

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite C e coinfecções

Nº 408
Dezembro/2018



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018

Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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

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



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

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

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



APRESENTAÇÃO

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

DELIBERAÇÃO INICIAL

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

CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas manifestações 225 na Consulta Pública nº68 que foi realizada no período de 09/11/2018 a 19/11/2018 sobre o PCDT de Hepatite C e coinfeções. Abaixo seguem as respostas aos questionamentos encaminhados pelas contribuições da consulta pública:

Contribuição	Considerações	Decisão
Na tabela 7.2.2, de "tratamento de pacientes já experimentados a DAAs", na primeira coluna de situações, em que aparece "paciente sem cirrose ou com cirrose Child A que não fizeram tratamento prévio com NS5a, mas foram tratados com esquemas contendo simeprevir (gen. 1), SOF+RBV (gen. 2) ou PR+SOF (gen. 3)", nas alternativas referentes aos gen. 1a e 1b, aparece como possibilidades terapêuticas o uso dos seguintes esquemas: (1) SOF+DAC, (2) SOF+LED, (3) GP, e (4) SOF+VEL. O 3º esquema sugerido, "GP (glecaprevir + pibrentasvir)" inclui o IP (inibidor de NS3/4) glecaprevir. Há um entendimento geral que uma pessoa que falhou a IP de 1ª geração (caso do simeprevir) não deveria ser resgatada com esquema contendo uma droga + outro IP. Se esse paciente apresentar alguma resistência cruzada ao glecaprevir, adquirida do uso do simeprevir, estará usando apenas o SOF para combater a infecção resistente. Embora o guideline da AASLD sugira esse como um esquema possível para tratamento de paciente falhado com GP, esse documento revela que a evidência para recomendação desse esquema nessa situação tem recomendação moderada, baseada em evidência pouco robusta. Sugiro que seja retirada essa opção de tratamento de resgate para os pacientes com gen. 1. Ou que seja acrescido o uso de SOF ao GP nessa situação, como recomendado em outras situações.	Resposta- De fato, esta recomendação se faz de acordo com estudo MAGELLAN-1 (NCT02446717). Parte 2, randomizado, fase 3. Tal recomendação está também prevista na guia terapêutica americana. Fred Poordad, et al. HEPATOLOGY, Vol. 67, No. 4, 2018. Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 and Past Direct-Acting Antiviral Treatment Failure	Acatado
No item crianças:	O item 3 não pode ser acatado até que estudos sejam publicados e as	Item 1. Acatado



<p>1. Não é correto dizer que a prevenção de hepatite C em crianças pode ser prevenida pelo rastreamento da infecção pelo HCV em gestantes. NAO EXISTE PROFILAXIA DURANTE A GESTACAO PARA PREVENIR A HEPATITE C EM RN.</p> <p>2. atualmente não se recomenda mais para iniciar o tratamento em crianças - elevações de transaminases maior que 1,5 (VIDE BIBLIOGRAFIA). DEVEREMOS TRATAR TODAS AS CRIANÇAS INDEPENDENTEMENTE DOS NIVEIS DE TRANSAMINASES</p> <p>3. Quanto ao tratamento – manter o que está escrito- mas deveremos escrever que Peg IFN e ribavirina em crianças menores de 11 anos deverão sofrer alterações em menos de um ano pois os estudos principalmente em crianças de 6-12 anos já estão finalizados e deverá ser liberado sofo e ledispavir.</p>	<p>alterações estejam incluídas em bula no registro brasileiro (ANVISA).</p>	<p>Item 2. Acatado</p> <p>Item 3. Não acatado</p>
<p>Em relação ao item 7.2.1, que trata das opções de tratamento da Hepatite C Aguda e Crônica para pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, não submetidos à tratamento prévio com DAAs, sugerimos:</p> <p>1) Incluir indicação de 8 semanas de tempo de tratamento com Viekira Pak (ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir), para os pacientes do genótipo 1b, sem tratamento prévio, com grau de fibrose F0-F2. De acordo com bula¹ registrada na Anvisa (vide figura 1).</p> <p>2) Alterar o tempo de tratamento com Viekira Pak (ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir) de 24 semanas para 12 semanas, para os pacientes do genótipo GT1a, sem tratamento prévio, com cirrose child-A. Segundo a bula, apenas os pacientes genótipo 1a, com cirrose, que tiveram resposta anterior nula ao tratamento com interferon (IFN) e ribavirina devem receber Viekira Pak e ribavirina por 24 semanas (vide bula).</p> <p>3) Em relação ao item 7.2.2, que trata das opções de tratamento da Hepatite C para pacientes submetidos à tratamentos prévios com DAAs, sugerimos as seguintes alterações: Considerar que para pacientes de genótipos 1, 2, 4, 5 e 6, previamente tratados com PR e/ou ribavirina e/ou sofosbuvir, o tempo de tratamento com Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) para os pacientes sem cirrose é de 8 semanas, e de 12 semanas para os pacientes com cirrose child-A. Para os</p> <p>4) Pacientes genótipo 1, previamente tratados com NS3/4A, o tempo recomendado de tratamento com Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) é de 12 semanas, tanto para pacientes sem cirrose quanto para os pacientes com cirrose child-A.</p> <p>5) Já para os pacientes genótipo 1, previamente tratados com NS5A, e para os pacientes genótipo 3, previamente tratados com PR e/ou ribavirina e/ou sofosbuvir, o tempo de tratamento recomendável com Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) é de 16 semanas, sem a adição de sofosbuvir, tanto para os pacientes sem cirrose quanto para aqueles com cirrose child-A. Seguindo assim às recomendações da bula² do produto aprovada pela Anvisa (vide bula):</p> <p>No item 7.2, destaca-se que “a efetividade terapêutica mensurada pela resposta virológica sustentada (RVS) é absolutamente comparável entre todos os esquemas propostos”, o que permitiria a análise da oferta no SUS baseada em uma análise de custo-minimização, priorizando as alternativas com menor impacto financeiro ao Sistema. No entanto, no item 8, ressalta-se que pacientes em uso de ribavirina devem realizar hemograma e teste de creatinina nas semanas 4, 8, e 12, ou até com maior frequência caso necessário, com objetivo de analisar a anemia. Além disso, no item 3.2.2.2 é destacado que a necessidade do teste de genotipagem, e sub-genotipagem, dependerá da alternativa terapêutica que for são ofertada no SUS. Uma vez que a realização de testes de hemograma, creatinina, genotipagem e sub-genotipagem custeados pelo SUS, a escolha de um esquema de tratamento pangentípico, de curta duração, que não exija o</p>	<p>1) De fato, o estudo abaixo mencionado avalia essa possibilidade. No entanto, esse tipo de indicação se restringe a pacientes gen 1 b de F0-F2, e não submetidos a qualquer tratamento prévio. Essa escolha implicaria na necessidade de genotipagem e avaliação detalhada da fibrose, não bastando a exclusão de cirrose. Welzel TM et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Jul;2(7):494-500.</p> <p>2) Resposta- A informação relativa ao tipo de resposta ao tratamento prévio com interferon (IFN) e ribavirina nem sempre é disponível. Portanto, no sentido de assegurar aos pacientes a maior chance de sucesso, não é possível modificar essa recomendação.</p> <p>3) Resposta- Essa observação é correta. Dessa forma para pacientes genótipo 2 que receberam SOF+RBV ou pacientes genótipos 1, 2, 4, 5 e 6 que receberam PegIFN+RBV poderiam receber 8 ou 12 semanas, a depender ou não da presença de cirrose Child-A.</p> <p>4. Para os pacientes genótipo 1, previamente tratados com NS3/4A, o tempo recomendado de tratamento com Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) é de 12 semanas, tanto para pacientes sem cirrose quanto para os pacientes com cirrose child-A. Resposta: Esta é a recomendação vigente.</p>	<p>1. Não acatado</p> <p>2- Não acatado</p> <p>3- Acatada parcialmente acatado: pacientes tratados anteriormente e com PR já estão contemplados com esquemas de 8 semanas e não catada para o retratamento.</p> <p>4. já contemplado</p> <p>5. Acatado</p>



<p>uso de Ribavirina, e dispense a realização dos exames descritos preservaria os recursos públicos e reduziria o impacto financeiro ao Sistema. Tendo em vista o Plano Nacional de Eliminação da Hepatite C e os guidelines e recomendações internacionais (Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection³; e EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C⁴), a simplificação do modelo de cuidado dos pacientes com hepatite C crônica apresenta-se como condição fundamental para que a meta de eliminação da doença seja alcançada até 2030. Segundo a OMS, em suas Considerações Clínicas Gerais, o “uso de regimes pangenotípicos elimina a necessidade de genotipagem antes do início do tratamento”, e ainda “recomenda que a avaliação do nível de fibrose do fígado deve ser feita por meio de testes não-invasivos (ex: APRI score ou FIB-4 test)” para determinar se o há cirrose antes do início do tratamento (p.15). De acordo com o EASL (Associação Europeia para o Estudo do Fígado), a “disponibilização dos novos regimes pangenotípicos oferece aos profissionais de saúde mundialmente a oportunidade de simplificar consideravelmente, e por isso facilitar, o acesso ao tratamento ao mesmo tempo em que reduzem os custos” para o sistema de saúde (p.26). Em estudo recente, US Project EASY Study⁵, analisou-se os benefícios clínicos, o impacto financeiro ao sistema de saúde e o tempo mais curto para o atingimento da meta de eliminação da hepatite C resultantes do uso de esquemas pangenotípicos simplificados, de 8 semanas, e Programa de Monitoramento para pacientes naive, com grau de fibrose de F0-F3, nos Estados Unidos. O estudo analisou os benefícios descritos acima ao comparar os resultados alcançados com tratamento pangenotípico de 12 semanas em relação ao tratamento pangenotípico de 8 semanas para a população-alvo. De acordo com os resultados do estudo, a estratégia de utilização de regime de 12 semanas garantiu a eliminação do vírus em todos os pacientes portadores de hepatite C crônica apenas em 2031. Em comparação, a estratégia de uso de tratamentos de 8 semanas para os pacientes F0-F3 garantiu a eliminação em até 2028, com 146.237 (7,0%) pacientes a mais atingindo RVS, 16.358 (-19,8%) casos de doença hepática terminal e 13.977 (-25,9%) mortes evitadas por complicações hepáticas até o ano 2031. O alcance antecipado da meta de eliminação gerou a economia de USD 55,6 bilhões (USD 23.191 por paciente tratado) até 2031. A estratégia de simplificação do tratamento, com esquema de 8 semanas, economizaria 3,7 milhões de visitas ao especialista e USD 0,37 bilhões em custos para o sistema de saúde. Embora os custos de saúde nos Estados Unidos sejam diferentes dos custos do SUS no Brasil, não seria prudente inferir que a opção por esquema de tratamento pangenotípico, de apenas 8 semanas, sem o uso de ribavirina, geraria economia significativa dos recursos públicos e menor impacto social aos pacientes de Hepatite C? Com as contribuições apresentadas a AbbVie reintera seu compromisso com a Saúde Pública e o Plano Nacional de Eliminação da Hepatite C no Brasil.</p> <p>Referências:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Abbvie Farmacêutica Ltda. Viekira Pak (ombitasvir/veruprevir/ritonavir+dasabuvir) [Bula]. São Paulo.2. Abbvie Farmacêutica Ltda. Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) [Bula]. São Paulo.3. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, World Health Organization, 2018.4. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol, 2018;17. 5. US Project EASY Study, AASLD abstract poster summary, abstract n. 688, p.408.	<p>5) De fato, para pacientes genótipo 1 e 3, previamente tratados com NS5A, existe a possibilidade de uso de glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas, algo que poderia ser eventualmente considerado após a avaliação do custo minimização.</p>	
<p>Porque os pacientes pediátricos não estão inclusos no esquema com as novas medicações? É um absurdo pensar em ribavirina e interferon para crianças por tantas semanas sendo que temos tratamento via oral por poucas semanas!! Repensem esse aspecto!</p>	<p>As pesquisas ainda não estão disponíveis para todos os medicamentos (DAA) elencados no PCDT. Apenas sofosbuvir e ledipasvir está aprovado e incluído no PCDT, para crianças maiores de 11 anos. Entretanto para idade inferior não a 11 anos continua sendo o Peguiinterferon + Ribavirina</p>	<p>Não acatada</p>



