Cercel A, Caruntu FA, Curescu M, Skoien R, Ghesquiere W, Mazur W, Soza A, Fuster F, Greenbloom S, Motoc A, Arama V6, Shaw D, Tornai I, Sasadeusz J, Dalgard O, Sullivan D, Liu X, Kapoor M, Cam. ( 2016 ). Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol*, *64*(1), 19-28.

- Druyts et al, T. E. (2013). Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alfa-2a or Alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 56, pp. 961-7.
- EACS Guidelines. (2016). *European AIDS Clinical Society (EACS)*. Version 8.1. Acesso em 2017
- El-Shabrawi MH, Kamal NM. (2013). Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 19, pp. 7880-8.
- El-Shabrawi, M., & Kamal, N. (28 de November de 2013). 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.
- England K., T. C.-G. (2009). HIV and HCV progression in parenterally coinfecting children. *Curr HIV Res*, 7, 346-53.
- Espanha. (11 de October de 2007). *REAL DECRETO nº 1344, de 11 de outubro de 2007, pelo que se regula a farmacovigilância de medicamentos de uso humano*.
- European Medicines Agency. (23 de April de 2015). *PRAC recommendations on signals for update of the product information*. Acesso em 02 de July de 2015, disponível em European Medicines Agency Science Medicines Health: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2015/05/WC500186846.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/05/WC500186846.pdf)
- European Paediatric HIV/HCV Co-infection Study Group in European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration. (20-25 de July de 2014.). Uptake and outcomes of HCV treatment in children and young adults with HIV/ HCV co-infection in Europe. *Presented at: 20th International AIDS Conference, Melbourne, Australia*.
- Farci, P., Alter, H., Shimoda, A., Govindarajan, S., Cheung, L., Melpolder, J., . . . Purcell, R. (29 de August de 1996). 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., & Purcell, R. (11 de July de 1991). 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. (April de 1999). Guided versus blind liver biopsy for chronic hepatitis C: clinical benefits and costs. *Journal of Hepatology*, 30(4), 580-7.
- Ferraioli, G. et al. (2015). WFUMB GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS FOR CLINICAL USE OF ULTRASOUND ELASTOGRAPHY: PART 3: LIVER. *41 (5)*, 1161-1179.
- Ferraz, M. L., Narciso-Schiavon, J., & Silva, A. E. (2007). *Guia de Hepatologia - Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - UNIFESP/EPM*. São Paulo: Manole.
- Fierbinteanu-Braticevici C et al. (2009). Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol*, 15(44) , 5525-32.



