MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

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

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES

BRASÍLIA – DF

Julho de 2017

ORGANIZAÇÃO

Adeilson Loureiro Cavalcante
Adele Schwartz Benzaken
Barbara Graner
Elisa Cattapan
Elton Carlos de Almeida
João Paulo Toledo
José Nilton Gomes
Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa
Melina Érica Santos
Neide Fernandes
Ricardo José Magalhães Barros
Simone Monzani Vivaldini

COLABORAÇÃO

Adeilson Loureiro Cavalcante
Adele Schwartz Benzaken
Álvaro Augusto de Andrade Mendes
Ana Flávia Nacif Pinto Coelho Pires
Antonio Alci Barone
Antonio Carlos Nardi
Arair de Freitas Azambuja
Barbara Graner
Carlos Eduardo Brandão de Melo
Clarice Alegre Petramale
Denise Rinehart
Edison Roberto Parise
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Eduardo Freire de Oliveira
Eleonor de Jesus Ximenes
Elisa Cattapan
Elton Carlos de Almeida
Enrique Vázquez
Evaldo Stanislau Affonso de Araújo
Fábio Mesquita
Fernanda Fernandes Fonseca
Fernanda Rick
Francisco José Dutra Souto
Gilda Porta
Gláucio Mosimann Jr.
Ivan Ricardo Zimmermann
José Boullosa Alonso Neto
José David Urbaez Brito
José Nilton Neris Gomes
Karen Cristine Tonini
Kycia Maria Rodrigues do Ó
Leandro Soares Sereno
Leila Maria Moreira Beltrão Pereira
Leticia Cancella Nabuco
Lore Lamb
Marcus Vinicius Guimarães Lacerda
Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa
Maria Lúcia Cardoso Gomez Ferraz
Mario Reis da Silva
Melina Érica Santos
Neide Fernandes
Nereu Henrique Mansano
Paulo Gomes de Freitas
Raymundo Paraná Ferreira Filho
Robério Alves Carneiro Júnior
Simone Monzani Vivaldini
Thor Oliveira Dantas
Wornei Silva Miranda Braga

LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ALT/TGP	alanina aminotransferase
AST/TGO	aspartato aminotransferase
APRI	*AST to Platelet Ratio Index*
ARV	antirretroviral
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
Ceaf	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
Crie	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais
CHC	carcinoma hepatocelular
CDC	Centro de Controle de Doenças
CTA	Comitê Técnico Assessor
DAA	antivirais de ação direta
DIAHV	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais
DCV	daclatasvir
DTG	dolutegravir
EFV	efavirenz
FIB4	*Fibrosis-4*
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
HCV	vírus da hepatite C
HBV	vírus da hepatite B
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HSH	homens que fazem sexo com homens
K	potássio
LPV/r	lopinavir/ritonavir
LSN	limite superior da normalidade
MS	Ministério da Saúde
Na	sódio
Notivisa	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial da Saúde
Opas	Organização Pan-Americana da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PEG-IFN	alfapeguinterferona
PTI	púrpura trombocitopênica idiopática
PVHIV	pessoa vivendo com HIV
RBV	ribavirina
RI	revisão integrativa
RNA	ácido ribonucleico
RVS	resposta virológica sustentada
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SC	subcutâneo(a)
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SIM	simeprevir
SOF	sofosbuvir
SUS	Sistema Único de Saúde
3D	associação dos fármacos ombitasvir hidratado, veruprevir di-hidratado/ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado
3TC	lamivudina
TARV	terapia antirretroviral
TDF	tenofovir
VO	via oral

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 7

1 EPIDEMIOLOGIA 9

2 AGENTE ETIOLÓGICO 13

3 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA 14

3.1 Hepatite viral C aguda 14

3.1.1 Definição de hepatite C aguda 15

3.2 Hepatite viral C crônica 15

3.2.1 Definição de hepatite C crônica 16

4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL 17

4.1 Testes rápidos 17

4.2 Imunoensaio 17

4.3 Testes moleculares: detecção de ácidos nucleicos do HCV (HCV-RNA) 17

4.4 Genotipagem 18

5 PROPÓSITOS 19

6 METODOLOGIA 20

7 OBJETIVOS DO TRATAMENTO 21

8 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO 22

9 EXAMES COMPLEMENTARES 24

10 ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA 27

10.1 APRI e FIB4 27

10.2 Biópsia hepática 28

10.3 Elastografia hepática 31

11 IDENTIFICAÇÃO DA CIRROSE DESCOMPENSADA 33

12 TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA 34

12.1 Indicações de tratamento 34

12.2 Posologia 36

12.3 Contraindicações ao uso de daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir e associação de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir (3D) 37

12.4 Contraindicações ao uso de ribavirina 38

12.5 Contraindicações ao uso de alfapeguinterferona 2a ou 2b 38

13 ESQUEMAS DE TRATAMENTO POR GENÓTIPO 40

13.1 Genótipo 1 40

13.2 Genótipo 2 42

13.4 Genótipo 4 43
13.5 Genótipos 5 e 6 44
14 MONITORAMENTO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA 45
15 TRATAMENTO DA HEPATITE C AGUDA 46
15.1 Critérios para início do tratamento da hepatite C aguda 46
15.2 Manejo da hepatite C aguda 48
16 SITUAÇÕES ESPECIAIS 49
16.1 Transmissão vertical 49
16.2 Hepatite C na infância 50
***16.2.1 Prevalência de hepatite C em crianças* 50**
***16.2.2 História natural e quadro clínico* 50**
***16.2.3 Objetivos do tratamento* 51**
***16.2.4 Indicações de tratamento* 51**
***16.2.5 Tratamento indicado* 52**
***16.2.6 Eventos adversos* 52**
***16.2.7 Consultas e controle laboratorial* 52**
16.3 Coinfecções 53
***16.3.1 Coinfecção HCV/HIV na infância* 53**
***16.3.2 Coinfecção HCV/HIV na idade adulta* 53**
***16.3.3 Coinfecção HCV/HBV na idade adulta* 55**
16.4 Insuficiência renal crônica 55
16.5 Pós-transplante de órgãos sólidos 56
17 EVENTOS ADVERSOS 57
17.1 Manejo da neutropenia em pacientes em uso de alfapeguinterferona 58
17.2 Manejo da plaquetopenia em pacientes em uso de alfapeguinterferona 58
18 ADESÃO AO TRATAMENTO 59
19 INDICAÇÕES PARA O MANEJO DO TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO 61
20 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E SEGURANÇA 63
21 FLUXOS DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C E COINFECÇÕES 65
ANEXO A. CLASSIFICAÇÃO CID-10 71
REFERÊNCIAS 72

INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma doença que afeta entre 80 e 150 milhões de pessoas no mundo (PETRUZZIELLO et al., 2016), sendo uma das maiores causas de transplantes de fígado.

