



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

**DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, DO HIV/AIDS E DAS HEPATITES
VIRAIS**

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES

BRASÍLIA

2018

ORGANIZAÇÃO

Adeilson Loureiro Cavalcante
Adele Schwartz Benzaken
Alexandre Fonseca Santos
Elisa Cattapan
Elton Carlos de Almeida
Fábio O'Brien
Igor Massaki Kohiyama
José Nilton Gomes

Karen Cristine Tonini
Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa
Melina Érica Santos
Neide Fernandes
Osnei Okumoto
Renato Girade Correa
Simone Monzani Vivaldini

COLABORAÇÃO

Adeilson Loureiro Cavalcante
Adele Schwartz Benzaken
Alexandre Fonseca Santos
Ana Mônica Melo
Anne Caroline Oliveira Bernarde
Carlos Eduardo Brandão de Melo
Dênis Roberto da Silva Petuco
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Eduardo Freire de Oliveira
Eduardo Seara Machado Pojo do Rego
Elisa Cattapan
Elton Carlos de Almeida
Evaldo Stanislau Affonso de Araújo
Fábio O'Brien
Fernanda Fernandes Fonseca
Fernanda Fernandes Souza
Fernanda Moreira Rick
Francisco José Dutra Souto
Gerson Fernando Mendes Pereira
Gilda Porta
Gilberto Occhi
Gilvane Casimiro da Silva
Gláucio Mosimann Jr.
Igor Massaki Kohiyama
Jeová Pessin Fragoso
José Boullosa Alonso Neto
José David Urbaz Brito

José Nilton Neris Gomes
Juan Miguel Villalobos Salcedo
Karen Cristine Tonini
Kycia Maria Rodrigues do Ó
Leandro Soares Sereno
Leila Maria Moreira Beltrão Pereira
Leticia Cancelli Nabuco
Márcia Rejane Colombo
Marcelo Simão Ferreira
Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa
Maria Lúcia Cardoso Gomez Ferraz
Mário Guimarães Pessoa
Mário Reis da Silva
Melina Érica Santos
Neide Fernandes
Nick Walsh
Paula Emilia Adamy
Paulo Lisboa Bittencourt
Paulo Roberto Abrão Ferreira
Raymundo Paraná Ferreira Filho
Renato Girade Correa
Robério Alves Carneiro Júnior
Romina do Socorro Marques de Oliveira
Sergio Cimerman
Simone Monzani Vivaldini
Thor Oliveira Dantas
Wornei Silva Miranda Braga

Sumário

1. INTRODUÇÃO	6
1.1. Epidemiologia	6
1.2. Vigilância epidemiológica das hepatites virais	7
2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE - CID-10	7
3. DIAGNÓSTICO	7
3.1. Diagnóstico Clínico	8
3.2. Diagnóstico Laboratorial	8
3.2.1. Hepatite C Aguda	8
3.2.2. Hepatite C Crônica	8
3.2.2.1. Anti-HCV e HCV-RNA	8
3.2.2.2. Genotipagem	10
3.2.2.3. Estadiamento da doença hepática	10
I. APRI e FIB4	1
1	1
II. Biópsia hepática	12
III. Elastografia hepática	12
IV. Identificação da cirrose descompensada (Child-Pugh)	13
3.2.2.4. Manifestações extra-hepáticas	14
3.2.2.5. Exames Complementares	14
4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	16
5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	16
6. CASOS ESPECIAIS	16
6.1. Crianças	16
6.2. Gestantes	16
6.3. Pacientes com Doença Renal Crônica	17
6.4. Pacientes com Coinfecções	17
6.4.1. Coinfecção pelo HIV	17
6.4.2. Coinfecção pelo HBV	18
7. FÁRMACOS	18
7.1. Posologias	18
7.2. Esquemas de Tratamento	19
7.2.1. Tratamento da Hepatite C Aguda e Crônica para pacientes com idade > ou igual 18 anos, não submetidos a tratamentos prévios com DAAs	20
7.2.2. Tratamento da Hepatite C para pacientes submetidos a tratamentos prévios com DAAs	21
7.2.4. Manejo da neutropenia/plaquetopenia	22
7.2.5. Manejo da anemia	22
8. MONITORIZAÇÃO	22
9. OBJETIVOS E CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO DO TRATAMENTO	23
9.1. Objetivos do tratamento	23
9.2. Critérios de suspensão do tratamento	23
9.3 Seguimento após RVS	24
10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR	24
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
ANEXO	28

Anexo I - Interações medicamentosas 28
Anexo II – Fluxograma da Linha de Cuidado 31

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 obedecem às normas da vigilância sanitária (ambientes de assistência à saúde, tatuagens, escarificações, *piercing*, manicure, lâminas de barbear ou outros instrumentos perfuro-cortantes);
- Pessoas com antecedente 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).