- Flore, S., & Savasi, V. (December de 2009). 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., & Chiaramonte, M. (April de 1996). 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., PURCELL R. H., BUKH J. (1999). Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends in Microbiol*, 7, 402-10,.
- Forns, X. (3 de November de 2013). *Initial evaluation of the sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent HCV following liver transplantation*. Acesso em 30 de August de 2014, disponível em AASLD LiverLearning: <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2013/thelivermeeting/36037/xavier.forns.initial.evaluation.of.the.sofosbuvir.compassionate.use.program.html>
- Foster GR, P. S., & Group., B. S. ( Nov de 2015). Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*, 149(6), 1462-70.
- Friedrich-Rust M, W. K. ( Aug de 2009). Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*, 252(2), 595-604.
- Fundação Hemominas. (1998). Boletim estatístico anual. DOU.
- Galbraith, J., Franco, R., Donnelly, J., Rodgers, J., Morgan, J., Viles, A., . . . Wang, H. (2015). Unrecognized chronic hepatitis C virus infection among baby boomers in the emergency department. *Hepatology*, 61(3), 776-82.
- Garazzino, S. C.-A. (2014). Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *European Journal of Pediatrics*, 173, pp. 1025-31.
- Gentile, I., Zappulo, E., Buonomo, A., & Borgia, G. (July de 2014). 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. (August de 1999). 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. (8 de May de 2014). *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)*. Acesso em 11 de June de 2015, disponível em ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01542788>
- Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. (2015). Sofosbuvir - Bula do Médico R47.
- Gilead Sciences, Inc. (25 de October de 2013). *Antiviral Drugs Advisory Committee*. Acesso em 12 de 5 de 2015, disponível em 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).
- Grgurevic I, P. Z. (2015). Liver and spleen stiffness and their ratio assessed by real-time two dimensional-shear wave elastography in patients with liver fibrosis and cirrhosis due to chronic viral hepatitis. *Eur Radiol*, 25(11), 3214-21.
- 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., & Schünemann, H. (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., & Schünemann, H. (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., . . . Schünemann, H. (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. (May de 2001). 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., . . . Kessler, J. (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, C. S.-A.-T. (Jun de 2016). Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-containing regimen. *Hepatology*, 63(6), 1809-16.
- Hézode, C., Hirschfield, G., Ghesquiere, W., Sievert, W., Rodriguez-Torres, M., Shafran, S., . . . Weiland, O. (June de 2015). 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., . . . Ferenci, P. (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., . . . Ncube, F. (12 de September de 2013). 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. (May de 1997). 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.
- Indolfi G, B. E. (2015). Hepatitis C in children co-infected with human immunodeficiency virus. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*, 61 , 393-397.
- lorio, 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., . . . MacSween, R. (June de 1995). Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 22(6), 696-9.
- Ishi, K., Suzuku, 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., . . . Whelton, M. (September de 2000). 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., . . . Lin, M. (16 de May de 2013). 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., . . . Michener. (October de 2014). Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naive 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., . . . Manns, M. (November de 2001). 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., . . . Bion, J. (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)*.
- Jean-Michel Pawlotsky. (2014). New Hepatitis C Therapies: The Toolbox, Strategies, and Challenges. *Gastroenterology*, 146, :1176–1192.
- Jürgen K. Rockstroh; Sanjay Bhagani; Robert H. Hyland; Chohee Yun; Wei Zhang; Diana M. Brainard; John G. McHutchison; Patrick Ingiliz; Thomas Lutz; Mark Nelson. (2016). Ledipasvir/Sofosbuvir for 6 Weeks in HIV-Infected Patients With Acute HCV Infection. Em W. S. CENTER (Ed.), (pp. 22–25). Boston, Massachusetts.
- Kao, J., Ahn, S.-H., Chien, R.-N., Jeon, S.-H., Peng, C.-Y., Lim, Y.-S., . . . Han, K.-H. (22-26 de April de 2015). 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*. Acesso em 11 de June de 2015, disponível em Conference Reports for NaTaP: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_94.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_94.htm)

- Kimberly L. Garrison, Anita Mathias, Kathryn Kersey, Bittoo Kanwar, Liyun Ni, Anant Jain, John Ling, Regino P. Gonzalez-Peralta, Karen F. Murray, Chuan-Hao Lin, Mary Suzanne Whitworth, Jessica Wen, Kathleen B. Schwarz, William Balistreri. (2016). Pharmacokinetics of Once-Daily Sofosbuvir and Ledipasvir/Sofosbuvir in HCV-Infected Pediatrics Aged 6 to <12 Years Old. *Hepatology*, 64(suppl), p. 878A.
- Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A., & Kottlil, S. (13 de August de 2014). Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*, 12(6), 631-40.
- Kolling, G., Castro, A. C., & de Kastro, P. (May de 2007). 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., & Treitinger, A. (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., . . . Witek, J. (22-26 de April de 2015). 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. Acesso em 11 de June de 2015, disponível em Conference Reports for NaTaP: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_72.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_72.htm)
- L.T.F. Yeung, T. To, S.M. King, E.A. Roberts. (2007). Spontaneous Clearance of Childhood Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 14, pp. 797-805.
- 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), 107-15.
- 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., . . . Hyland, R. H. (16 de May de 2014). Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *The New England Journal of Medicine*, 368, 1878-1887.

- Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., Rodriguez-Torres, M., Hassanein, T., Gordon, S., . . . Symonds, W. (16 de May de 2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine*, 368(20).
- Lawitz, E., Matusow, G., DeJesus, E., Yoshida, E., Felizarta, F., Ghalib, R., . . . Witek, J. (22-26 de April de 2015). 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. Acesso em 11 de June de 2015, disponível em Conference Reports for NaTaP: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_76.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_76.htm)
- Lawitz, E., Sulkowski, M. S., Ghalib, R., Rodriguez-Torres, M., Younossi, Z. M., Corregidor, A., . . . Fevery, B. (15 de November de 2014). 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. (6 de December de 2012). 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., . . . Gross, R. (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. Em T. Nobumi, *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results*.
- M. Buti, J. C. (2016). Simeprevir plus Sofosbuvir for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection: A Phase 3, Open-Label Study. *Jornal of hepatology*, 64, 220–221.
- M. Friedrich-Rust, J. N.-B. (2012). Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *Journal virus hepatitis*, 19 , e212–e219.
- Macias J, B. J. (2009). Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology*, 50, 1056–63.
- 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. (September de 2006). 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.