<p>No fluxograma da linha de Cuidados deveria deixar claro e descrito em "outros serviços" as ONGs/Associações de pacientes que realizam o procedimento de testagem rápida, com pré e pós aconselhamento. As mesmas dão uma colaboração importante nesse procedimento, principalmente na busca ativa extra-muros, pois é comum que os serviços não tenham RH suficiente para essas ações externas, e que trazem resultados exitosos para essa enfermidade assintomática com grande potencial de cronicidade. Sugestão dentro do tema: - A realização de uma capacitação geral às associações de pacientes que ainda não estão familiarizadas com as prerrogativas do procedimento poderia agregar outras e assim corroborar com as metas de eliminação até 2030, e mesmo pelos percentuais a serem encontrados, obter uma estatística mais próxima da realidade em nosso país.</p> <p>Para pacientes em diálise deveriam ser indicados apenas esquemas pangentotípicos que pudessem dispensar genotipagem prévia. Isto facilitaria muito a microeliminação da hepatite C nas unidades de diálise do Brasil.</p>	<p>A sugestão da utilização de medicamentos pangentotípicos é bastante interessante, pois não implica na utilização de genotipagem prévia, porém a decisão do medicamento a ser utilizado, será feita durante processo de licitação.</p>	<p>Não acatado</p>
<p>Acho que todas as drogas elencadas têm sua melhor indicação e relação custo-benefício adequada mas acho que todas deveriam ser adquiridas pelo Ministério da Saúde para que tivéssemos no SUS todas as opções terapêuticas que seriam indicadas em cada situação clínica específica como resgate de falhados em genótipo 1 e principalmente genótipo 3 em portadores de insuficiência renal.</p>	<p>Todas as drogas registradas na Anvisa foram incorporadas pela Conitec no SUS. As drogas que estarão disponíveis passarão pela avaliação de custo minimização durante o processo licitatório.</p>	<p>Não acatado</p>
<p>Acho que todas opções terapêuticas principalmente as pangentotípicas e que podem tratar pacientes com insuficiência renal devem ser adquiridas pelo Ministério da Saúde para os usuários do SUS quem merecem receber também medicações mais eficazes e de fácil adesão e que terão uma utilização mais longa evitando demora na atualização e principalmente desabastecimento como agora.</p>	<p>As propostas terapêuticas apresentadas no PCDT para os casos de IRC com depuração de creatinina < 30mL/min, atendem às especificidades da patologia.</p>	<p>Não acatado</p>
<p>1. Tratamento da hepatite C aguda e Crônica para pacientes pediátricos. SOFOSBUVIR/LEDISPASVIR (idade > ou -- 12 anos, GENÓTIPOS 1,4,5 e 6 (12 semanas de tratamento) SOFOSBUVIR+RIBAVIRINA para adolescentes - com Genótipo 2 ou 3</p> <p>2. Anexo II - Fluxograma da linha de cuidado Prevenção, Diagnóstico - citar população vulnerável.</p> <p>3.No DIAGNÓSTICO - Teste rápido-Notificação-Carga viral (nessa sequência)</p> <p>4. Consultas e exames citados para todos ou só para os cirróticos?</p>	<p>1. Sugestão já contemplada no PCDT</p> <p>2. Sugestão incluída no fluxograma</p> <p>3. Sugestão incluída no fluxograma</p> <p>4. Só para os pacientes F3 e F4</p>	<p>1. já contemplado</p> <p>2. acatado</p> <p>3. acatado</p> <p>4. acatado</p>
<p>Rio de Janeiro, 18 de novembro de 2018</p> <p>Sugestões do Grupo de Fígado do Rio de Janeiro à CONITEC no que se refere ao Consulta Pública CONITEC/SCTIE Nº 68/2018</p> <p>1. No quadro 9, que se refere ao acompanhamento de pacientes com hepatite C crônica e cirrose julgamos fundamental incluir o acompanhamento com ultrassonografia do abdome superior a cada seis meses, mesmo este item já estando descrito no quadro 8. Sugestão incluída.</p> <p>2. É fundamental repetir a necessidade da inclusão da ultrassonografia de abdome também no quadro nove uma vez que este se refere Apenas a pacientes com o diagnóstico de cirrose, e a ultrassonografia do abdome superior é o método que permite a triagem do carcinoma hepatocelular, sendo de fundamental importância no paciente cirrótico. Sugestão incluída.</p> <p>3. Da mesma forma a solicitação de Endoscopia Digestiva alta a cada seis-doze meses também está incluída no quadro 8 (exames laboratoriais a serem solicitados para pacientes sem cirrose). Essa recomendação não está embasada cientificamente. O paciente cirrótico deve repetir EDA anualmente se apresentar varizes > 5 mm 11e a cada 36 meses se apresentar varizes < 5mm na primeira endoscopia. Sugerimos, assim, que seja modificado para "Endoscopia Digestiva para cada 12- 24/36 meses".</p>	<p>1. Sugestão incluída.</p> <p>2. Sugestão incluída.</p> <p>3. Sugestão incluída</p> <p>4. Esta observação é interessante, entretanto os estudos não foram publicados e não está recomendado em bula do medicamento registrado na ANVISA.</p>	<p>1. acatado.</p> <p>2. acatado</p> <p>3. acatado</p> <p>4. Não acatado</p>



<p>Sugestão incluída</p> <p>4. Esquemas de tratamento sugerido é tratar pacientes de genótipo 1 a 6 com cirrose compensada por 8 semanas para pacientes não tratados anteriormente com DAA; Esta observação é interessante, entretanto os estudos não foram publicados e não está recomendado em bula no medicamento registrado na ANVISA.</p>		
<p>RIBAVIRINA Utilização do 3D em pacientes com genótipo 1a. A utilização de ribavirina, nos diferentes esquemas terapêuticos para hepatite C, tem sido recomendada em muitas circunstâncias, por aumentar as chances de sucesso terapêutico, mesmo na era do uso dos medicamentos de ação direta 1-3. Essa recomendação se faz, de forma geral, naqueles esquemas com menor potência ou menor barreira genética, onde a inclusão da ribavirina parece aumentar as chances de sucesso terapêutico. Ainda em algumas populações específicas, como pacientes não respondedores a tratamento prévio e que utilizem determinados esquemas terapêuticos para o retratamento, aconselha-se a utilização complementar de ribavirina, no sentido de se garantir maior chance de sucesso.^{2,3} Tal situação ocorre, por exemplo em pacientes com hepatite C, genótipo 1 a, COM OU SEM CIRROSE, quando se utilize a associação de ombitasvir/veruprevir/ ritonavir + dasabuvir. Nessa circunstância a utilização de ribavirina é obrigatória, pois a sua ausência diminui as chances de sucesso. Para esses pacientes a utilização de ribavirina é recomendada e obrigatória. Situação ainda particular é a dos pacientes cirróticos 1a, que além de necessitarem do uso da ribavirina necessitam ainda ter seu esquema terapêutico estendido para 24 semanas ^{1,4}. No caso dos pacientes com doença renal avançada, mantém-se a mesma recomendação, com o agravante de que tais pacientes apresentam contra-indicação formal para o uso da ribavirina. Tais recomendações são previstas nas bulas desse medicamento, aprovada pela ANVISA ou em outros países^{5,6}. Tais recomendações se baseiam em estudos clínicos randomizados fase III ^{5,6}. Importante também mencionar que a utilização de ribavirina nos pacientes com genótipo 1 a, com ou sem cirrose, está associada a maior número de efeitos colaterais e menor chance de sucesso^{1,4}. Desta forma e levando-se em consideração a possibilidade de outras opções terapêuticas previstas no PCDT proposto, altamente eficazes e mais seguras para os pacientes com genótipo 1 a, com ou sem cirrose e principalmente os com doença renal avançada, a indicação da associação ombitasvir/veruprevir/ ritonavir + dasabuvir+ ribavirina, em minha opinião é absolutamente inadequada e até antiética. De acordo com os princípios do SUS, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que estabelecem critérios para o tratamento preconizado, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas⁷. É, portanto, dever dos gestores do SUS, garantir além do custo-efetividade, a melhor evidência científica e segurança dos pacientes pelo SUS atendidos. Dentro desse raciocínio, reitero minha opinião de que a utilização da associação ombitasvir/veruprevir/ ritonavir + dasabuvir+ ribavirina para TODOS OS pacientes genótipo 1 a, é inadequada, insegura e antiética, visto as outras opções disponíveis para essa situação e previstas no PCDT proposto. Inserção de várias Referências Bibliográficas.</p>	<p>Versa sobre a contra-indicação do uso de 3D+Riba para pacientes com HCV, genótipo 1a.</p> <p>Resposta: A obrigatoriedade da utilização de Ribavirina, para o genótipo 1a com presença ou não de cirrose, assim como a obrigatoriedade de esquema prolongado de 24 semanas para pacientes cirróticos, torna esta opção uma alternativa inferior quanto à adesão e à possibilidade de efeitos colaterais comparativamente aos outros esquemas igualmente incorporados para o tratamento de pacientes em condições idênticas. Os pacientes nessa situação serão tratados com outras opções terapêuticas que constam no PCDT.</p>	<p>Acatado.</p>
<p>Gostaríamos, primeiramente, de parabenizar os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião do plenário, realizada nos dias 07 e 08 de novembro de 2018, que deliberaram para que a atualização do PCDT de Hepatite C fosse submetida à consulta pública com recomendação preliminar favorável. A inclusão de novos tratamentos em consonância com as principais guias internacionais permitirá que médico e paciente tenham acesso a tratamentos inovadores cada vez mais simples e por expandir o acesso o tratamento a milhares de brasileiros, através de um programa sustentável e custo-efetivo, características fundamentais para o ambicioso programa de eliminação da OMS. Respeitosamente, gostaríamos de contribuir para esta consulta pública com alguns dados científicos, tendo</p>	<ol style="list-style-type: none">1. As observações referentes à tipografia serão acatadas no processo de revisão ortográfica.2. Pacientes cuja expectativa de vida, devido à hepatopatia e outras comorbidades, for inferior a 12 meses poderão ter a indicação de tratamento individualizada.	<ol style="list-style-type: none">1. acatado2. acatado3. acatado4. Não acatado.5. Já contemplada revisão de literatura.