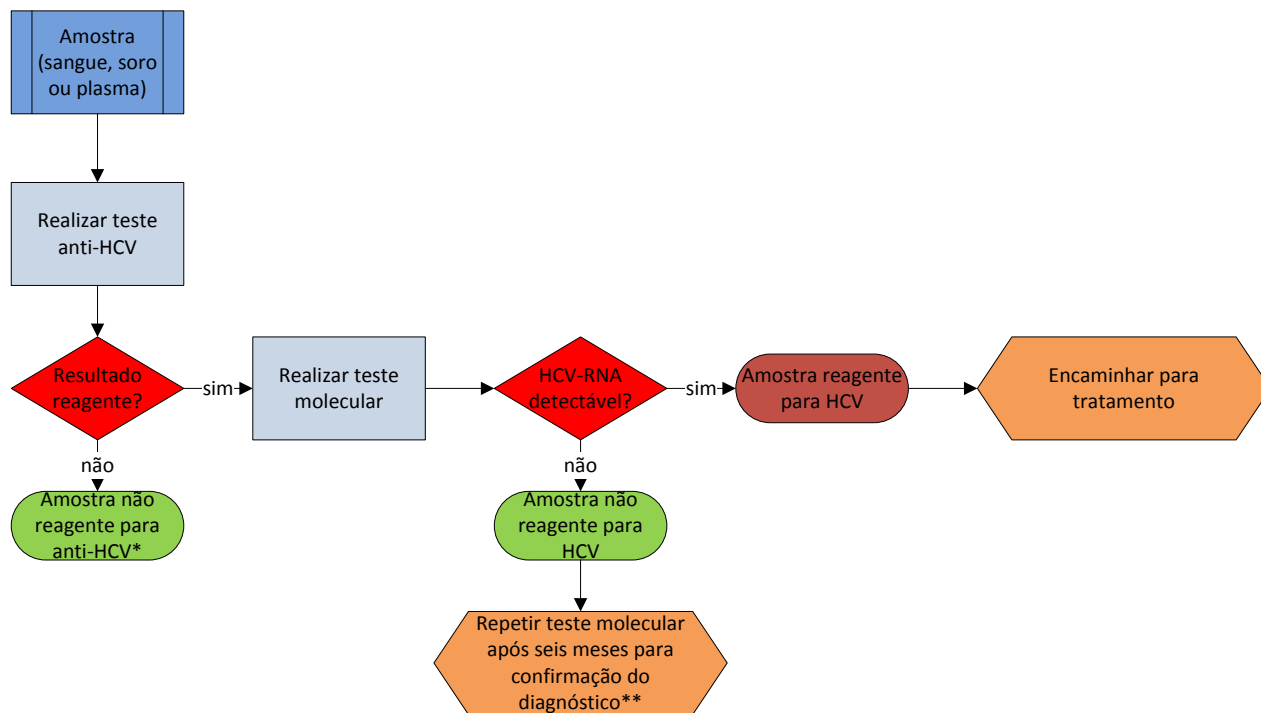
O anti-HCV é um marcador que indica contato prévio com o vírus. Isoladamente, um resultado reagente para o anticorpo não permite diferenciar uma infecção resolvida naturalmente de uma infecção ativa. Por isso, para o diagnóstico laboratorial da infecção, um resultado anti-HCV reagente precisa ser complementado 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:

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

- Para calcular o FIB4:

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

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, porfiria 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 (<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	
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	A cada 6 meses
Alfa feto proteína	