Inicialmente denominada “hepatite não A não B”, a hepatite C foi elucidada apenas em 1989, com a identificação de seu agente etiológico (CHOO et al., 1989). A partir daí, a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) adquiriu especial importância entre as causas de doença hepática (LAVANCHY, 2009, WALSH, 2009).

A história natural da hepatite C é marcada por uma evolução silenciosa. Os sinais e sintomas são comuns às demais doenças parenquimatosas crônicas do fígado e costumam se manifestar apenas nas fases mais avançadas da doença (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2009). Assim, a maioria dos casos são assintomáticos e o diagnóstico da doença geralmente é tardio, ocorrendo décadas após a infecção viral.

Em decorrência da progressão da doença e de suas complicações, que demandam assistência à saúde especializada, a hepatite C representa um significativo impacto à saúde pública (LAVANCHY, 2009). A agressão hepatocelular causada pelo HCV pode resultar em fibrose hepática, cirrose e câncer hepático. Nas fases avançadas da doença, o paciente pode evoluir para óbito (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2009). Estima-se que a hepatite C seja responsável por aproximadamente 700.000 óbitos anuais em consequência de suas complicações, sobretudo a cirrose e o câncer hepático – hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) (WHO, 2016b).

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

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

Resultado desse trabalho, a versão 2017 do *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções* tem como objetivo oferecer, no âmbito do SUS, uma estratégia custo-efetiva para o tratamento da hepatite C – com novas opções terapêuticas, acesso flexibilizado ao tratamento, menores índices de efeitos adversos e maior expectativa de cura. Essa nova proposta foi pautada, também, por ampla negociação de preços, a fim de alcançar a sustentabilidade e expandir o acesso à assistência no SUS.

Este documento mantém algumas indicações de tratamento previstas anteriormente e apresenta os seguintes destaques em relação ao protocolo anterior: acréscimo de novos esquemas terapêuticos para adultos e crianças; atualização das situações clínicas que necessitam de ampliação do tempo de tratamento; inclusão de novas indicações terapêuticas; e adição do tratamento para os genótipos 5 e 6 do HCV.

1 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus da hepatite C, e que entre 60% e 70% das pessoas infectadas desenvolverão doença hepática crônica, necessitando de assistência à saúde especializada e de alta complexidade (CDC, 2017).

Sua transmissão ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2009). A transmissão sexual do HCV também tem sido relatada de forma esporádica em alguns grupos populacionais (BEYRER et al., 2005, ISHI et al., 2001, KWEON et al., 2006, SERENO et al., 2012).

De forma geral, a transmissão sexual desse vírus é pouco eficiente e ocorre, sobretudo, em indivíduos com múltiplos parceiros e práticas sexuais de risco, sem uso de preservativo (BRADSHAW; MATTHEWS; DANTA, 2013; SINGH et al., 2000). Como em outras doenças de transmissão sexual, a presença de uma comorbidade, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), é um importante facilitador da transmissão (GORGOS, 2013, HAGAN et al., 2014, WALSH, 2009). Há também a possibilidade de transmissão vertical, em menor proporção dos casos.

A tecnologia capaz de diagnosticar o HCV chegou aos bancos de sangue do Brasil em 1993. Cinco anos antes, em 1988 – como forma de prevenir doenças de transmissão parenteral, para as quais não havia tecnologia de diagnóstico –, o governo federal proibira a doação de sangue remunerada (BRASIL, 2008, BRASIL, 1993, MINAS GERAIS, 1998).

Até a implementação dessas medidas de prevenção, muitas pessoas assintomáticas infectadas pelo HCV perpetuaram a transmissão do vírus por meio de doações de sangue, do compartilhamento de objetos pessoais, seringas e agulhas para uso de drogas, por transmissão nosocomial e, eventualmente, por relações sexuais desprotegidas. Por isso, a hepatite C infectou gerações e populações específicas de forma desproporcional em todo o mundo (DE CARVALHO et al., 1996, MESQUITA, 1991, BRASIL, 2008, NAVEIRA et al., 2014, NELSON et al., 2011, SERENO et al., 2012, WALSH; HIGGS; CROFTS, 2007).

O risco para infecção pelo HCV é maior nas seguintes populações: pessoas que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993; que usam drogas e que compartilham seringas e agulhas (HOPE et al., 2013, KOLLING; CASTRO; DE KASTRO, 2007, MESQUITA, 1991); que possuem tatuagem ou piercing; ou que apresentam outras formas de

exposição percutânea, sem os cuidados adequados de biossegurança – como procedimentos odontológicos, podologia, manicure e pedicure (BRASIL, 2005, VARELLA, 1999).

No Brasil, a hepatite C teve como formas preferenciais de transmissão o uso de drogas injetáveis, hemodiálise, transfusão de sangue e hemoderivados e outros procedimentos médicos invasivos, sobretudo até o início dos anos 90. Atualmente, as pessoas que usam drogas, injetáveis ou inaláveis, ainda constituem um grupo de risco no Brasil, embora em número bem menor do que na Ásia, Europa e Estados Unidos. No entanto, a transmissão do vírus não se restringiu a esses grupos. Foram identificados outros mecanismos de transmissão: procedimentos de manicure e pedicure; *piercings* e tatuagens; tratamentos odontológicos; uso de seringas de vidro; endoscopia digestiva alta; e relações sexuais desprotegidas (BRANDÃO; FUCHS, 2002, MARTINS; NARCISIO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2011, BRASIL, 2008; PALTANIN; REICHE, 2002, VARELLA, 1999). A doença também encontrou oportunidade de propagação em populações que apresentam fatores adicionais de vulnerabilidade, como transtornos mentais e privação de liberdade (BRITO et al., 2007, BURATTINI et al., 2000, COÊLHO, 2008, SANTOS; DE SANTANA; FRANCA, 2011).