<p>em vista recentes evidências em relação ao uso do Sofosbuvir em combinação com Ledipasvir ou Velpatasvir, em diferentes populações de pacientes.</p> <p>1. Erros tipográficos:• Na pág. 13, o texto que antecede ao Quadro 6, está desconfigurado, com ausência de espaços entre as palavras;• No segundo parágrafo do item 3.2.2.4, pág. 14, que aborda os exames complementares não há espaço entre o ponto e o início da frase (“...de câncer.A fim de...”);• Também não há espaço na primeira casela do quadro 8 (“Testerápido”), da pág. 15; entre a primeira e segunda frase do segundo “bullet” do item 5 (Critérios de Exclusão); e no terceiro parágrafo da pág. 17 (item 6.1), (“vírus.O tratamento...). Isso não compromete a leitura ou interpretação do texto.</p> <p>2. Quando o protocolo exclui dos tratamentos os pacientes com expectativa de vida inferior a 12 meses por hepatopatia ou outra comorbidade e cita como referência a AASLD 2017, isso não mais se encontra no guia da AASLD; o texto atual é: “Patients with a short life expectancy owing to liver disease should be managed in consultation with an expert.”, com evidência IA, ficando restrito a não indicação apenas naqueles corretamente descrito no item 5, Critérios de exclusão, segundo “bullet” quando exclui da indicação os com expectativa de vida inferior a 12 meses de causas não-hepáticas.</p> <p>3. Nossa sugestão é a retirada do 4º tópico. Ainda se referindo aos critérios de exclusão, não concordamos com a exclusão da possibilidade terapêutica o último tópico que aborda hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento já que haverá diversas opções terapêuticas e a hipersensibilidade a um composto não necessariamente significa hipersensibilidade a todos os DAAs.</p> <p>4. No item 6.3 (Pacientes com doença renal crônica), no primeiro parágrafo há uma orientação sobre o usos dos medicamentos indicados nesse PCDT para pacientes com disfunção renal leve ou moderada (CrCL> 30mL/min) informando não haver necessidade de ajuste de dose dos medicamentos; cabe aqui uma ressalva ao uso da RBV que deverá ter a dose reduzida já em pacientes com filtração glomerular inferior a 50mL/min, pois a não observância poderá causar anemia clinicamente significativa, já que a RBV é um dos medicamento indicados no referido PCDT. Sugerimos que essa observação seja incluída com destaque no tópico assim como na tabela</p> <p>5. 7.1, pág. 19.O protocolo refere-se aos tratamentos como em “condição de similaridade”, item 7.2, página 19, o que em alguns aspectos concordamos, mas que gostaríamos de salientar algumas diferenças significativas quando pensamos em um programa de eliminação. A associação de Sofosbuvir e Velpatasvir (SOF/VEL), em comprimido único ao dia, oferece taxas de cura global de 98% com apenas 12 semanas de tratamento para diferentes perfis de pacientes, desde aqueles sem fibrose até aqueles com cirrose avançada, incluindo descompensação hepática. A eficácia da associação de SOF/VEL foi avaliada em cinco estudos clínicos de fase 3 que incluíram mais de 1.400 pacientes. Nestes estudos foram avaliados diversos perfis de pacientes, incluindo aqueles com e sem cirrose, inclusive com cirrose descompensada, coinfectados HCV/HIV e previamente experimentados a outros tratamentos. Desde o lançamento do produto em 2016, SOF/VEL já foi amplamente utilizado em diversos estudos de vida real com resultados de eficácia e segurança reproduzidos nessas coortes (Curry et al, 2017; von Felden et al, 2018;). SOF/VEL é o único esquema de tratamento de comprimido único ao dia, independente de alimentos, pangenotípico e de duração fixa de 12 semanas de tratamento para os diferentes perfis de pacientes. Quando avaliamos a severidade da doença hepática dos pacientes genótipos 1-6 incluídos nos ensaios clínicos da combinação SOF/VEL por 12 semanas, vemos que 43% apresentavam fibrose avançada F3-F4, 27% fibrose significativa e 30% fibrose leve, com RVS global de 98% sem diferença estatística entre os diferentes graus de fibrose (Puoti, SAT-233, EASL 2017; Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2015; Foster GR, et al. New Engl J Med. 2015; Foster GR, et al. New Engl J Med. 2015;</p>	<p>3. Pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento ou a um dos seus componentes deverão ter esse tratamento suspenso e a indicação de novo esquema terapêutico deverá ser feito de forma individualizada</p> <p>4. Sugestão prevista no PCDT.</p> <p>5. Considerações das propriedades do SOF+VEL: O embasamento bibliográfico exposto foi considerado para elaboração do PCDT.</p>	
--	---	--



Brau, IAS, 2016) Em análise de subgrupos observamos que alguns fatores que poderiam ser preditivos de má resposta, como grau de fibrose, carga viral, variantes associadas à resistência NS3, presença da A30K e Y93H não impactam significativamente na RVS de pacientes naives, não cirróticos, tratados com SOF/VEL 12 semanas (Foster G. N Engl J Med 2015;373:2608-17, Jacobson, I. Gastro. 2017;153:113–122, data on file; GLE/PIB: Zeuzem, Foster, N Engl J Med 2018;378:354-69). Em relação ao tratamento de pacientes cirróticos, achamos pertinente levantar a discussão sobre os pacientes compensados com episódio prévio de descompensação hepática. Sabemos que a cirrose é uma doença progressiva e dinâmica em seus estágios (Hepatology 2010; 52:329A) e que a escolha do regime de tratamento ideal para um paciente pode se modificar de acordo com estas flutuações. Pacientes cirróticos podem ser tratados com a combinação de SOF/VEL por 12 semanas, sendo compensados ou descompensados, cabendo a adição de RBV apenas ao esquema nos descompensados. Os poucos pacientes intolerantes à RBV ou quando contraindicado, podem ser tratados com SOF/VEL sem RBV por 24 semanas (bula ANVISA Epclusa). Dados são escassos em relação à tolerância da RBV quando em combinação com DAAs, a maior parte das evidências de descontinuação por eventos adversos são provenientes de estudos da combinação de RBV com IFN ou com IFN associado a inibidores de protease de primeira geração, sabidamente mais tóxicos e com taxas de descontinuação precoce do tratamento elevadas, podendo chegar a mais de 40% em algumas coortes (J Hepatol, 2015 Feb;62(2):286-93). No ensaio clínico ASTRAL 4, que incluiu 267 pacientes com cirrose descompensada, população mais vulnerável aos efeitos tóxicos da ribavirina, para serem tratados com SOF/VEL 12 semanas, com ou sem RBV, ou com SOF/VEL por 24 semanas, o número de eventos adversos sérios foi similar entre os grupos, sem diferença em relação a taxa de descontinuação por evento adverso entre os grupos. Apenas 9 descontinuações entre os 267 pacientes tratados, mostrando elevada tolerabilidade desta combinação, mesmo em associação com RBV, em pacientes com cirrose descompensada. A RVS global em pacientes tratados por 12 semanas com RBV foi de 94% e no grupo randomizado para 24 semanas sem RBV de 86% (Charlton MR, et al. ASTRAL-4 study, Hepatology 2015;62(6):1387A-1388^a, AASLD 2015). Estudo de coorte italiana, apresentado no AASLD 2018, incluindo 276 pacientes cirróticos compensados e descompensados GT 1, 2, 3, 4, e 6 mostrou RVS global de 96% com esta combinação por 12 semanas com ou sem RBV. Dados recentes sugerem que a adição de RBV poderia melhorar a resposta apenas naqueles pacientes com cirrose descompensada e plaquetas abaixo de 100 mil ou albumina inferior a 3,5 mg (Pasulo, AASLD 2018, 592). Desta forma, na tabela 7.2.1 página 20 do protocolo que coloca como opção de tratamento para pacientes cirróticos descompensados SOF/VEL por 24 semanas e com observação de que os mesmos quando tolerantes a RBV podem ser tratados por 12 semanas, sugerimos, baseado nestas evidências, que a duração de tratamento preferencial de SOF/VEL nesta população seja de 12 semanas com RBV, ficando reservado prolongar o tratamento apenas nos intolerantes a RBV, sabidamente uma proporção menor de indivíduos. Por outro lado, a combinação de Sofosbuvir com Daclatasvir com ribavirina por 12 semanas (SOF+DCV+RBV) foi avaliada no ensaio clínico ALLY 1 (Poordad F, et al. Hepatology 2016), com RVS global de 83% (50/60), e 76% em GT1a (26/34), genótipo mais prevalente no Brasil, ou seja, aproximadamente 1 em cada 5 pacientes tratado com este esquema por 12 semanas e em associação com RBV, não alcançaram RVS 12. Estudos de vida real com SOF+DCV±RBV (Nelson DR, et al. Hepatology 2015; Leroy V, et al. Hepatology 2016; Foster GR, et al. Gastroenterology 2015; Hézode C, et al. Liver Int. 2017) incluíram dados de 12 e 24 semanas; as taxas de RVS 12 variaram de 50-83% com 12 semanas de tratamento e de 82-92% com 24 semanas de tratamento, sendo que o único estudo que alcançou taxas de RVS12 superior a 90% utilizou RBV e incluiu apenas 26 pacientes. Em relação ao tratamento de pacientes GT3, dados recentes de vida real apresentados no congresso americano (AASLD 2018), demonstram taxas de RVS em GT3 cirróticos de 98% com SOF/VEL e em pacientes com carga viral acima de 6 milhões RVS de 97% com SOF/VEL (TRIO study, AASLD 2018). Coorte grega, também avaliando a eficácia desta combinação com ou sem



RBV por 12 semanas, em pacientes GT3 cirróticos, encontrou RVS de 94% (Manolakopoulos, AASLD 2018, 636). Em relação ao retratamento de pacientes experimentados a DAAs, gostaríamos de contribuir com alguns estudos de SOF/VEL (Gane et al, Hepatology 2017, Bourliere M, NEJM 2017 e Izumi N, Hepat Int 2018). O estudo de Gane et al, incluiu 69 pacientes experimentados à NS5A, incluindo cirróticos (26%) de genótipo 1, 2 e 3, com RVS 12 de 91% (63/69) quando tratados com SOF/VEL + RBV por 24 semanas, com elevada segurança. As taxas de RVS12 nos pacientes sem RAS no baseline foi de 97% (36/37) e nos com RAS de 89% (24/27). O estudo Polaris-4 (Bourliere M, et al. N Engl J Med 2017;376:2134-46) incluiu exclusivamente pacientes experimentados a DAAs, tratados anteriormente com inibidor NS5B+NS3 (n=38) ou NS5B (n=109) no braço controle (SOF/VEL). Os pacientes foram tratados por 12 semanas sem RBV com RVS12 de 90%, sendo 94% (77/82) em não cirróticos e 86% (59/69) em cirróticos compensados. As taxas de RVS12 por genótipo no braço SOF/VEL foi: GT1a 89% (39/44), GT1b 95% (21/22), GT2 97% (32/33) e, GT3 85% (44/52). As taxas de RVS12 nos pacientes sem RAS no baseline foi de 89% (67/75) e nos com RAS de 90% (63/70), sendo de 100% (8/8) nos pacientes com RAS NS5B. Não houve EA sério relacionado ao tratamento. Recente estudo japonês publicado (Izumi, N, et al Hepatol Intern 2018) avaliou SOF/VEL por 12 ou 24 semanas com RBV em pacientes GT1 e 2 (N=117), randomizados 1:1 alcançou uma resposta geral de 97% (58/60) de RVS no grupo 24 semanas que incluía no grupo GT1 (98% RVS, 47/48) 35% de cirróticos, 22% com 4 tratamentos prévios, 100% experimentados a NS5A e 93% com RAS no baseline, demonstrando ser também uma opção de resgate. Sobre o uso da combinação de Ledipasvir e Sofosbuvir (LDV/SOF), publicada neste PCDT, gostaríamos de contribuir com alguns dados referentes a duas subpopulações, coinfectados com HIV e afrodescendentes, excluídas da opção de tratamento com 8 semanas, na observação do quadro 7.2.1, item 2, página 20. A associação de Ledipasvir e Sofosbuvir (LDV/SOF), também em comprimido único ao dia, foi igualmente amplamente estudada em ensaios clínicos, incluindo cerca de 1300 pacientes cirróticos, compensados e descompensados, naives e experimentados e também em coinfectados com HIV, com RVS global de 97%. Esta associação, também altamente eficaz e segura, tem sua duração de tratamento variável de 8 a 24 semanas, conforme o perfil do paciente, a diferença da combinação de SOF/VEL, cuja duração do tratamento é fixa de 12 semanas, ficando apenas a opção de prolongar o tratamento para 24 semanas em cirróticos descompensados intolerantes à ribavirina. Os pacientes coinfectados com HIV foram avaliados no ensaio clínico ION 4, demonstrando alta eficácia desta combinação com o tratamento de 12 semanas, com RVS global de 96% (n=335). Neste estudo, 34% (n=115) dos pacientes eram negros e 55% (n=185) experimentados. Em relação ao tratamento desta mesma subpopulação por 8 semanas, há dois estudos prospectivos e 4 estudos de vida real. LDV/SOF por 8 semanas em coinfectados com HIV apresentou elevada RVS, 96%, comparável aos monoinfectados (Buggisch et al, EASL 2017). Em relação aos afrodescendentes, análise combinada de dados de vida real demonstrou 97% de RVS em afroamericanos tratados com LDV/SOF por 8 semanas (CEDARS-SINAL, patients from HCV-TRIO, IFI, Burmans pharmacy and Kaiser Permanente Southern California, Sundaram, AASLD 2016). Nos ensaios clínicos ION, nas análises de subgrupos, também não houve diferença estatística de RVS entre negros e não negros. Na bula brasileira, não há restrição ao uso desta combinação nestas subpopulações (Bula ANVISA Harvoni). Gostaríamos também, de salientar que a população negra norte-americana difere substancialmente da população miscigenada brasileira. Outro ponto que gostaríamos de contribuir refere-se à escolha do regime terapêutico quando analisamos dados da severidade da doença hepática dos pacientes genótipo 1 incluídos nos estudos de 8 semanas de duração de tratamento. O estudo ION 3 (n=123) obteve RVS global de 97% ao tratar com LDV/SOF pacientes naives, com carga viral mediana de 6,23 log IU/ml, não cirróticos (embora 16% eram cirróticos por fibrotest). Os pacientes incluídos neste estudo tinham 61% fibrose graus 2 e 3 (F2,F3) ou cirrose (F4) (Kowdley K, et al. N Engl J Med 2014;370:1879-1888; Zeuzem S, AASLD 2016, Oral 253). Em estudos de vida real, mais de 6 mil pacientes já foram tratados por 8