- MCOMISH F. et al. (1994). Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *Journal of Clinical Microbiology*, 322, 884-892.
- MELLOR J. et al. (1995). Investigation of the pattern of hepatitis C virus sequence diversity in different geographical regions: implications for virus classification. *J. Gen. Virol.*, 76, 2493-2507.
- Mesquita, F. (1991). Aids e drogas injetáveis. Em A. Lancetti, *Saúde e loucura* (Vol. 3, pp. 47-53). São Paulo, SP, Brazil: Hucitec.
- Mesquita, F. (2014). Apresentação. *XVII Congresso Médico Amazônico*. Belém-PA.
- Midgard H. et al. (Oct de 2016). HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*, 65(Suppl 1), pp. S33-45.
- 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.
- Ministério da Saúde, B. (2014). *Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais*. Brasília/DF.
- Ministério da Saúde, Brasil - Relatório de Recomendação. (2016). *Relatório de Recomendação - Veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV*.
- Ministério da Saúde, Brasil. (2015). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções*. Brasília, DF.
- Morikawa, & Hiroyasu. (2012). Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis. Em N. Tagaya, *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results*.
- Murahovschi, J., Nascimento, E., Teruya, K., & Graci, L. (2003). *Cartilha de amamentação: doando amor*.
- NAINAN O.V. et al. (2006). Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. *Gastroenterology*, 131(2), 478-484.
- 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. (s.d.). *Liver conditions: diagnosis and managing hepatitis C*. Acesso em 30 de August de 2014, disponível em pathways.nice.org.uk
- Naveira, M. C., Barbosa, J., Sereno, L. S., Domanico, A., Mesquita, F., & de Souza, L. A. (26 de August de 2014). Twelve years of universal access to hepatitis C treatment: Brazil's comprehensive response. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*.

- Negro, F. (November de 2006). Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 12(42), 6756-6765.
- 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.
- NGUYEN M.H., KEEFE E.B. (Clin. Gastroenterol. Hepatol. de 2005). Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6. . *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 3(Suppl 2):97-101, 2005., 3(Suppl 2), 97-101.
- Nicolas Goossens, F. N. ( 2014). Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *hepatology*, 59, 2403–2412.
- Nunnari G, Montineri A, Portelli V, Savalli F, Fatuzzo F, Cacopardo B. (2012).
- Nunnari G, Montineri A, Portelli V, Savalli F, Fatuzzo F, Cacopardo B. (2012).
- Nunnari G, Montineri A, Portelli V, Savalli F, Fatuzzo F, Cacopardo B. (aug de 2012). The use of peginterferon in monotherapy or in combination with ribavirin for the treatment of acute hepatitis C. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Aug;16(8):1013-6., 16(8), 1013-6.
- Odze, R., & Goldblum, J. (2009). *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Elsevier Health Sciences.
- Omland, L. H. (2010). Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: A nationwide cohort study. *Journal of Hepatology*, 53, pp. 36–42.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). (2005). *Segurança dos Medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos*. Brasília.
- Organization, W. H. (2016). *GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION*.
- Paggi, S., Colli, A., Viganò, M., Del Poggio, P., Facciotto, C., Colombo, M., . . . Conte, D. (October de 2008). 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.
- Paloma Jara, Massimo Resti, Loreto Hierro, Raffaella Giacchino, Cristiana Barbera, Lucia Zancan. (2003). Chronic Hepatitis C Virus Infection in Childhood: Clinical Patterns and Evolution in 224 White Children. *Clin Infect Dis*, 36, pp. 275-80.
- Paltanin, L., & Reiche, E. (2002). Seroprevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among blood donors. *Revista de Saúde Pública*, 36, 393-399.
- Papaevangelou V., P. H. (1998). Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV)- infected infants of HIV- and HCV-coinfected women. *J Infect Dis*, 178, 1047–52.