Globalmente, a epidemiologia da hepatite C também enseja maior vulnerabilidade entre indivíduos de determinadas gerações (GALBRAITH et al., 2015). Em recente análise da série histórica brasileira, realizada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), observou-se que o HCV acomete com maior frequência os indivíduos com mais de 40 anos de idade (AMAKU et al., 2016).

Segundo a mesma análise, estima-se que existam entre 1,4 e 1,7 milhão de pessoas cronicamente infectadas pelo HCV no Brasil – número significativamente inferior às estimativas da Organização Mundial da Saúde (LAVANCHY, 2009, 2011). Grande parte das pessoas com hepatite C desconhece seu diagnóstico, e poucos sabem como ocorreu a transmissão ou que existe tratamento para a doença. No Brasil, aproximadamente 10 mil casos são notificados a cada ano (BRASIL, 2015).

A epidemiologia da hepatite C não é homogênea no país (PERNAMBUCO, 2010). No início da epidemia, o desconhecimento da doença e a falta de exame para o diagnóstico das infecções assintomáticas levaram à maior concentração da doença em indivíduos submetidos a transfusão de sangue e hemoderivados (BRASIL, 2008). As regiões em que o uso de drogas injetáveis era frequente abrigam também maior número de pessoas cronicamente infectadas pelo HCV. Um estudo de base populacional sobre as infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais brasileiras encontrou as seguintes prevalências de Anti-HCV: 2,1% na Região Norte;

0,7% no Nordeste; 1,3% no Centro-Oeste; 1,3% no Sudeste; 1,2% na Região Sul; e 0,8% no Distrito Federal. O fator de risco mais relevante encontrado na população de 13 a 69 anos foi o uso de drogas (PERNAMBUCO, 2010, PEREIRA et al., 2013).

De 1999 a 2015, foram notificados 289.459 casos de hepatite C no Brasil. Do total de casos notificados nesse período, 64,2% se concentraram na região Sudeste, 24,2% na região Sul, 5,6% na região Nordeste, 3,2% na região Centro-Oeste e 2,7% na região Norte. A taxa de detecção de casos de hepatite C tem apresentado tendência de aumento ao longo dos anos, por regiões do país. De 2002 a 2009, a região Sudeste apresentou a maior taxa e, a partir de 2010, a região Sul passou a liderar o ranking. Em quase toda a série histórica, a região Nordeste apresentou a menor taxa de detecção. Em 2015, a taxa de detecção da região Sul foi de 14,1 casos para cada 100 mil habitantes, seguida pelo Sudeste (8,1), Norte (3,5), Centro-Oeste (1,9) e Nordeste (1,2) (BRASIL, 2016).

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

A principal forma clínica dos casos de hepatite C notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) é doença crônica para todas as faixas etárias. Esse grupo representa, aproximadamente, 97% dos casos notificados entre os indivíduos com 15 anos ou mais (BRASIL, 2016).

Do total de casos confirmados de hepatite C nos anos de 2007 a 2015 (cerca de 120.000 indivíduos), 10% apresentam coinfecção pelo HIV. No entanto, observa-se ao longo desses anos uma redução do percentual de coinfectados, que em 2007 representavam 14,4% e, em 2015, passaram a representar 9,0% (BRASIL, 2016). Entre as regiões com maior proporção de coinfectados pelo HIV está a região Sul, na qual 13,6% do total de casos representam coinfecções. O ranking das capitais com as maiores taxas de detecção, no ano de 2015, mostra que existem sete capitais com taxa superior à média nacional (13,3 casos por 100 mil habitantes): Porto Alegre-RS (107,4 casos por 100 mil habitantes), com a maior taxa dentre as capitais, seguida de Porto Velho-RO (75,4), Florianópolis-SC (41,3), Curitiba-PR (36,3), Rio

Branco-AC (35,1), São Paulo-SP (30,5) e Boa Vista-RR (15,6). Natal-RN possui 2,3 casos para cada 100 mil habitantes, registrando a menor taxa entre as capitais (BRASIL, 2016).

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

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

2 AGENTE ETIOLÓGICO

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

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

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

Em 2013, foi atualizada a classificação do HCV descrita em 2005 (SIMMMONDS et al., 2005). Essa revisão definiu critérios para a classificação do HCV em 7 genótipos e 67 subtipos (SMITH et al., 2014). O alto nível de heterogeneidade genética do genoma do HCV tem grandes implicações para o diagnóstico, tratamento e estudos para desenvolvimento de uma vacina eficaz no futuro.

3 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

3.1 Hepatite viral C aguda

De modo geral, a hepatite viral C aguda apresenta evolução subclínica: cerca de 80% dos casos têm apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. A menor parte dos pacientes, eventualmente, apresenta icterícia (< 10%), enquanto não mais do que 20% apresentam sintomas inespecíficos mais intensos, como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Quando esses sintomas inespecíficos estão presentes, o diagnóstico diferencial é possível apenas com a realização de testes rápidos ou sorológicos para detecção de anticorpos (THIMME et al., 2001, VILLANO et al., 1999).

O HCV RNA pode ser identificado no soro antes do Anti-HCV. A presença do HCV-RNA pode ocorrer cerca de duas semanas após a exposição ao agente infeccioso (ALTER, 1997). Os níveis séricos do HCV-RNA aumentam rapidamente durante as primeiras semanas, atingindo os valores máximos de 105 a 107 UI/mL imediatamente antes do pico dos níveis séricos de aminotransferases – e podem coincidir com o início dos sintomas (VILLANO et al., 1999).

Os sintomas de infecção aguda podem começar entre seis e 20 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. Essa fase caracteriza-se pela elevação das aminotransferases séricas, principalmente a alanina aminotransferase (ALT) – que aumenta entre duas e oito semanas após a exposição, indicando necrose de hepatócitos (FARCI et al., 1991, 1996) – e pode cursar com náuseas, vômitos, fadiga, febre baixa e cefaleia. Posteriormente, podem aparecer outras manifestações clínicas, como dor abdominal, icterícia, prurido, colúria, acolia e artralgia (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2009).