<p>semanas com esta combinação com taxas de RVS entre 93-100% (Kowdley KV, et al. N Engl J Med 2014;370:1879–88; Isakov V, et al. AASLD 2016; Poster #2030; Qureshi K, et al. EASL 2016; Poster #SAT-192; Buggisch P, et al. AASLD 2016; Poster #883; Ingiliz P, et al. Clin Infect Dis 2016;63:1320–4; Buggisch P, et al. EASL 2016; Poster #SAT-243; Terrault N, et al. Gastroenterology 2016;151:1131–40; Crespo J, et al. EASL 2016; Poster #LBP-511; Lai JB, et al. EASL 2016; Poster #SAT-177; Sánchez-Conde M, et al. AASLD 2016; Poster #2009; Curry M, et al. AASLD 2015; Poster #1046; Latt NL, et al. EASL 2016; Poster #SAT-227; Issa D, et al. AASLD 2016; Poster #1995; Backus L et al. Hepatology 2016;64:405–14; Ioannou GN, et al. Gastroenterology 2016;151:457–71). Estudo do Veteran Affairs, maior sistema de saúde integrado dos EUA e de população reconhecida por ser difícil de tratar, estudo de vida real obteve RVS de 95% e 96% quando tratados por 8 (n=1975) ou 12 semanas (n=1556), respectivamente (Ioannou, AASLD, 2015, Presentation O21). Em análise integrada de dados de vida real da combinação de LDV/SOF, a RVS 12 entre pacientes elegíveis a receber 8 semanas foi de 99%, sem diferença quando se estratificou por idade acima de 65 anos, brancos, afro-americanos ou hispânicos, GT1a, GT1b, F0, 1, 2 ou 3, coinfeção com HIV e carga viral acima de 6 milhões/ml (Sundaram, AASLD 2016, LT- 16). Por fim, gostaríamos de também contribuir para esta consulta pública com alguns dados em pacientes com insuficiência renal crônica, tendo em vista recentes evidências científicas em relação ao uso do Sofosbuvir nesta subpopulação. Sabemos que o Sofosbuvir apresenta depuração renal e que, em pacientes com clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, há um acúmulo de metabólito de significado incerto. Desta forma, cada vez mais pesquisadores tem tentando elucidar a eficácia e a segurança desta combinação nesta subpopulação com doença renal grave. Estudos preliminares já evidenciavam que diminuição da dose ou tomada em dias alternados não seria uma alternativa por perda de eficácia. Estudos recentes tem demonstrado perfil de segurança adequado com o uso da dose plena, em diferentes combinações, com taxas de RVS elevadas. Estudo apresentado no AASLD deste ano, 59 pacientes com IRC dialítica tratados com SOF/VEL por 12 semanas obtiveram 95% de RVS, sendo 17 deles cirróticos compensados, 13 experimentados e 19 com transplante renal prévio. SOF/VEL foi bem tolerado e não houve descontinuação do tratamento relacionado a eventos adversos sérios (Gane et al. SOF/VEL for 12 Weeks Is Safe and Effective in Patients Undergoing Dialysis. AASLD, 2018). No estudo ERCHIVES, publicado este ano, dados de vida real em pacientes com IRC tratados com a combinação de Ledipasvir/Sofosbuvir, com ou sem RBV, observou-se RVS de 96,7% em 8.303 pacientes tratados com esta combinação e que apresentavam IRC e clearance maior ou igual a 60ml/min, RVS de 97% em 1.427 pacientes com IRC estágio 3 e RVS de 94% em 107 pacientes com IRC estágio 4-5 (Butt AA, et al. ERCHIVES study. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:35-43). Outro estudo, apresentado no AASLD 2017, em 47 pacientes com IRC severa, 39 deles em diálise, 12 cirróticos e 7 com cirrose descompensada com ascite, tratados com sofosbuvir em dose plena em combinação com ledipasvir ou daclatasvir, com ou sem RBV, por 12 ou 24 semanas, conforme genótipo e/ou presença de cirrose, observou-se que todos os pacientes completaram o tratamento e 95,7% obtiveram RVS. Não houve alteração significativa de hemoglobina nem de filtração glomerular no grupo pré-diálise e houve melhora da elastografia hepática após 3 meses do tratamento (Singh A et al. Direct-Acting Antivirals in HCV with Chronic Kidney Disease. AASLD, 2017).</p>		
<p>Considerações: A atualização do PCDT de Hepatite C e Coinfeções faz-se necessária frente ao avanço das terapias disponíveis contra o vírus da hepatite C e objetivo de eliminação desta infecção até 2030. Desta forma parabenizamos os envolvidos nesta atualização do PCDT com proposta de incorporação de novos medicamentos já aprovados e utilizados na Europa e Estados Unidos. O parecer preliminar da CONITEC na 72ª reunião do plenário, realizada nos dias 07 e 08 de novembro de 2018, foi favorável à atualização do PCDT. Do ponto de vista acadêmico, objetivo do presente documento, acreditamos que as opções de tratamento devem se pautar nas evidências científicas de</p>	<ol style="list-style-type: none">1. O embasamento bibliográfico exposto foi considerado para elaboração do PCDT.2. Correção do quadro 63. os esquemas terapêuticos estão pautados nas bibliografias sugeridas	<ol style="list-style-type: none">1. acatado2. acatado3. acatado



eficácia e segurança na população geral de portadores de hepatite C, porém atendendo também subpopulações específicas como os 2

Transplantados de órgãos sólidos, renais crônicos (depuração de creatinina < 30 mL/min) e com cirrose descompensada, por exemplo.

Em resposta a consulta pública prévia CONITEC/SCTIE Nº 46/2018: Proposta de incorporação do Sofosbuvir 400mg associado ao Velpatasvir 100mg no tratamento do genótipo 1 a 6 da Hepatite C e coinfeções de 21/09/2018, foram apresentados trabalhos recentes com esta combinação mostrando eficácia e segurança baseadas em recomendações recentes de sociedades internacionais de hepatologia e publicações recentes acessadas na plataforma Pubmed de 2017 e 2018 (além dos 9 estudos publicados de 2015 a 2017 nos quais aquele parecer CONITEC foi baseado) em que sinalizavam cientificamente a eficácia deste esquema no tratamento da hepatite C.

. Neste documento reapresentamos estes trabalhos mencionados na consulta prévia e atualizamos com considerações / trabalhos deste esquema e de outro esquema de tratamento pangênótico incluído nesta atualização do PCDT (Glecaprevir / pibrentasvir) apresentados no último congresso da associação americana para o estudo do fígado (AASLD) que aconteceu nos dias 9 a 13 de novembro de 2018.

1- Considerações sobre o esquema sofosbuvir / velpatasvir:

- As recomendações internacionais de 2018 da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) e da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) classificaram este esquema de tratamento com nível de evidência A e Classe I de recomendação no tratamento inicial de pacientes com hepatite crônica C genótipos 1 a 4 (cirróticos e não cirróticos), e com nível de evidência B e Classe I nos genótipos 5 a 6 (cirróticos e não cirróticos). Na cirrose descompensada, em virgens de tratamento, este esquema aparece com nível de evidência A e Classe I para todos os genótipos (1 a 6).^{1 3}

- As recomendações internacionais revisadas em abril de 2018 da *European Association for the Study of the Liver* (EASL) classificaram este esquema de tratamento com nível de evidência A e Classe I de recomendação no tratamento de pacientes não cirróticos com genótipos 1 a 4 e nível de evidência B e Classe I de recomendação naqueles com genótipo 5 e 6.²

- Grebely J *et al* (2018) em estudo multicêntrico fase IV em 103 usuários de drogas injetáveis reportaram taxa de resposta virológica sustentada (RVS) de 94% (IC95% 88–98).³

- Hezode C *et al* (2018) avaliaram o impacto das substituições associadas a resistência (RAS) no *baseline* de pacientes tratados com sofosbuvir / velpatasvir nos estudos ASTRAL 1-3, ASTRAL-5 e POLARIS-2-3. Os autores demonstraram altas taxas de RVS independentemente da presença das RAS pré-tratamento.⁴

- Estudo multicêntrico alemão de vida real reportou altas taxas de RVS em 293 pacientes com hepatite crônica C genótipo 3 tratados com sofosbuvir / velpatasvir ± ribavirina (RBV) (RVS de 99,5% por protocolo), sem impacto das RAS no *baseline* na taxa de RVS.⁵

- Esteban R *et al* (2018) conduziram estudo espanhol de fase III avaliando a eficácia e segurança do sofosbuvir / velpatasvir ± ribavirina por 12 semanas em pacientes com cirrose compensada por hepatite crônica C genótipo 3. A RVS global foi de 91% no grupo sem ribavirina e 96% no grupo com ribavirina.⁶

- Estudo de farmacocinética e segurança da combinação sofosbuvir / velpatasvir de Mogalian *et al* (2018) em indivíduos com disfunção hepática (estudo fase I e fase III – Astral-4) demonstrou não ser necessária modificação de dose para pacientes com qualquer grau de disfunção hepática.^{7 4}

- Takehara T *et al* (2018) avaliaram em estudo de fase III o uso de sofosbuvir / velpatasvir ± ribavirina por 12 semanas em 102 pacientes com cirrose descompensada (CHILD B e C) no Japão. Os autores reportaram RVS de 92% nos grupos com e sem ribavirina.⁸

- No cenário de pós-transplante hepático, Agarwal K *et al* (2018) descreveram em 79 pacientes com hepatite C crônica genótipos 1-4 que



este esquema de tratamento obteve RVS global de 96% e ausência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento.⁹

- No contexto de pacientes genótipos 1 e 2 com falha terapêutica a esquema contendo NS5A, Izumi N *et al* (2018) avaliaram o uso desta combinação com ribavirina por 12 ou 24 semanas em população japonesa. Nos 117 participantes, a taxa global de RVS foi de 97% no tratamento de 24 semanas e 82% no tratamento de 12 semanas. A taxa de descontinuação por eventos adversos foi de 2,6%.¹⁰

- Ruggeri M *et al* (2018) realizaram na Itália uma análise de custo / efetividade do sofosbuvir / velpatasvir em dois cenários: 1- independente do grau de fibrose; 2- apenas em pacientes com fibrose avançada. Concluíram que a ampliação do tratamento da hepatite C para pacientes em estágio precoce da infecção é estimada como custo / efetiva na perspectiva do sistema de saúde italiano.¹¹

- Recentes artigos científicos de revisão descrevem este esquema de tratamento como altamente eficaz, bem tolerado, em pílula única oral, pan-genotípico e capaz de simplificar o tratamento da hepatite crônica C.^{12,13}

2- Considerações referentes ao documento de proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hepatite C e coinfeções:

- Sugerimos corrigir o Quadro 6 referente à classificação de Child-Pugh com relação aos níveis de albumina, de acordo com publicação original (Pugh RN, *et al.* 1973)¹⁴. 5

Visto que estudos comparativos internacionais utilizam valores corretos de albumina na classificação da cirrose em compensada e descompensada [Albumina (g/dL) > 3,5; 2,8–3,5;< 2,8], tal modificação torna-se pertinente para a classificação adequada dos pacientes com cirrose.