- Paternoster, D., Santarossa, C., Grella, P., Palù, G., Baldo, V., Boccagni, P., & Floreani, A. (September de 2001). Viral load in HCV RNA-positive pregnant women. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(9), 2751-2754.
- Pawlotsky JM. (Jul de 2016). Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology*, 151(1), 70-86.
- Pearlman, B. L., Ehleben, C., & Perrys, M. (23 de December de 2014). 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. (October de 2011). 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., . . . Portier, H. (July de 2000). 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.
- Pockros PJ, R. K. (jun de 2016). Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1590-8., 150(7), 1590-8.
- Pol, S., Bourliere, M., Lucier, S., De Ledinghen, V., Zoulim, F., Dorival-Mouly, C., . . . Marcellin, P. (22-26 de April de 2015). SAFETY AND EFFICACY OF THE COMBINATION DACLATASVIR-SOFOSBUVIR IN HCV GENOTYPE 1-MONO-INFECTED PATIENTS FROM THE FRENCH OBSERVATIONAL COHORT ANRS CO22 HEPATHER. Acesso em 11 de June de 2015, disponível em Conference Reports for NaTaP: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_44.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_44.htm)
- Pol, S., Vallet-Pichard, A., & Corouge, M. (February de 2014). Treatment of hepatitis C virus genotype 3-infection. *Liver International*, 34(Suppl. 1), 18-23.
- Polis, C., Shah, S., Johnson, K., & Gupta, A. (15 de April de 2007). 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, H. C.-T. (2014). Poordad F et al.ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.*, 370(21), 1973-82.
- Poordad F, H. C.-T. (N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82). Poordad F et al.ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014 May 22;370(21):1973-82, *N Engl J Med.* 2014 May 22;370(21):1973-82, N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82.
- Poordad, F., Schiff, E., Vierling, J., Landis, C., Fontana, R., Yang, R., . . . Swenson, E. (22-26 de April de 2015). *Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study*. Acesso em 11 de June de 2015, disponível em Conference Reports for NaTaP: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_56.htm](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., . . . Zarski, J. (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*.
- Quesnel-Vallières M, L. M. (2008). HCV quasispecies evolution during treatment with interferon alfa-2b and ribavirin in two children coinfecting with HCV and HIV-1. *J Clin Virol*, 43, 236–40.
- R. Muñoz-Gómez, D. R.-A.-R.-V. (2017). Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experienc. *J Viral Hepat.*, 00, 1–8.
- Raffaele Iorio, Antonietta Giannattasio, Angela Sepe, Luigi Maria Terracciano, Raffaella Vecchione, Angela Vegnente. (2005). Chronic Hepatitis C in Childhood: An 18-Year Experience. *Clin Infect Dis*, 41, pp. 1431-37.
- Rizzo L, C. V. (dec de 2011). Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 106(12), 2112-20.
- 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*.
- Rosso R, D. B. (2010). Safety and efficacy of pegylated interferon and ribavirin in adolescents with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus acquired perinatally. *J Med Virol*, 82, 1110–4.
- S. Wirth, T. L. (2002). Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 36, pp. 1280-4.
- Saab, S., Gordon, S., Park, H., Sulkowski, M., Ahmed, A., & Younossi, Z. (September de 2014). 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. (9-13 de April de 2014). 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. (7 de July de 2011). Prevalence, genotypes and factors associated with HCV infection among prisoners in Northeastern Brazil. *World Journal of Gastroenterology*, 17(25).
- Saxena, V., Korashy, F., Sise, M., Lim, J., Chung, R., Liapakis, A., . . . Terrault, N. (22-26 de April de 2015). *Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens in Hepatitis C Infected Patients with Reduced Renal Function: Real-World Experience from HCV-Target*. Acesso em 11 de June de 2015, disponível em Conference Reports for NaTaP: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_115.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_115.htm)
- Saxena, V., Nyberg, L., Pauly, M., Dasgupta, A., Nyberg, A., Piasecki, B., . . . Terrault, N. (1 de June de 2015). 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., . . . Guyatt, G. (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. (24 de July de 2012). 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.
- SIMMONDS P. (1995). Variability of hepatitis C virus. *Hepatology*, 21, 570-583.
- SIMMONDS P. et al. (1993a). Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J. Gen. Virol.*, 74, 2391-2399.
- SIMMONDS P. et al. (2005). Consensus Proposals for a Unified System of Nomenclature of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*, 42(4), 962-973.
- Simmonds P1, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A. (2005). Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 42(4), 962-73.
- Simmonds, P. (2013). The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol.*, 369, 1-15.
- Sociedade Brasileira de Hepatologia. (November de 2011). Dando um chute na hepatite C! *Boletim SBH*.