Na hepatite C aguda autolimitada, que ocorre em 15% a 25% dos casos, os sintomas podem persistir durante semanas. A infecção aguda pelo HCV pode ser grave, mas a falência hepática fulminante é rara (ARAÚJO; BARONE, 2010, CDC, 2017, FARCI et al., 1991).

A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 25% a 50% dos casos. Alguns fatores do hospedeiro estão associados à eliminação viral espontânea, tais como idade inferior a 40 anos, sexo feminino, aparecimento de icterícia e fatores genéticos como polimorfismo CC da interleucina-28B (IL28B) (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017).

3.1.1 Definição de hepatite C aguda

- Soroconversão recente (há menos de seis meses) e documentada do Anti-HCV: Anti-HCV não reagente no início dos sintomas ou no momento da exposição 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 Hepatite viral C crônica

Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença evolui durante décadas sem diagnóstico. Em geral, o diagnóstico 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 (WHO, 2014).

Na maioria das pessoas infectadas pelo HCV, as primeiras duas décadas após a transmissão caracterizam-se por evolução insidiosa e assintomática (SEEFF, 2002). Os níveis séricos de ALT apresentam elevações intermitentes em 60% a 70% daqueles que têm infecção crônica (ALBERTI; CHEMELLO; BENVEGNU, 1999, MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2009).

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

Vários fatores parecem influenciar fortemente a progressão da fibrose: idade superior a 40 anos no momento da infecção; sexo masculino; etilismo; coinfecção pelo vírus da hepatite B (HBV) e/ou HIV; imunossupressão; esteatose hepática; resistência à insulina; e atividade necroinflamatória na primeira biópsia hepática (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997). O risco de evolução para cirrose, descompensação e CHC é também influenciado por alguns desses fatores (EASL 2015, FOCACCIA, 2013). Além disso, a hepatite C afeta de forma negativa a evolução clínica de outras doenças, como a infecção pelo HIV (PIROTH et al., 2000).

A maioria dos estudos sugere que a cirrose hepática ocorre em 20% dos pacientes com hepatite C crônica, ao longo de um período de 20 a 30 anos (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997). A evolução para óbito geralmente decorre de complicações da hepatopatia crônica, como a insuficiência hepatocelular, ou em consequência da hipertensão portal – varizes gastresofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática –, além de trombocitopenia e desenvolvimento de CHC (FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014, LAVANCHY, 2008, 2009).

A insuficiência hepática pode resultar da súbita destruição hepática ou da agressão progressiva aos hepatócitos. Essa degeneração cursa com alterações na arquitetura do fígado e prejuízo da vascularização e da síntese proteica, com formação de fibrose, resultando em cirrose hepática (ARAÚJO; BARONE, 2010; BRASILEIRO FILHO, 2011, FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014, MINCIS, 2008).

As evidências que demonstram a associação da infecção crônica pelo HCV com o desenvolvimento de cirrose e CHC reforçam a necessidade de identificar a doença precocemente e de tratar os pacientes com risco de complicações relacionadas ao vírus, a fim de diminuir a morbimortalidade do agravo (BRASIL, 2012, LAVANCHY, 2008, 2009, NAVEIRA et al., 2014).

3.2.1 Definição de hepatite C crônica

- Anti-HCV reagente por mais de seis meses;

  E

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

  E/OU

- Presença de sinais clínicos ou histológicos de hepatite crônica (EASL, 2017) na presença de HCV-RNA, detectáveis por mais de seis meses.

4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

4.1 Testes rápidos

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

A execução dos testes rápidos é simples, sem necessidade de infraestrutura laboratorial. Os resultados são obtidos em até 20 minutos (BRASIL, 2011) e são de fácil leitura e interpretação (CDC, 2013, WHO, 2001a, 2001b).

Orienta-se que as campanhas com testes rápidos sejam realizadas em parceria com as Secretarias de Saúde, com o objetivo de definir o fluxo de encaminhamento dos casos reagentes aos serviços de saúde para a confirmação do diagnóstico.

4.2 Imunoensaio

São exames sorológicos para a detecção de anticorpos Anti-HCV (SCHEUER, 1991). A presença de Anti-HCV indica o contato prévio com o vírus da hepatite C. A realização do imunoensaio requer estrutura laboratorial instalada e mão-de-obra especializada.

Pacientes imunossuprimidos podem não apresentar sorologia reagente, em virtude da diminuição ou ausência da produção de anticorpos (BATTS; LUDWIG, 1995).

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

Os resultados dos testes rápidos e de imunoensaios exigem a confirmação por testes moleculares para a detecção de ácidos nucleicos do HCV (HCV-RNA), comprovando a presença do vírus. Esses são exames confirmatórios da infecção ativa pelo HCV (BRASIL, 2005, WHO, 2016a).

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (HCV-RNA) permitem detectar o RNA viral de todos os genótipos e subgenótipos descritos do HCV (ARAÚJO; BARONE, 2010; NAINAN et al., 2006). Os testes quantitativos (HCV-RNA quantitativo ou "carga viral") são os testes indicados para a confirmação diagnóstica.

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

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

4.4 Genotipagem

O exame de genotipagem do HCV utiliza testes moleculares baseados em amplificação do RNA viral, capazes de identificar os diversos genótipos, subgenótipos e populações mistas do HCV. A caracterização genotípica apenas complementa a avaliação clínico-laboratorial na definição da estratégia para o tratamento da hepatite crônica (GERMER et al., 1999).

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

5 PROPÓSITOS

São propósitos deste PCDT:

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

6 METODOLOGIA

Para a atualização do *PCDT para Hepatite C e Coinfecções*, foi desenvolvida uma revisão dos protocolos internacionais (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017, WHO, 2016a) e uma revisão integrativa (RI) da literatura, de modo a incluir as evidências científicas mais recentes e as recomendações internacionais sobre o tema.