3- Considerações baseadas em trabalhos apresentados no AASLD 2018:

a) Esquema Glecaprevir / pibrentasvir (GP):

- Dados do estudo Expedition-8 multicêntrico não randomizado *open label* em 280 pacientes cirróticos por VHC compensados e virgens de tratamento genótipos 1 a 6 (com exceção do genótipo 3, não incluído nesta análise) com o uso de GP por 8 semanas foram apresentados. A taxa de resposta virológica sustentada (RVS) por intenção de tratamento foi de 98%, e por protocolo de 100%.¹⁵

- Sulkowski MS *et al* (2018) avaliaram a combinação GP por 12 ou 16 semanas em pacientes VHC genótipo 1 cirróticos e não cirróticos experimentados a esquema com NS5A+SOF±RBV. Dos 177 pacientes incluídos, 132 tinham dados de 12 semanas após o término do tratamento. O esquema foi efetivo no genótipo 1b (12 ou 16 semanas). No genótipo 1a pareceu necessário o tratamento por 16 semanas, sem benefício da adição da ribavirina.¹⁶

- Cacoub P *et al* (2018) fizeram análise agrupada dos estudos de registro com GP para avaliação da relação entre o tratamento e mudanças na qualidade de vida de pacientes com e sem comorbidades psiquiátricas. Dos 2.570 pacientes avaliados, os autores observaram melhora nas ferramentas de avaliação de qualidade de vida tanto ao fim do tratamento como 12 semanas após, independentemente do *status* psiquiátrico. O benefício foi maior observado naqueles com desordens psiquiátricas.¹⁷

- Foram apresentados dados do estudo DORA fase 2/3 Parte 1 que avaliou a combinação GP em pacientes de 12–17 anos com VHC genótipos 1-6. A posologia de 6

adultos foi estudada por 8, 12 e 16 semanas. Dos 47 pacientes com dados para análise no *abstract*, 34 completaram o tratamento, tendo todos RVS. Não foram descritos eventos adversos graves.¹⁸

- Fontana RJ *et al* (2018) descreveram estudo de fase 3 a eficácia e segurança do esquema GP por 8 semanas em pacientes VHC Genótipos 1-6 com APRI ≤1 virgens de tratamento. Na casuística de 230 pacientes, a taxa



<p>de RVS por protocolo foi de 100%, com eventos adversos graves em 2% dos pacientes¹⁹.</p> <ul style="list-style-type: none">- Em pacientes com disfunção renal moderada a grave, Lawitz EJ <i>et al</i> (2018) descreveram em análise integrada dos estudos de fase 2 e 3 com o esquema GP em 205 indivíduos. A taxa de RVS por intenção de tratamento modificada foi de 100%. Seis (3%) pacientes descontinuaram o GP por eventos adversos, sendo 18% graves (nenhum relacionado com o tratamento)²⁰.- Diversos estudos de vida real foram apresentados com a utilização do GP. Na coorte espanhola, em análise interina de 760 pacientes, o esquema se mostrou eficaz e seguro²¹. Em estudo italiano, D'Ambrosio R <i>et al</i> reportaram em 639 pacientes com a utilização de GP por 8 semanas RVS de 98,5%, independentemente do genótipo do VHC(G3 vs. outros, p=0.20), carga viral (<800,000 vs. ≥800,000 UI/ml, p=1.0), status HIV (p=1.0) ou estadio de fibrose hepática (F0-F2 vs. F3-F4, p=1.0)²². Dados de estudo de vida real alemão em 209 pacientes com dados de eficácia mostrou que 99% deles tiveram RVS²³. Na coorte americana TRIO, Flamm SL <i>et al</i> (2018), segundo informações de <i>abstract</i> dos pacientes com dados de eficácia, mostraram RVS de 100%²⁴. <p>b) Esquema Velpatasvir / sofosbuvir:</p> <ul style="list-style-type: none">- Mangia A <i>et al</i> (2018) em estudo de vida real italiano avaliaram em 1102 pacientes com VHC genótipos 1-6 a eficácia desta combinação de tratamento ± RBV por 12 semanas. A RVS global foi de 98,1%. Os autores concluíram que a utilização de 7 <p>1. AASLD and IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. http://www.hcvguidelines.org. Last Updated: May 24, 2018. 2.EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):461-511.</p> <p>sofosbuvir / velpatasvir sem ribavirina por 12 semanas esteve associada com altas taxas de RVS independentemente do genótipo ou da presença de cirrose²⁵.</p> <ul style="list-style-type: none">- Estudo chinês de fase 3 com 264 pacientes genótipos 1-6 mostrou RVS global de 96%²⁶.- Estudo grego de vida de Manolakopoulos S <i>et al</i> (2018) avaliaram esta combinação com ou sem ribavirina em pacientes com VHC genótipo 3, genótipo considerado mais difícil de tratar na era dos antivirais de ação direta. Dos 173 pacientes que completaram tratamento, a RVS¹² foi de 94%, independentemente da via de infecção do VHC, carga viral, gênero, tratamento prévio ou estadio da doença hepática²⁷.- Em outro estudo italiano de vida real, Pasulo L <i>et al</i> (2018) avaliaram esta combinação de sofosbuvir / velpatasvir ± RBV em cirróticos genótipo 3. Dos 276 pacientes avaliados, a RVS por protocolo foi de 96,4%²⁸.- A eficácia de sofosbuvir / velpatasvir em cirróticos compensados por VHC genótipo 3 foi avaliada em estudo multicêntrico por Fagioli S, <i>et al</i>. Foram descritas taxas de RVS de 93% no uso sem ribavirina e 95,5% com o seu uso. Os autores concluíram que este esquema apresenta altas taxas de RVS independentemente do uso de ribavirina nesta população de pacientes²⁹. Referências: 8 <p>Apresentadas 29 referencias</p>		
<p>A atualização do PCDT de Hepatite C e coinfeções faz-se necessária frente ao avanço das terapias disponíveis contra o vírus da hepatite C e objetivo de eliminação desta infecção até 2030. Desta forma parabenizamos os envolvidos nesta atualização do PCDT com proposta de incorporação de novos medicamentos já aprovados e utilizados na Europa e Estados Unidos. O parecer preliminar da CONITEC na 72ª reunião do plenário, realizada nos dias 07 e 08 de novembro de 2018, foi favorável à atualização do PCDT. Do ponto de vista acadêmico, objetivo do presente documento, acreditamos que as opções de tratamento devem se pautar nas evidências científicas de eficácia e segurança na população geral de portadores de hepatite C, porém atendendo também subpopulações específicas como os transplantados de órgãos sólidos, renais crônicos (depuração de creatinina < 30 mL/min) e com cirrose descompensada, por exemplo. Em resposta a consulta pública</p>	<p>Manifestação favorável à atualização do PCDT e da incorporação do SOF+VEL.</p>	<p>Acatado</p>



prévia CONITEC/SCTIE Nº 46/2018: Proposta de incorporação do Sofosbuvir 400mg associado ao Velpatasvir 100mg no tratamento do genótipo 1 a 6 da Hepatite C e coinfeções de 21/09/2018, foram apresentados trabalhos recentes com esta combinação mostrando eficácia e segurança baseadas em recomendações recentes de sociedades internacionais de hepatologia e publicações recentes acessadas na plataforma Pubmed de 2017 e 2018 (além dos 9 estudos publicados de 2015 a 2017 no qual aquele parecer CONITEC foi baseado) em que sinalizam cientificamente a eficácia deste esquema no tratamento da hepatite C.		
FALTA DO VOSEVI. Um medicamento eficaz no tratamento das pessoas submetidas ao tratamento prévio a NSSA e que privou eficácia e um pouco tempo de tratamento. No relatório isso nem é mencionado.	VOSEVI® (sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir) - não está registrado na ANVISA/MS-Brasil e, portanto, não pode ser incorporado ao PCDT nesse momento.	Não acatado

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 05 e 06 de dezembro de 2018, deliberaram, por unanimidade recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite C e coinfeções. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 396/2018.

DECISÃO

PORTARIA Nº 84, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2018

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

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

Art. 1º Fica atualizado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfeções, 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 TERAPEUTICAS HEPATITE C E COINFECÇÕES

1. INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV) pertence ao gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae* (THIEL et al., 2005). Sua estrutura genômica é composta por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA), de polaridade positiva, com aproximadamente 9.400 nucleotídeos. Existem, pelo menos, 7 genótipos e 67 subtipos do vírus (SMITH et al., 2014).

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

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

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

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

1.1. Epidemiologia

Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HCV em todo o mundo e que cerca de 400 mil vão a óbito todo ano, devido a complicações desta doença, principalmente por cirrose e CHC (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

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

O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo e é responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%) (MESSINA et al., 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b). O mesmo se observa no Brasil, com pequenas variações na



proporção de prevalência desses genótipos. O genótipo 2 é frequente na região Centro-Oeste (11% dos casos), enquanto o genótipo 3 é mais frequentemente detectado na região Sul (43%) (CAMPIOTTO et al., 2005).

1.2. Vigilância epidemiológica das hepatites virais

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

As hepatites virais são doenças de notificação compulsória regular, ou seja, devem ser feitas em até sete dias. Portanto, todos os casos confirmados e surtos devem ser notificados e registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) por meio da “Ficha de Investigação das Hepatites Virais”, que devem ser encaminhadas periodicamente ao órgão responsável pela vigilância epidemiológica local.

As principais fontes notificadoras são: unidades de saúde, hemocentros e bancos de sangue, clínicas de hemodiálise, laboratórios, comunidade, escolas, creches, dentre outras. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

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

3. DIAGNÓSTICO

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

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

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

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



- Pessoas privadas de liberdade;
- Pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1992 ou transplantes (em qualquer época);
- Pessoas com antecedente de exposição percutânea/parenteral a sangue ou outros materiais biológicos em locais que não obedeçam às normas da vigilância sanitária (ambientes de assistência à saúde, tatuagens, escarificações, *piercing*, manicure, lâminas de barbear ou outros instrumentos perfuro-cortantes);
- Pessoas com antecedente ou em risco de exposição a sangue ou outros materiais biológicos contaminados: profissionais de saúde, cuidadores de pacientes, bombeiros, policiais, etc.;
- Crianças nascidas de mães que vivem com o HCV;
- Familiares ou outros contatos íntimos (comunicantes), incluindo parceiros sexuais, de pessoas que vivem ou com antecedente de infecção pelo HCV;
- Pessoas com antecedente de uso, em qualquer época, de agulhas, seringas de vidro ou seringas não adequadamente esterilizadas, ou de uso compartilhado, para aplicação de medicamentos intravenosos ou outras substâncias lícitas ou ilícitas recreativas (vitamínicos, estimulantes em atletas, etc.);
- Pacientes com diagnóstico de diabetes, doenças cardiovasculares, antecedentes psiquiátricos, com histórico de patologia hepática sem diagnóstico, com elevações de ALT e/ou AST, com antecedente de doença renal ou de imunodepressão, a qualquer tempo.