- Sociedade Brasileira de Hepatologia. (s.d.). Elastografia Hepática Transitória. *Programa de Educação Médica Continuada*.
- Sporea, I., Popescu, A., & Sirli, R. (7 de June de 2008). Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 14(21), 3396-402.
- Sporeaa, Ioan . (2012). Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: An international multicenter study. *European Journal of Radiology* , 81, 4112–4118.
- Stanislau, E. (Nov/Dec de 2011). 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., . . . Everson, G. T. (16 de January de 2014). 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., . . . Subramanian, M. (23/30 de July de 2014). 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., . . . Sherman, D. (16 de January de 2014). 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., . . . Dieterich, D. (23-30 de July de 2014). Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*, 12(4), 353-61.
- Summers, B., Beavers, J., & Klibanov, O. (31 de August de 2014). 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. (December de 2012). 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., . . . Okada, S. (January de 2001). 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.
- The European Association for the Study of the Liver. (2016). *Recommendations on Treatment of Hepatitis C*. Journal of Hepatology.

- Thimme, R., Oldach, D., Chang, K., Steiger, C., Ray, S., & Chisari, F. (19 de November de 2001). Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *The Journal of Experimental Medicine*, 194(10), 1395-406.
- This Month in Radiology. (september de 2015). *Radiology*, 276. Fonte: radiology.rsna.org
- 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. (3 de April de 2015). *Drug Safety and Availability*. Acesso em 11 de May de 2015, disponível em U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>
- U.S. Department of Health and Human Services. (24 de March de 2015). *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*. Acesso em 02 de July de 2015, disponível em U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>
- U.S. Food and Drug Administration. (s.d.). *Access Data*. Acesso em 30 de August de 2014, disponível em Highlights of prescribing information: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf)
- U.S. Food and Drug Administration. (s.d.). *For Patients and Patients Advocates*. Acesso em 30 de August de 2014, disponível em FDA: <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/ucm377920.htm>
- U.S. National Institutes of Health. (31 de May de 2013). *Study of BMS-790052 Add-On to Standard of Care in Treatment Naïve Subjects*. Acesso em 11 de 05 de 2015, disponível em ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125189>
- U.S. National Institutes of Health. (4 de March de 2014). *Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin (FISSION)*. Acesso em 12 de 05 de 2015, disponível em ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497366>
- Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 41, No. 5, pp. 1161–1179, 2015. (2015). WFUMB GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS FOR CLINICAL USE OF ULTRASOUND ELASTOGRAPHY: PART 3: LIVER. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 41(5), 1161–1179.
- 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. (June de 1985). 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. (March de 1999). 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. (s.d.). Whom? When? How? Another piece of evidence for early treatment of acute hepatitis C. *Hepatology*, 39(5), 1201-1203.
- Wirth, S. (2012). Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 18, pp. 99-104.
- Wong, G. L.-H. (26 de March de 2013). 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.*
- World Health Organization. (2016). *GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION UPDATED VERSION.*
- Wyles, D., Ruane, P., Sulkowski, M., Dieterich, D., Luetkemeyer, A., Morgan, T., . . . Ackerman, P. (22-26 de April de 2015). *Daclatasvir Plus Sofosbuvir for Treatment of HCV Genotypes 1-4 in HIV-HCV Coinfection: The ALLY-2 Study.* Acesso em 11 de June de 2015, disponível em Conference Reports for NaTaP: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_54.htm](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. (s.d.). *Sofosbuvir in Genotypes 2 or 3 Valence Trial.* Fonte: <http://depts.washington.edu/hepstudy/presentations/uploads/93/valence.pdf>
- Zeuzem, S., Dusheiko, G. M., Salupere, R., Mangia, A., Flisiak, R., Hyland, R. H., . . . Weiland, O. (22 de May de 2014). 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., . . . Beaugrand, M. (2005). Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 41(1), 48-54.