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 Coinfecções

6.4.1. Coinfecção pelo HIV

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

Para os pacientes cujo diagnóstico de ambas as infecções ocorre concomitantemente, é aconselhável iniciar, primeiramente, o tratamento para o HIV e atingir a supressão virológica antes de iniciar o tratamento para o HCV – especialmente em pacientes com imunossupressão grave (contagem de LT-CD4⁺ < 200 células/mm³). Para os demais, o tratamento da hepatite C, antes da introdução da 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 NS5A 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 = alfapecinterferona + 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-IDS A 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. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. **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					

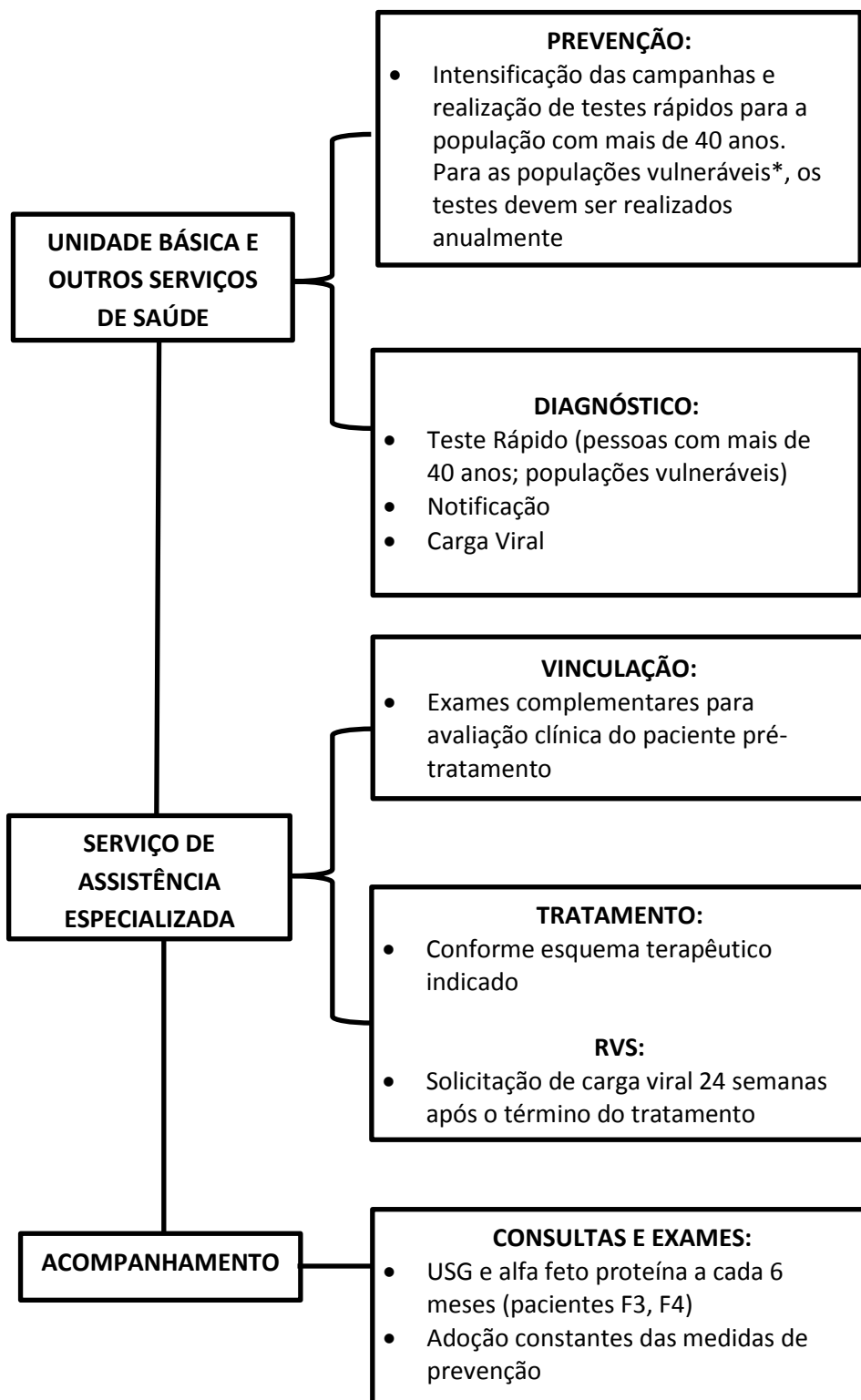
Fonte: AASLD 2017

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.