3.1. Diagnóstico Clínico

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

3.2. Diagnóstico Laboratorial

3.2.1. Hepatite C Aguda

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

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

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

3.2.2. Hepatite C Crônica



3.2.2.1. Anti-HCV e HCV-RNA

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

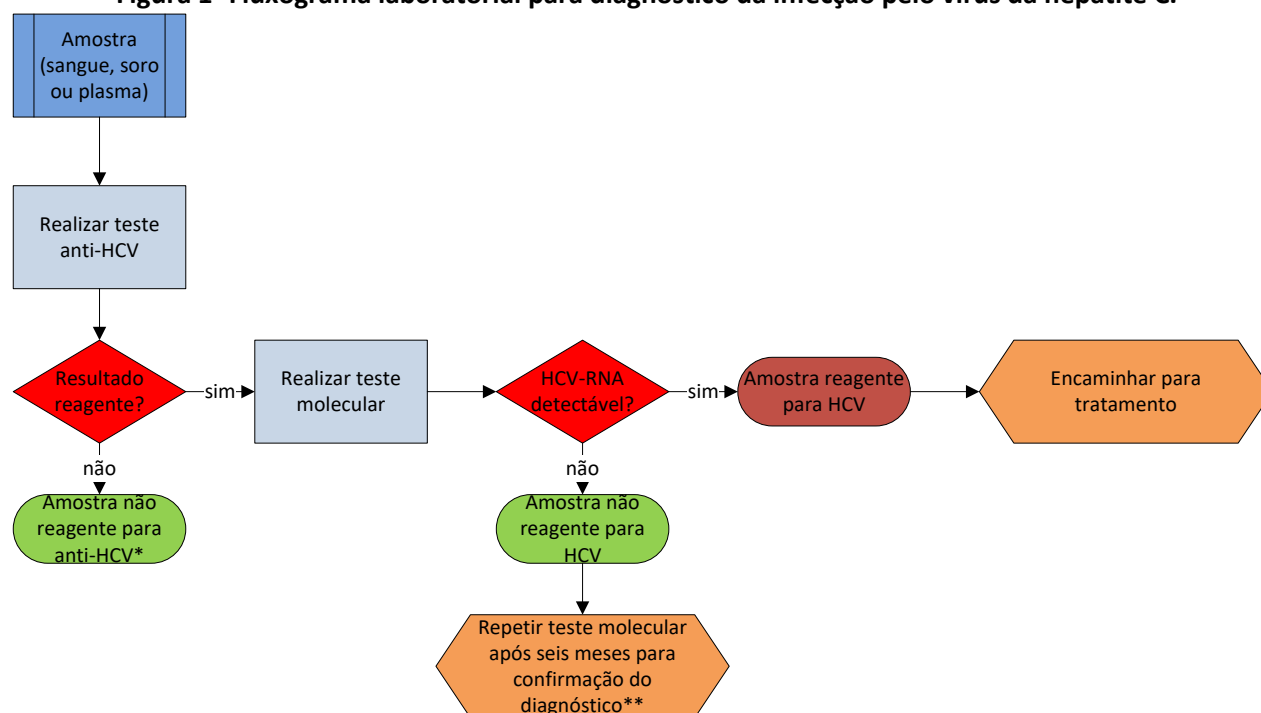
O anti-HCV é um marcador que indica contato prévio com o vírus. Isoladamente, um resultado reagente para o anticorpo não permite diferenciar uma infecção resolvida naturalmente de uma infecção ativa. Por isso, para o diagnóstico laboratorial da infecção, um resultado anti-HCV reagente precisa ser complementado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

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

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

- 1- O teste inicial deve ser realizado através da pesquisa de anticorpos para esse vírus. A pesquisa de anticorpos pode ser realizada através de metodologia sorológica clássica (tipo Elisa) ou através dos TR;
- 2- Caso o primeiro teste seja reagente, por qualquer uma dessas metodologias, em uma segunda etapa, deve-se realizar a investigação da presença de replicação viral através de teste de biologia molecular que identifica a presença do RNA viral, conforme fluxograma abaixo:

Figura 1- Fluxograma laboratorial para diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C.



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

* Caso a suspeita de infecção pelo HCV persista, sugere-se que uma nova amostra seja coletada 30 dias após a data da primeira amostra.



** A repetição do teste molecular está indicada, a critério médico, nos seguintes casos: (1) Em casos de suspeita de nova exposição nos últimos 6 meses que antecedem a realização da sorologia; (2) Quando houver forte suspeita clínica de doença pelo HCV; (3) Quando houver qualquer suspeita em relação ao manuseio ou armazenamento do material utilizado para realização do teste molecular. Além disso, o teste molecular deverá ser repetido nos casos de pacientes em diálise.

A definição de hepatite C crônica se dá por:

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

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

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

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

3.2.2.2. Genotipagem

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

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

Este PCDT versa sobre esquemas terapêuticos para os subtipos “a” e “b” do genótipo 1 da hepatite C. Nas situações em que o subtipo do genótipo 1 não puder ser determinado ou quando outros subtipos do genótipo 1 forem identificados (1c ou outros), os esquemas de tratamento indicados para genótipo 1a devem ser adotados.

Ressalta-se que a necessidade de realização do teste de genotipagem dependerá da alternativa terapêutica que será ofertada. Posto isso, a orientação acerca das condições para realização da genotipagem será feita por meio de Nota Técnica específica, conforme “Item 7.2” deste PCDT.

3.2.2.3. Estadiamento da doença hepática

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

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



O estadiamento poderá ser realizado por qualquer um dos métodos disponíveis: APRI ou FIB4, biópsia hepática, elastografia hepática. Devido à maior praticidade e disponibilidade da utilização dos métodos APRI e FIB4, estes métodos devem ser preferencialmente indicados.

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

I. APRI e FIB4

APRI (Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas) e FIB4 (*Fibrosis-4*)

- Para calcular o APRI:

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

- Para calcular o FIB4:

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

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

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

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

Fonte: CAHV/DIAHV/SVS/MS.

APRI e FIB4 são escores de biomarcadores que apresentam boa especificidade, porém baixa sensibilidade. Caso o paciente não seja classificado como F3 ou F4 por esses métodos, a realização de métodos complementares, como a biópsia hepática ou a elastografia hepática, poderá ser indicada a critério do médico assistente responsável. Coinfecções podem afetar os escores, superestimando o grau de



comprometimento hepático. Entretanto, na impossibilidade de realização de elastografia ou biópsia hepática em pacientes coinfectados pelo HIV, a utilização do APRI ou FIB 4, de maneira opcional, poderá ser utilizada na caracterização de doença hepática avançada. No entanto, a realização da biópsia hepática é opcional na indicação do tratamento da hepatite C.

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 (BATESON et al., 1980; COLOMBO et al., 1988; VARGAS-TANK et al., 1985). Além disso, é útil no diagnóstico de outras doenças hepáticas concomitantes – como a doença gordurosa, que influencia de maneira significativa a evolução dos casos e o manejo dos pacientes. Entretanto, a biópsia hepática é um procedimento invasivo, que requer estrutura apropriada.

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

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

Quadro 2 - Classificação da alteração arquitetural (fibrose).

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

Fonte: GAYOTTO; LCC, 2000; ISHAK et al., 1995; ZIOL et al., 2005.

Quadro 3 - Classificação da atividade inflamatória (A).

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

Fonte: (GAYOTTO; LCC, 2000); ISHAK et al., 1995; ZIOL et al., 2005.

III. Elastografia hepática

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

Algumas limitações são a especificidade da tecnologia; a potencial interferência em situações que aumentam a rigidez hepática, independentemente de fibrose, como: elevada atividade necroinflamatória (ALT >5x o limite superior da normalidade – LSN); excesso de ingestão de bebidas alcoólicas; colestase extra-



hepática; congestão hepática; alto grau de esteatose/obesidade; ausência de jejum de quatro horas; doenças de depósito e infiltração celular anômala no parênquima hepático. A elastografia apresenta também outras limitações, como valores de referência distintos, variando de acordo com a origem da doença hepática, e eventual mau desempenho em casos de obesidade (IMC >30kg/m²), com falhas em aproximadamente 20% dos casos (WONG, 2013). Não é possível realizar a elastografia hepática em pacientes com ascite. A elastografia não está indicada para pessoas que apresentem comorbidades com alterações do parênquima ou da função hepática, como a esquistossomose ou a leishmaniose.

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

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

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

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

Fonte: CASTÉRA et al., 2005; FRIEDRICH-RUST et al., 2012; DARNELL et al., 2015.

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

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

Fonte: CASTÉRA et al., 2005; FRIEDRICH-RUST et al., 2012; DARNELL et al., 2015.

IV. Identificação da cirrose descompensada (Child-Pugh)

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

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

Quadro 6 - Fator de classificação de Child-Pugh.

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica (mg/dL)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Albumina sérica (g/dL)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Distúrbio neurológico	Ausente	1 e 2	3 e 4
Tempo de protrombina (segundos de prolongamento)	0 - 4	4 - 6	> 6
INR	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3

Fonte: CHILD; TURCOTTE, 1964; PUGH et al., 1973.



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

3.2.2.4. Manifestações extra-hepáticas

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

3.2.2.5. Exames Complementares

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

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

Teste rápido – hepatite B, sífilis, HIV	Detectar possíveis coinfeções
Vacinar para hepatites A e B*	CRIE (vacina hepatite A); vacina hepatite B, 3 doses (UBS)
β -HCG	A ser realizado ANTES da indicação do tratamento
Endoscopia digestiva alta em pacientes com evidências de doença avançada	Individualizar
Ultrassonografia de abdomen superior**	A cada 6 meses na vigência de cirrose
Biópsia hepática***	Individualizar
Elastografia hepática****	Individualizar
APRI	Individualizar
FIB 4	Individualizar
Hemograma	A cada 3-6 meses
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)	
Ureia/creatinina (clearance estimado de creatinina)*****	
AST/TGO (aspartato aminotransferase)	
ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase Alcalina (FAL) / Gama Glutamil Transferase (GGT) / Bilirrubina Total e Frações (BT+F)	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	
Urina tipo 1	



TSH/T4L	A cada 12 meses ou conforme tratamento instituído, de forma individualizada
HCV-RNA quantitativo (CV-HCV)	Na confirmação do diagnóstico, no pré-tratamento e após o tratamento, conforme a modalidade escolhida, para avaliação da RVS conforme definido neste PCDT
Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides) e ferritina	Individualizar

Fonte: CAHV/DIAHV/SVS/MS.

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

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

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

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

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

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

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

Fonte: CAHV/DIAHV/SVS/MS.

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

Hemograma	A cada 3-4 meses
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)/Ureia/Creatinina	
AST/TGO (aspartato aminotransferase)	
ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase alcalina (FAL) / Gama Glutamil Transferase (GGT) / Bilirrubina Total e Frações (BT+F)	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	A cada 6 meses
Ultrassonografia de abdome superior	
Alfa feto proteína	12 meses (varizes > 5 mm) 24 a 36 meses (varizes < 5 mm)
Endoscopia Digestiva Alta	

Fonte: CAHV/DIAHV/SVS/MS.



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

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

Fonte: CAHV/DIAHV/SVS/MS.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT todos os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HCV, conforme critérios de diagnóstico estabelecidos no Item 3: “Diagnóstico”.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste PCDT:

- Crianças com idade inferior a 3 anos de idade;
- Pacientes oncológicos com cirrose Child-Pugh B ou C, ou cuja expectativa de vida seja inferior a 12 meses, sem remissão da doença (nos casos de doença em remissão a indicação de tratamento poderá ser individualizada);
- Pacientes adultos com cirrose descompensada e indicação de transplante hepático com MELD score ≥ 20 ainda não submetidos a transplante hepático (caso o tempo de espera na fila para o transplante seja superior a 6 meses, a indicação do tratamento medicamentoso poderá ser discutida individualmente);
- Pacientes cuja expectativa de vida for inferior a 12 meses, devido à hepatopatia e outras comorbidades, poderão ter a indicação de tratamento individualizada (CHUNG et al., 2018).
- Pacientes com hipersensibilidade ou intolerância que impossibilitem o uso de todas as alternativas terapêuticas previstas neste PCDT serão excluídos.

6. CASOS ESPECIAIS

6.1. Crianças

A prevalência de infecção crônica pelo HCV 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; KAMAL, 2013). Atualmente, a principal fonte de infecção na infância é a transmissão vertical, ou seja, a transmissão materno-infantil.

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

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

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

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



Os esquemas terapêuticos indicados de acordo com a faixa etária e faixa de peso estão especificados no “Item 7.2.3”, deste PCDT.