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

A RI possibilita delineamentos distintos e variados na definição da amostra, além da inclusão de estudos experimentais e não experimentais. Permite, também, incorporar definições de conceitos, revisar teorias e evidências e analisar possíveis problemas metodológicos. Por meio dela, também é possível incluir pesquisas qualitativas e quantitativas, o que proporciona melhor compreensão sobre o tema estudado (BEYEA; NICOLL, 1998, MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Este documento incorpora os resultados divulgados em duas publicações prévias: os Relatórios de Recomendação da Conitec *Ampliação do Tempo de Tratamento HCV – Genótipo 3 com Cirrose, para 24 semanas* (BRASIL, 2016) e *Veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV* (BRASIL, 2017).

7 OBJETIVOS DO TRATAMENTO

O objetivo principal do tratamento é a resposta virológica sustentada (RVS). Consequentemente, espera-se aumentar a qualidade e a expectativa de vida do paciente, diminuir a incidência de complicações da doença hepática crônica e reduzir a transmissão do HCV. Pretende-se, com o tratamento, evitar os desfechos primários da progressão da infecção, como a cirrose, o carcinoma hepatocelular e o óbito.

O resultado esperado é a resposta virológica sustentada, indicada pela indetectabilidade do HCV-RNA, em 24 semanas (em esquemas com alfapeguinterferona) ou em 12 ou 24 semanas (em esquemas com medicamentos de ação direta) após o término do tratamento.

A RVS obtida por meio do tratamento é constatada com o resultado de HCV-RNA indetectável na 12ª ou 24ª semana de seguimento pós-tratamento, conforme o regime terapêutico instituído.

Nos pacientes com cirrose hepática instalada, a RVS do HCV não exclui o risco de hepatocarcinoma ou descompensação clínica (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017).

8 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

A hepatite C é uma doença que exige a atenção do paciente e a compreensão do profissional de saúde, com a rápida identificação de situações que interfiram de forma significativa no sucesso do acompanhamento e da adesão ao tratamento (ENEL et al., 2009, SUN et al., 2012). Assim, é fundamental que o profissional de saúde estabeleça uma sólida relação com o paciente (ZICKMUND et al., 2004).

Para o adequado atendimento à pessoa cronicamente infectada pelo HCV, é importante que os elementos da anamnese e do exame físico sejam respeitados e descritos corretamente em prontuário e que façam parte da rotina dos serviços de triagem e de referência. O mesmo cuidado deve ser dispensado ao preenchimento das fichas utilizadas na notificação do agravo e na solicitação de exames. A vinculação do paciente com hepatite C crônica ao serviço de saúde é fundamental para o sucesso das estratégias de atenção à saúde (RE et al., 2009).

Além de pesquisar comorbidades e coinfecções pelo HBV e HIV, é necessária uma cuidadosa avaliação pré-tratamento das condições clínicas, psiquiátricas e sociais do paciente (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017, WHO, 2016a).

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

O paciente com hepatite C deve ser imunizado para as hepatites A e B (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017).

O paciente também deve receber insumos e orientações para praticar sexo seguro e evitar a ingestão de álcool (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017).

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

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

Os pacientes devem ser orientados sobre o risco inerente ao consumo de drogas e à prática de sexo desprotegido.

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

9 EXAMES COMPLEMENTARES

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

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

A fim de facilitar o monitoramento clínico do paciente com hepatite C crônica e auxiliar no melhor uso dos recursos técnicos e financeiros, o DIAHV – com o apoio do CTA – elaborou a relação de exames complementares indicados. Contudo, salienta-se que exames adicionais ou modificações na rotina de exames poderão ocorrer conforme a presença de comorbidades e a introdução – ou não – de tratamento antiviral.

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

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

EXAME	FINALIDADE/PERIODICIDADE
Anti-HAV/HBsAg/Anti-HBc/Anti-HBs[(a)]	Para indicar a imunização e detectar possíveis coinfecções
Anti-HIV	Rastreamento
β-HCG	A ser realizado ANTES da indicação do tratamento
Endoscopia digestiva alta	A cada 6-12 meses, conforme diagnóstico de cirrose
Ultrassonografia de abdome[(b)]	A cada 6 meses, na vigência de cirrose
Biópsia hepática[(c)]	A cada 3-5 anos
Elastografia hepática[(d)]	Individualizar
Hemograma	A cada 3-6 meses
Coagulograma	

Na (sódio)/K (potássio)	
Ureia e creatinina (*clearance* estimado de creatinina)[e]	
AST/TGO (aspartato aminotransferase), ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase alcalina/gama glutamil transferase/bilirrubina total e frações	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	
Urina tipo 1	
TSH/T4L	A cada 12 meses ou conforme tratamento instituído
HCV-RNA quantitativo (carga viral)	Na confirmação do diagnóstico, no pré-tratamento e após o tratamento, conforme a modalidade escolhida
Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides) e ferritina	A cada 12 meses

Fonte: Comitê Técnico Assessor.

[a] Se o paciente não apresentar Anti-HAV IgG reagente (exposição anterior ao vírus da hepatite A), está indicada a imunização ativa com a vacina para hepatite A e, caso se demonstre suscetível para hepatite B (Anti-HBs não reagente), também deverá ser imunizado para esse agravo. As vacinas para hepatite A e para hepatite B estão disponíveis nas salas de vacina do SUS e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie) (BRASIL, 2014).

[b] 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.

[c] A biópsia hepática poderá ser realizada quando houver dúvida no diagnóstico, para auxiliar a decisão de iniciar ou postergar o tratamento.

[d] Métodos não invasivos para avaliação de fibrose são úteis para identificar o estágio de fibrose avançada (F3 e F4), mas podem ser alterados na presença de intensa atividade inflamatória. Os resultados, portanto, devem ser avaliados com atenção. Os métodos não invasivos indicados neste PCDT – a elastografia hepática e os escores APRI e FIB4 – são metodologias validadas e recomendadas pela OMS desde abril de 2014 (WHO, 2014).

[e] **A realização do *clearance* estimado de creatinina com periodicidade de três a seis meses está indicada apenas nos casos de doença renal crônica e cirrose.**

Os exames podem ser realizados com maior frequência se

forem identificadas anormalidades.