6.2. Gestantes

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

A gravidez deverá ser evitada durante todo o tratamento antiviral e até os seis meses seguintes ao seu término. Se for confirmada a gestação durante o tratamento da hepatite C, este deverá ser suspenso (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2015). 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 (MURAHOVSKI et al., 2003; POLYWKA et al., 1999; UNICEF, 1999). Para mais informações, orienta-se consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais.

6.3. Pacientes com Doença Renal Crônica

As pessoas que apresentam doença renal crônica devem ter monitorização periódica da função renal durante todo o período do tratamento (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017). Em pacientes com disfunção renal leve a moderada (depuração de creatinina superior a 30mL/min), não há contraindicação para o uso de antivirais de ação direta (DAA), nem é necessário o ajuste da dose dos medicamentos indicados (AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL, 2015; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2016).

Em pacientes em diálise e potenciais receptores de transplante de rim, o emprego de sofosbuvir deve ser aplicado com cautela e de forma individualizada, considerando-se os riscos e benefícios potenciais da terapia antiviral (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017), uma vez que não há recomendação para o seu uso em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30mL/min (GILEAD SCIENCES FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, 2017).

As alternativas terapêuticas preconizadas para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30mL/min estão especificadas no “Item 7.2.1” deste PCDT.

6.4. Pacientes com Coinfeções

6.4.1. Coinfeção pelo HIV

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

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

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

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

Nesse sentido, respeitando-se o histórico de uso de TARV e genotipagens prévias, deve ser avaliada e considerada a substituição de medicamentos contra o HIV por esquemas contendo dolutegravir (DTG).



Caso se faça alguma substituição no esquema da TARV, não é obrigatório o retorno ao esquema anterior ao tratamento para HCV após a conclusão deste.

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

Em pacientes com presença de HBsAg, antes do início do uso dos DAA, é necessária a utilização de medicação antiviral ativa para o vírus da hepatite B (lamivudina e tenofovir) na composição da TARV, no sentido de evitar a reativação da hepatite B devido ao tratamento da hepatite C (BERSOFF-MATCHA et al., 2017; WANG et al., 2017).

6.4.2. Coinfecção pelo Vírus da Hepatite B (HBV)

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

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

Pacientes com HBV-DNA indetectável ou baixo (< 2.000 UI/mL) deverão ser monitorados durante e após o tratamento. A introdução da terapia antiviral deverá ser considerada se houver elevação dos níveis de HBV-DNA (THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2017). Recomenda-se, sempre que possível, que essa situação seja discutida em serviços de referência para tratamento da hepatite B.

7. FÁRMACOS

- Alfapeguinterferona 2a 180mcg – solução injetável;
- Ribavirina 250 mg – cápsula;
- Daclatasvir 30 e 60 mg – comprimido;
- Sofosbuvir 400mg – comprimido;
- Ledipasvir 90mg/ sofosbuvir 400mg – comprimido;
- Elbasvir 50mg / grazoprevir 100mg – comprimido;
- Glecaprevir 100 mg /pibrentasvir 40 mg – comprimido;
- Sofosbuvir 400mg / velpatasvir 100 mg – comprimido;
- Alfaepoetina 10.000 UI – pó para solução injetável;
- Filgrastim 300mcg – solução injetável.

7.1. Posologias

Medicamento	Posologia
Alfapeguinterferona 2a	180µg/1,73 m ² , por via subcutânea, uma vez por semana (crianças)
Daclatasvir 60mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral
Daclatasvir 30mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral*
Sofosbuvir 400mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral
Glecaprevir 100 mg/pibrentasvir 40mg	3 comprimidos uma vez ao dia, por via oral
Sofosbuvir 400mg/ velpatasvir 100 mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral



Sofosbuvir 400 mg / ledipasvir 90 mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral
Elbasvir 50 mg / grazoprevir 100 mg	1 comprimido uma vez ao dia, por via oral
Ribavirina 250mg	11mg/kg/dia ou 1g (<75kg) e 1,25g (>75 kg) via oral (adultos) e 15mg/kg/dia (crianças)**
Alfaepoetina 10.000 UI	10.000 UI a 40.000 UI, por via subcutânea, uma vez por semana, a critério clínico
Filgrastim 300mcg	300 mcg, por via subcutânea, uma ou duas vezes por semana

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

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

7.2. Esquemas de Tratamento

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

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

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

7.2.1. Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes com idade > ou igual 18 anos, não submetidos a tratamentos prévios com DAA.

INDICAÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO POR MEDICAMENTO E CONDIÇÃO CLÍNICA						
		Pacientes não submetidos a tratamento prévio com DAA			Pacientes renais com depuração de creatinina inferior a 30mL/min <u>não</u> submetidos a tratamento prévio com DAA	
		Pacientes iniciais sem cirrose	Pacientes iniciais com cirrose child-A	Pacientes iniciais com cirrose child-B ou C	Pacientes renais sem cirrose	Pacientes renais com cirrose child-A
Genótipo 1a	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	elbasvir/grazoprevir	16 semanas	16 semanas	x	16 semanas	16 semanas
	sofosbuvir/ledipasvir ² ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas ²	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 1b	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	elbasvir/grazoprevir OU;	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas
	sofosbuvir/ledipasvir ² ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 2	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 3	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	24 semanas	24 semanas	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas	x	x
Genótipo 4	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	elbasvir/grazoprevir	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas
Genótipo 5	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 6	sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU;	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x

OBSERVAÇÕES

¹Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C a dose inicial de ribavirina deve ser de 500 mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar de 11 mg/kg/dia. A adição de ribavirina, quando possível, é sempre recomendada em pacientes com cirrose e em todos aqueles com menor chance de resposta virológica, a saber: não respondedores aos esquemas com interferon, pacientes com genótipo 3, sexo masculino, idade > 40 anos, ou a critério da equipe médica. Deve-se investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com ribavirina.

²Para ledipasvir/sofosbuvir o tempo de tratamento poderá ser reduzido para 8 semanas apenas para pacientes: virgens de tratamento - naive - (pacientes nunca tratados anteriormente, com qualquer esquema terapêutico), com carga viral ≤6 milhões UI/mL, não afrodescendentes e/ou não coinfectados pelo HIV.

³Pacientes com genótipos 1,2,4,5 e 6 e com cirrose Child-B ou Child-C, sem contraindicação e tolerantes à ribavirina, poderão ter o tempo de tratamento diminuído para 12 semanas, desde que haja associação da ribavirina ao NSSA indicado.

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

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

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

OBSERVAÇÕES

- 1) Nos casos de pacientes não respondedores ao uso prévio de simeprevir + sofosbuvir deve-se associar o sofosbuvir ao glecaprevir/pibrentasvir para o retratamento. Para os demais casos, a saber: SOF+RBV* (gen 2) ou PR+SOF** (gen 3), deve-se usar glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas sem necessidade de associação com sofosbuvir.
- 2) Nos casos dos pacientes com genótipo 1 sem cirrose ou com cirrose child-A não respondedores a tratamento prévio com NS5A ou ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir, o tratamento poderá ser feito por 16 semanas com glecaprevir/pibrentasvir, sem necessidade de associação com sofosbuvir.
- 3) Para pacientes com genótipo 3 sem cirrose ou com cirrose child-A não respondedores a tratamento prévio com NS5A, o tratamento poderá ser feito por 16 semanas com glecaprevir/pibrentasvir+ribavirina, sem necessidade de associação com sofosbuvir.

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



7.2.3. Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes pediátricos com idade entre 3 e 17 anos

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

7.2.4. Manejo da neutropenia/plaquetopenia

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

Indicação: Pacientes com neutropenia severa caracterizada por neutrófilos < 500 células/mm³ ou < 750 células /mm³, com cirrose, transplantados ou coinfectados pelo HIV.

Posologia: 300 mcg, SC, 1-2x/semana

Tempo de uso: Variável, conforme a necessidade para manter o paciente com neutrófilos ≥ 750 células/mm³.

Indicador de resposta: Elevação de neutrófilos para valores ≥ 750 células/mm³.

7.2.5. Manejo da anemia

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

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

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

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

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

8. MONITORIZAÇÃO

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

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

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

Em pacientes em uso de ribavirina deve-se realizar hemograma e teste de creatinina nas semanas 4, 8 e 12 para avaliar anemia, ou com maior frequência, caso necessário. Nos casos de surgimento de



anemia, a dose de ribavirina pode ser ajustada, levando-se em consideração a gravidade da anemia, a função renal e a presença de comorbidades, com especial atenção aos pacientes com doença renal crônica grave. 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 2g/dL em um período menor que 4 semanas, e deverá ser suspensa em pacientes sintomáticos ou a critério do médico assistente. Esta orientação também se aplica para pacientes com cirrose descompensada, os quais têm maior chance de apresentar este evento adverso, com ribavirina.

Pacientes em uso de alfapecuinterferona com plaquetas < 50.000/mm³ deverão ter a dose do medicamento reduzida em 50%.

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

9. OBJETIVOS E CRITÉRIOS DE SUPENSÃO DO TRATAMENTO

9.1. Objetivos do tratamento

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

A realização do teste para identificação do HCV-RNA por método de biologia molecular está indicada para confirmar o diagnóstico de hepatite C crônica imediatamente antes de iniciar o tratamento, e na 12^a ou 24^a semana após o término do tratamento, para avaliar a eficácia terapêutica (AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL, 2015; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017; THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2017). A mensuração do HCV-RNA deve ser realizada por metodologia de PCR em tempo real com limite de detecção de < 12 UI/mL.

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

9.2. Critérios de suspensão do tratamento

O tratamento deverá ser suspenso nas seguintes situações:

- Ocorrência de eventos adversos importantes;
- Ausência de adesão ao tratamento;
- Identificação de situação que contraindique o tratamento, como a gestação;
- Elevação das aminotransferases em níveis 10 vezes acima do limite superior da normalidade;
- Infecção bacteriana grave, independentemente da contagem de granulócitos;
- Ocorrência de sepse;
- Descompensação hepática, como: ascite e encefalopatia, significativo aumento de bilirrubina direta, em pacientes previamente compensados;
- Pacientes em uso de alfapecuinterferona com plaquetas < 25.000 mm³.

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

9.3 Seguimento após RVS

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

Aconselha-se a prevenção da reinfecção; a monitoramento da abstinência de álcool, drogas e tabaco; o controle das comorbidades, do peso e dos distúrbios metabólicos. O uso de medicações potencialmente hepatotóxicas deve ser evitado. Pacientes com F0-F2, na ausência de outras



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

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

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

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

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

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

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 62, n. 3, p. 932–954, 2015.
- AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. **AASLD**, p. 1–234, 2016.
- BATESON, M. C. et al. A comparative trial of liver biopsy needles. **Journal of Clinical Pathology**, v. 33, n. 2, p. 131–133, 1980.
- BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, v. 24, p. 289–293, 1996.
- BENZAKEN, A. et al. Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. **Journal of Hepatology**, v. 68, p. S193, 1 abr. 2018.
- BERSOFF-MATCHA, S. J. et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. **Annals of Internal Medicine**, v. 166, n. 11, p. 792–798, jun. 2017.
- BORTOLOTTI, F. et al. Long-Term Course of Chronic Hepatitis C in Children: From Viral Clearance to End-Stage Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 134, n. 7, p. 1900–1907, 2008.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. [s.l: s.n.].
- CAMPIOTTO, S. P. J. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medicine and Biology Research**, v. 38, 2005.
- CASTÉRA, L. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 128, n. 2, p. 343–350, 2005.
- CHILD, C.; TURCOTTE, J. Surgery and portal hypertension. **Major Probl Clin Surg**, v. 1, p. 1–85, 1964.
- CHUNG, R. T. et al. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, p. 1477–1492, 2018.
- COLOMBO, M. et al. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy: Superiority of the Tru-Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 95, n. 2, p. 487–489, 1988.
- DARNELL, A. et al. Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US. **Radiology**, v. 275, n. 3, p. 698–707, 2015.
- DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV**. [s.l: s.n.].
- EL-SHABRAWI, M. H.; KAMAL, N. M. Burden of pediatric hepatitis C. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 44, p. 7880–7888, nov. 2013.



- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. **Journal of Hepatology**, v. 66, n. 1, p. 153–194, jun. 2017.
- FARCI, P. et al. Hepatitis C Virus–Associated Fulminant Hepatic Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 9, p. 631–634, ago. 1996.
- FAUTEUX-DANIEL, S. et al. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Variable Transmission Bottleneck and Evidence of Midgestation In Utero Infection. **Journal of Virology**, v. 91, n. 23, dez. 2017.
- FRIEDRICH-RUST, M. et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 19, n. 2, p. e212–9, 2012.
- GARAZZINO, S. et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. **European Journal of Pediatrics**, v. 173, n. 8, p. 1025–1031, 2014.
- GAYOTTO; LCC. Visao historica e consenso nacional sobre a classificacao das hepatites cronicas. **GED**, v. 19, p. 137–140, 2000.
- GILEAD SCIENCES FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. **SOVALDI (sofosbuvir)**. [s.l.: s.n.].
- GREBELY, J.; MATTHEWS, G. V; DORE, G. J. Treatment of acute HCV infection. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 8, p. 265, mar. 2011.
- IORIO, R. et al. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. **Clin Infect Dis**, v. 41, n. 10, p. 1431–1437, 2005.
- ISHAK, K. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 22, n. 6, p. 696–699, jun. 1995.
- JARA, P. et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. **Clin Infect Dis**, v. 36, n. 3, p. 275–280, fev. 2003.
- LUPSOR, M. et al. Non-Invasive Evaluation of Liver Steatosis, Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Infected Patients Using Unidimensional Transient Elastography (Fibroscan®). In: TAGAYA, N. (Ed.). **Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results**. [s.l.: s.n.].
- MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p. 77–87, jan. 2015.
- MORIKAWA, H. Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis. In: TAGAYA, N. (Ed.). **Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results**. [s.l.: s.n.].
- MURAHOVSKI, J. et al. **Cartilha de amamentação...doando amor**. [s.l.] Sarvier. (Interaja), 2003.
- OMLAND, L. H. et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 1, p. 36–42, jul. 2010.
- POLYWKA, S. et al. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, n. 5, p. 1327–1329, 1999.
- PUGH, R. N. H.; MURRAY-LYON, I. M.; DAWSON, J. L.; PIETRONI, M. C.; WILLIAMS, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Brit. J. Surg.**, v. 60, n. 8, p. 646–649, 1973.
- RSNA, R. S. OF N. A. **This Month in Radiology**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2753201506>>. Acesso em: 12 nov. 2018.
- SHARMA, S. A.; FELD, J. J. Acute hepatitis C: management in the rapidly evolving world of HCV. **Current Gastroenterology Reports**, v. 16, n. 2, p. 371, fev. 2014.
- SMITH, D. B. et al. Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. **Hepatology**, v. 59, n. 1, p. 318–327, jan. 2014.
- SPERA, A. M. et al. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 12, p. 557–565, 2016.
- THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. p. 247, 2017.
- THIEL, H. et al. Flaviviridae. In: FAUQUER, C. et al. (Eds.). **Virus Taxonomy**. [s.l.: s.n.]. p. 979–96.
- UNICEF. **Breastfeeding: Foundation for a Healthy Future**, 1999. Disponível em: <www.unicef.org/publications/files/pub%7B_%7Dbrochure%7B_%7Den.pdf>
- VARGAS-TANK, L. et al. Tru-cut and Menghini needles: different yield in the histological diagnosis of liver disease. **Liver**, v. 5, n. 3, p. 178–181, jun. 1985.
- WANG, C. et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 1, p. 132–136, jan. 2017.
- WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1 Suppl, p. S58–68, nov. 2014.
- WONG, G. L.-H. **Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography**



(Fibroscan)Gastroenterology Report, jul. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis c infection**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION,... UPDATED VERSION APRIL 2016 : guidelines**. [s.l.] WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis C**.

YEUNG, L. T. F. et al. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 14, n. 11, p. 797–805, nov. 2007.




ZIOL, M. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 41, n. 1, p. 48–54, jan. 2005.


























































































































ANEXO

ANEXO I - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

LEGENDA:

-  Nenhuma interação significativa é esperada.
-  Potencial interação: necessidade de ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.
-  Essas drogas não devem ser coadministradas.
- SD** Sem Dados

Antivirais de Ação Direta (DAA) x Fármacos Antilipêmicos					
Fármacos	Sofosbuvir + daclatasvir	Sofosbuvir/ ledipasvir	Grazoprevir /elbasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir
Atorvastatina					
Bezafibrato					SD
Ezetimiba					
Fenofibrato					
Fluvastatina					
Genfibrozila					
Lovastatina					
Pitavastatina					
Pravastatina					
Rosuvastatina					
Sinvastatina					
Antivirais de Ação Direta (DAA) x Fármacos Antirretrovirais					
Fármacos	Sofosbuvir + daclatasvir	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Grazoprevir /elbasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir
Atazanavir/Ritonavir					
Darunavir/Ritonavir					
Tipranavir/Ritonavir					
Nevirapina					
Efavirenz					
Etravirine					
Raltegravir					
Dolutegravir					
Maraviroque					
Tenofovir					
Abacavir					
Lamivudina					
Zidovudina					

Fonte: AASLD 2017



Antivirais de Ação Direta (DAA) x Fármacos Cardiovasculares					
Fármacos	Sofosbuvir + daclatasvir	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Grazoprevir /elbasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir
Amiodarona	●	●	●	■	■
Digoxina	■	■	■	◆	■
Clopidogrel	■	◆	◆	◆	◆
Dabigatrana	■	■	■	■	●
Ticagrelor	◆	■	■	■	■
Varfarina	■	■	■	■	■
Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆
Bisoprolol	◆	◆	◆	◆	◆
Carvedilol	◆	◆	■	◆	■
Propranolol	■	◆	■	◆	◆
Anlodipino	■	■	■	■	◆
Diltiazem	■	■	■	◆	■
Nifedipino	■	◆	◆	◆	◆
Alisquireno	■	■	■	◆	●
Candesartana	◆	◆	◆	■	SD
Doxazosina	◆	◆	◆	◆	◆
Enalapril	◆	◆	◆	◆	■
Losartana	■	■	■	■	■

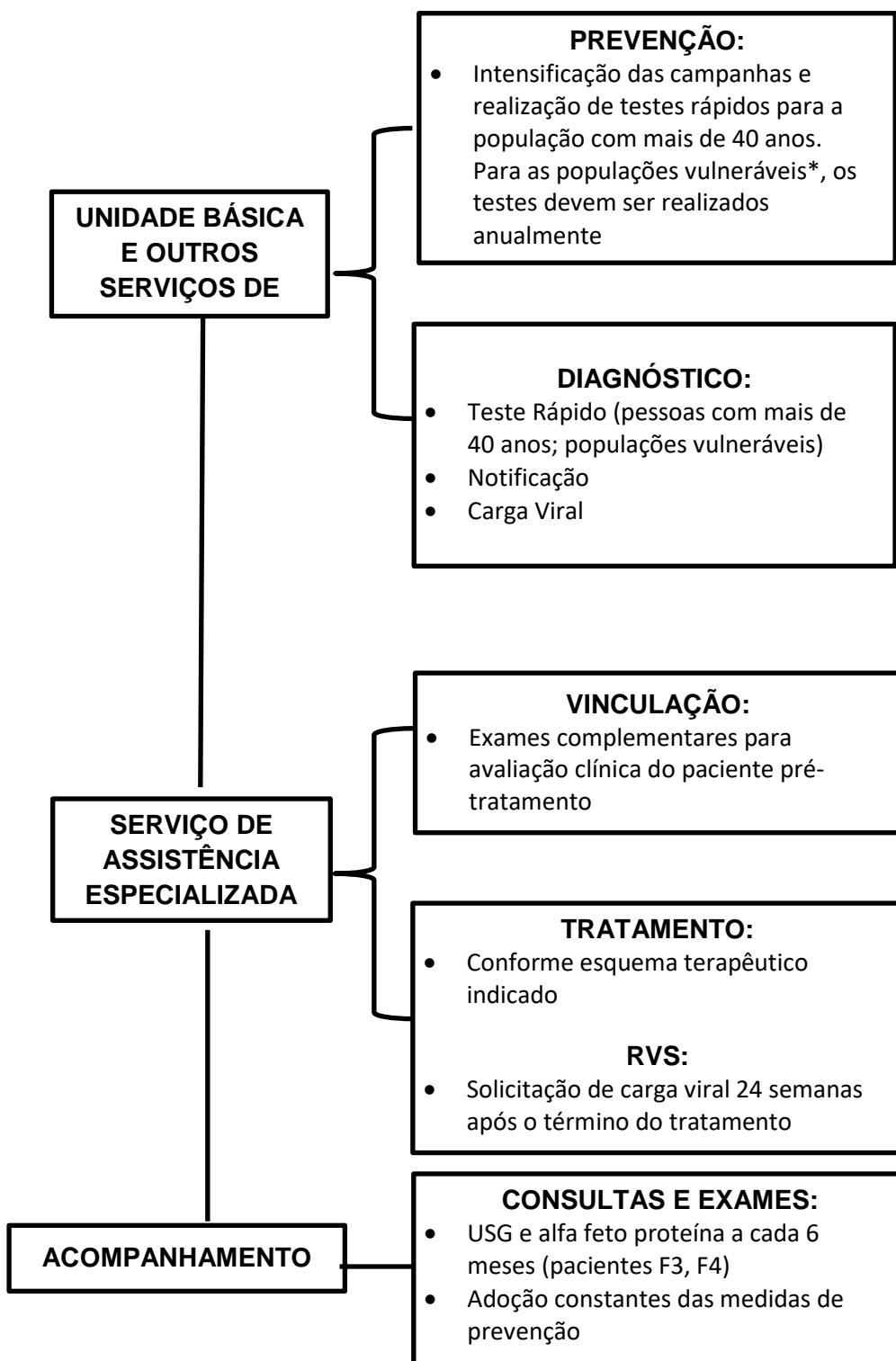
Antivirais de Ação Direta (DAA) x Fármacos Imunossupressores					
Fármacos	Sofosbuvir + daclatasvir	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Grazoprevir /elbasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir
Azatioprina	◆	◆	◆	◆	◆
Ciclosporina	◆	◆	◆	●	■
Etanercepte	◆	◆	◆	■	◆
Everolimo	■	■	■	■	SD
Micofenolato	◆	◆	◆	◆	◆
Sirolimo	◆	◆	◆	■	■
Tacrolimo	◆	◆	◆	■	■



Antivirais de Ação Direta (DAA) x Fármacos do Sistema Nervoso Central					
Fármacos	Sofosbuvir + daclatasvir	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Grazoprevir /elbasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir
Amitriptilina	◆	◆	◆	◆	◆
Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆
Duloxetina	◆	◆	◆	◆	◆
Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆
Fluoxetina	◆	◆	◆	◆	◆
Paroxetima	◆	◆	◆	◆	◆
Sertralina	◆	◆	◆	◆	◆
Trazodona	◆	◆	◆	◆	◆
Venlafaxina	◆	◆	◆	◆	◆
Amisulprida	◆	◆	◆	◆	◆
Aripiprazol	◆	◆	◆	■	■
Clorpromazina	◆	◆	◆	◆	◆
Clozapina	◆	◆	◆	◆	■
Flupentixol	◆	◆	◆	◆	◆
Haloperidol	◆	◆	◆	◆	◆
Olanzapina	◆	◆	◆	◆	◆
Paliperidona	■	■	◆	◆	■
Quetiapina	◆	◆	◆	■	■
Risperidona	◆	◆	◆	◆	◆
Zuclopentixol	◆	◆	◆	◆	◆



Anexo II - Fluxograma da Linha de Cuidado



*Vide item 3 deste PCDT.