Quadro 2 – Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com <u>hepatite C crônica sem cirrose</u>:

EXAME	PERIODICIDADE
Hemograma	A cada 6 meses
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)/ureia/creatinina	
Clearance de creatinina	
AST/TGO (aspartato aminotransferase) ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase alcalina/gama glutamil transferase/bilirrubina total e frações	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	
Urina tipo 1	A cada 12 meses

Fonte: Comitê Técnico Assessor.

Quadro 3 – Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com <u>hepatite C crônica com cirrose</u>:

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

Fonte: Comitê Técnico Assessor.

Quadro 4 – Exames recomendados para <u>rastreamento de câncer hepático</u>:

EXAME	PERIODICIDADE
Ultrassonografia de abdome total	A cada 6 meses
Alfafetoproteína	

Fonte: Comitê Técnico Assessor.

10 ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA

Este PCDT indica todos os exames disponíveis no SUS e na saúde suplementar para o estadiamento da doença hepática, de modo a facilitar o acesso ao tratamento.

O estadiamento da doença hepática e a definição da presença de doença hepática avançada são estabelecidos por meio da aplicação dos índices APRI e FIB4, além da realização de biópsia hepática ou de elastografia hepática (CHINDAMO et al., 2015), sabendo-se que a biópsia hepática é o exame padrão-ouro para definição do grau de acometimento hepático.

10.1 APRI e FIB4

Para ampliar o acesso à terapêutica e minimizar as dificuldades inerentes à realização da biópsia hepática ou outro método não invasivo equivalente, está indicada a aplicação dos índices APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) e FIB4 (*Fibrosis-4*) para identificar a fibrose avançada.

Os índices APRI e FIB4 podem ser empregados tanto para identificar a fibrose avançada e a cirrose hepática quanto para definir o esquema terapêutico. Ambos os métodos são amplamente validados e recomendados pela OMS desde 2014 (WHO, 2014).

Os escores, obtidos por meio do cálculo matemático simples utilizando os resultados de exames laboratoriais realizados durante o acompanhamento do paciente com hepatite C crônica (WHO, 2014), devem ser calculados a cada seis meses. Os dois resultados – fibrose avançada e fibrose ausente ou inicial – são obtidos por meio de pontos de corte preestabelecidos.

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

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

Os índices APRI e FIB4 estão indicados, PREFERENCIALMENTE, em casos de monoinfecção pelo HCV. Coinfecções podem afetar os escores, superestimando o grau de comprometimento hepático.

Neste PCDT, utiliza-se a escala METAVIR para caracterizar o grau de fibrose e a cirrose hepática. A correlação dos resultados de APRI e FIB4 com a escala METAVIR está apresentada na Tabela 1, a seguir:

Tabela 1 – Caracterização de fibrose moderada e cirrose conforme valores de APRI e FIB4

METAVIR	APRI (baixo corte)	APRI (alto corte)	FIB4 (baixo corte)	FIB4 (alto corte)
METAVIR F2 (fibrose moderada)	0,5	1,5	1,45	3,25
METAVIR F4 (cirrose)	1,0	2,0	-	-

Fonte: WHO, 2014.

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

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, está indicada a realização de métodos complementares, como a biópsia hepática ou a elastografia hepática, com o objetivo de esclarecer o estadiamento da doença hepática.

10.2 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 (WHO, 2014).

O adequado preparo dos profissionais envolvidos é fundamental para o sucesso da biópsia hepática – desde a coleta do fragmento, passando por seu preparo até sua interpretação (SPOREA; POPESCU; SIRLI, 2008). Dá-se preferência à biópsia por agulha transcutânea, pois esta permite a retirada de fragmentos de áreas distantes da cápsula de Glisson e dispensa a anestesia geral (EASL, 2015, FARRELL et al., 1999). Na realização de biópsia em cirurgia, orienta-se ao cirurgião realizar coleta de material em cunha profunda e evitar a região subcapsular. A biópsia também pode ser realizada por via transjugular (BEHRENS; FERRAL, 2012, MACIEL et al., 2000), mas a realização desse procedimento está restrita aos centros de alta complexidade, mediante a contraindicação das técnicas anteriormente citadas.

A principal limitação da biópsia hepática é o erro de amostragem – muitas vezes relacionado ao tamanho exíguo do fragmento e ao local de onde foi coletado. A biópsia ideal deve ser cilíndrica, não fragmentada, contendo de 10 a 20 espaços-porta. Após a coleta, o material deve ser imediatamente fixado em formol tamponado a 10% ou formol em salina a 10% e encaminhado ao laboratório de anatomia patológica (ODZE; GOLDBLUM, 2009).

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

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

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

São critérios necessários para a realização da biópsia:

- Doença hepática compensada;
- Contagem de plaquetas > 60.000/mm^3;
- Atividade de protrombina > 50%.

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

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

Tabela 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

Fontes: QUINTELA, [S.d.], ISHAK et al., 1995, ZIOL et al., 2005.

Tabela 3 – Classificação da atividade inflamatória (A)

SBP, 2000 e ISHAK, 1995		METAVIR, 1994
Atividade parenquimatosa	Atividade periportal	
0 ou 1	0	0
0 ou 1	1 ou 2	1
2	0 – 1	1
2	2	2
2	3 – 4	3
3	0 – 2	2
3	3 – 4	3
4	0 – 4	3

Fontes: QUINTELA, [S.d.], ISHAK et al., 1995, ZIOL et al., 2005.

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

O tratamento também está indicado para os pacientes com resultado de biópsia hepática ou elastografia hepática que indique METAVIR F2 há mais de três anos.

10.3 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. Outra vantagem – mediante o adequado treinamento do operador – é a obtenção de resultados que reproduzam a real situação do parênquima.

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

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/m^2), com falhas em aproximadamente 20% dos casos (WONG, 2013).

A elastografia não está indicada para pessoas que apresentem comorbidades com alterações do parênquima ou da função hepática, como a esquistossomose ou a leishmaniose.

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

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

Os pontos de corte da elastografia para classificação do grau de fibrose hepática conforme a escala METAVIR estão apresentados nas Tabelas 4 e 5, segundo modalidade de imagem e aparelho utilizado.

Tabela 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	7,2	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	**14,5**	1,8

Fontes: FRIEDRICH-RUST et al., 2012, RSNA, 2015.

Tabela 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: RSNA, 2015.

O tratamento está indicado para os pacientes com resultado de elastografia hepática correspondente aos seguintes estágios de fibrose hepática:

- METAVIR ≥ F3
- METAVIR ≥ F2 há mais de três anos

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

11 IDENTIFICAÇÃO DA CIRROSE DESCOMPENSADA

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

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

Tabela 6 – Escore de Child-Pugh

Cirrose – Fator de classificação de Child-Pugh	**1 ponto**	**2 pontos**	**3 pontos**
Bilirrubina sérica, µmol/L (mg/dL)	< 34 (< 2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica, g/L (g/dL)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina (segundos de prolongamento) INR	0-4 < 1,7	4-6 1,7-2,3	> 6 > 2,3

Fonte: CHILD; TURCOTTE, 1964.

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

12 TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

O arsenal terapêutico do SUS para o tratamento da hepatite C crônica dispõe dos seguintes fármacos: daclatasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A); simeprevir (inibidor de protease); e sofosbuvir (análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV). Também está disponível no SUS a associação dos fármacos ombitasvir (inibidor de NS5A), dasabuvir (inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B), veruprevir (inibidor de protease NS3/4A) e ritonavir (potencializador farmacocinético) – 3D.

Todos os medicamentos elencados atuam diretamente no HCV, interrompendo a sua replicação, e constituem avanços recentes no tratamento da hepatite C crônica (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017).

As atuais opções terapêuticas apresentam as seguintes vantagens: facilidade posológica; tratamento por menor período de tempo e com menos efeitos adversos; menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento; e melhores resultados em comparação com as modalidades de tratamento anteriormente indicadas (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017).

Os medicamentos vigentes também permitem que o tratamento dos pacientes coinfectados pelo HIV seja realizado de forma análoga ao tratamento dos pacientes monoinfectados pelo HCV, e que pacientes em etapa de pré ou pós-transplante sejam atendidos de forma adequada, de modo a proporcionar melhoria na qualidade e expectativa de vida (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017).

12.1 Indicações de tratamento

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

- METAVIR F3 ou F4 – por APRI/FIB4, biópsia ou elastografia hepática;

  OU

- Evidências de cirrose (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática compatíveis com cirrose) (AASLD; IDSA, 2016);

  OU

- Biópsia hepática ou elastografia hepática com resultado METAVIR F2 presente há mais de três anos.

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

- Coinfecção pelo HIV;
- Coinfecção pelo HBV;
- Manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa;
- Crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (glomerulonefrite, vasculites, envolvimento de olhos, pulmão e sistema nervoso periférico e central);
- Poliarterite nodosa;
- Insuficiência renal crônica avançada (depuração de creatinina inferior ou igual a 30 mL/min);
- Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI);
- Pós-transplante de fígado e de outros órgãos sólidos;
- Linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas;
- Hepatite autoimune;
- Hemofilia e outras coagulopatias hereditárias;
- Hemoglobinopatias e anemias hemolíticas.

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

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

O tratamento da hepatite C com esquemas livres de interferon, na vigência de hepatocarcinoma, é assunto controverso na literatura, considerando a possibilidade de recidiva do tumor após o tratamento. Entretanto, nesses casos, a indicação ou contraindicação do tratamento deverá ser individualizada. Em pacientes com perspectiva de transplante em curto prazo (< 6 meses), o tratamento deverá ser postergado para o pós-transplante. Todos os pacientes com CHC e tratados com DAA deverão ser acompanhados periodicamente com o objetivo de detecção precoce de eventuais recidivas ou de progressão do tumor.

12.2 Posologia

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

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

De forma geral, o sofosbuvir, o simeprevir e o daclatasvir e o esquema 3D são bem tolerados. Para mais informações, consultar o Capítulo 17, "Eventos adversos".

Os profissionais de saúde devem perguntar ao paciente sobre o uso de outras medicações e verificar as bulas dos medicamentos para identificar possíveis interações medicamentosas.

As versões atualizadas das bulas podem ser acessadas no Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):

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

12.3 Contraindicações ao uso de daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir e associação de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir (3D)

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

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

A associação de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir (3D) não deve ser utilizada concomitantemente ao uso de anticoncepcionais orais combinados contendo etinilestradiol. Os anticoncepcionais orais contendo etinilestradiol devem ser descontinuados aproximadamente duas semanas antes do início da terapia com 3D, sendo indicada a sua substituição por medicamentos contraceptivos contendo apenas progestágeno ou métodos de contracepção não hormonais, durante todo o tratamento da hepatite C e por até duas semanas após a conclusão da terapia com 3D (ABBVIE, 2017).

Assim que algum tratamento for indicado, deve-se sempre consultar as possíveis interações medicamentosas que possam resultar em contraindicações.

12.4 Contraindicações ao uso de ribavirina

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

12.5 Contraindicações ao uso de alfapeguinterferona 2a ou 2b*

- Cardiopatia grave;
- Disfunção tireoidiana não controlada;
- Distúrbios psiquiátricos não tratados;
- Neoplasia recente;

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

- Insuficiência hepática;
- Antecedente de transplante que não de fígado;
- Distúrbios hematológicos: anemia, leucopenia, plaquetopenia;
- Doença autoimune.

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

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

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

13 ESQUEMAS DE TRATAMENTO POR GENÓTIPO

13.1 Genótipo 1

Para os pacientes que apresentem os **genótipos 1a e 1b** do HCV estão indicados os regimes terapêuticos detalhados nos Quadros 5 e 6.

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

Critérios relativos à economicidade e sustentabilidade dos esquemas terapêuticos no âmbito do SUS também foram levados em consideração.

Quadro 5 – Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 1a

GENÓTIPO 1a	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Monoinfecção HCV sem cirrose	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
	Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir com ribavirina	
Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV ou paciente experimentado com telaprevir/boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Fontes: AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017.

Quadro 6 – Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 1b

GENÓTIPO 1b	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Monoinfecção HCV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir +/- ribavirina	12 semanas
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Fontes: AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017.

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

NOTAS:

- A indicação do uso preferencial do daclatasvir para os pacientes coinfectados pelo HIV se justifica pela menor probabilidade de interações medicamentosas com antirretrovirais, quando comparado ao simeprevir ou à associação 3D.
- A indicação do uso preferencial do esquema terapêutico composto por sofosbuvir e daclatasvir para os pacientes que utilizaram telaprevir/boceprevir se justifica pela probabilidade de resistência cruzada com os inibidores de protease.

- O ajuste posológico de daclatasvir – 30 mg/dia ou 90 mg/dia – em pacientes coinfectados HCV/HIV é indicado para que não seja necessário alterar a terapia antirretroviral em uso, segundo apresentado no item 16.3, “Coinfecções” (Capítulo 16, “Situações especiais”).
- A indicação do uso preferencial do esquema terapêutico composto por sofosbuvir associado a simeprevir ou daclatasvir para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 1a com cirrose se justifica pelo princípio de custo-efetividade (BRASIL, 2016).
- A indicação do uso preferencial do esquema terapêutico composto por sofosbuvir e daclatasvir em pacientes com hepatite C crônica com cirrose, Child B e C, está definida considerando-se o maior risco de descompensação hepática ao utilizar esquemas medicamentosos que incluem inibidores de protease, tais como simeprevir ou veruprevir.
- A indicação do uso preferencial do esquema terapêutico composto por ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir +/- ribavirina para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 1b com ou sem cirrose, monoinfectados pelo VHC, se justifica pelo princípio de custo-efetividade.

13.2 Genótipo 2

Para os pacientes que apresentem o **genótipo 2** do HCV, estão indicados os regimes terapêuticos detalhados no Quadro 7.

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

Quadro 7 – Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 2

GENÓTIPO 2	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Tolerantes à ribavirina sem cirrose	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas
Intolerantes à ribavirina sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas
Com cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas

Fontes: EASL, 2017, JACOBSON et al., 2014, ZEUZEM et al., 2014.

13.3 Genótipo 3

Para os pacientes que apresentem o **genótipo 3** do HCV, estão indicados os regimes terapêuticos detalhados no Quadro 8.

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

Quadro 8 – Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 3

GENÓTIPO 3	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + alfapeguinterferona + ribavirina	12 semanas
PEG-IFN contraindicado sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
PEG-IFN contraindicado com cirrose (Child A, B ou C)	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Fontes: AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017, FOSTER et al., 2015, NELSON et al., 2015.

13.4 Genótipo 4

Para os pacientes que apresentem o **genótipo 4** do HCV, estão indicados os regimes terapêuticos detalhados no Quadro 9.

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

Quadro 9 – Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 4

GENÓTIPO 4	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	
Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Fontes: BUTI et al., 2017, EASL, 2017.

13.5 Genótipos 5 e 6

Para os pacientes que apresentem os **genótipos 5 ou 6** do HCV, estão indicados os regimes terapêuticos detalhados no Quadro 10.

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

Quadro 10 – Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipos 5 ou 6

GENÓTIPOS 5 E 6	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Sem cirrose ou Cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Fonte: EASL, 2017.

NOTAS:

- O acréscimo de ribavirina (quando seu uso for opcional) aos diferentes esquemas terapêuticos poderá ser realizado para qualquer paciente, sendo particularmente recomendado aos pacientes experimentados ou que apresentem cirrose hepática, a fim de aumentar a taxa de RVS.
- A posologia recomendada para a ribavirina é de 11mg/kg/dia. Pode-se utilizar, como regra, a administração de 1g para pacientes com peso inferior a 75kg e 1,25g para pacientes com peso superior a 75kg.
- Raramente, ensaios de genotipagem podem indicar a presença de uma infecção mista. Os dados de tratamento para genótipos mistos com antivirais de ação direta são escassos, mas a utilização de um regime pangenotípico deve ser considerada, combinando drogas para ambos os genótipos e estabelecendo duração de tratamento ampla, de modo a contemplar a melhor forma de uso dos antivirais (AASLD; IDSA, 2016).

14 MONITORAMENTO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA

A realização do HCV-RNA está indicada para confirmar o diagnóstico de hepatite C crônica imediatamente antes de iniciar o tratamento, ao final da 12ª semana após o término do tratamento ou na 24ª semana após o término do tratamento, para avaliar a eficácia terapêutica (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017).

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

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

As populações mais vulneráveis à reinfecção são: homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas vivendo com HIV (PVHIV), pessoas que usam drogas ilícitas, pacientes que realizam hemodiálise, entre outros. Nessas circunstâncias, são fundamentais o contínuo acompanhamento e o aconselhamento sobre a prevenção de reinfecções, além do monitoramento, pelo menos anual, do HCV-RNA (MIDGARD et al., 2016).

15 TRATAMENTO DA HEPATITE C AGUDA

O tratamento na fase aguda da infecção pelo HCV tem como finalidade reduzir o risco de progressão para hepatite crônica e diminuir a transmissão desse vírus na população (WEDEMEYER et al., 2014). A detecção precoce da infecção aguda, sintomática ou não, vem sendo considerada como uma importante medida de controle do HCV, a ser incorporada na prática clínica. O início tardio da terapia associa-se a uma menor RVS. Quando a infecção é tratada precocemente, as taxas de RVS alcançam valores superiores a 80% e, em algumas situações, próximos de 98% (COREY et al., 2010; JAECKEL et al., 2001; TSAI et al., 1996).

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

O tratamento sempre deve ser considerado nos casos de hepatite C aguda, sendo necessário um esforço contínuo para diagnosticá-la o mais precocemente possível. Em grupos populacionais com maior vulnerabiliade para a aquisição da infecção aguda pelo HCV – particulamente, homens que fazem sexo com homens e pacientes coinfectados pelo HIV –, a avaliação periódica (no mínimo anual) está indicada para o diagnóstico precoce da hepatite C (EACS, 2017).

Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos para o tratamento da hepatite C aguda (POYNARD et al., 2002). Independentemente do esquema utilizado, verificam-se elevadas taxas de RVS (ALMEIDA, 2010, AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017, ROCKSTROH et al., 2016).

15.1 Critérios para início do tratamento da hepatite C aguda

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

expostas a acidentes com instrumentos perfurocortantes; pacientes em hemodiálise.

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

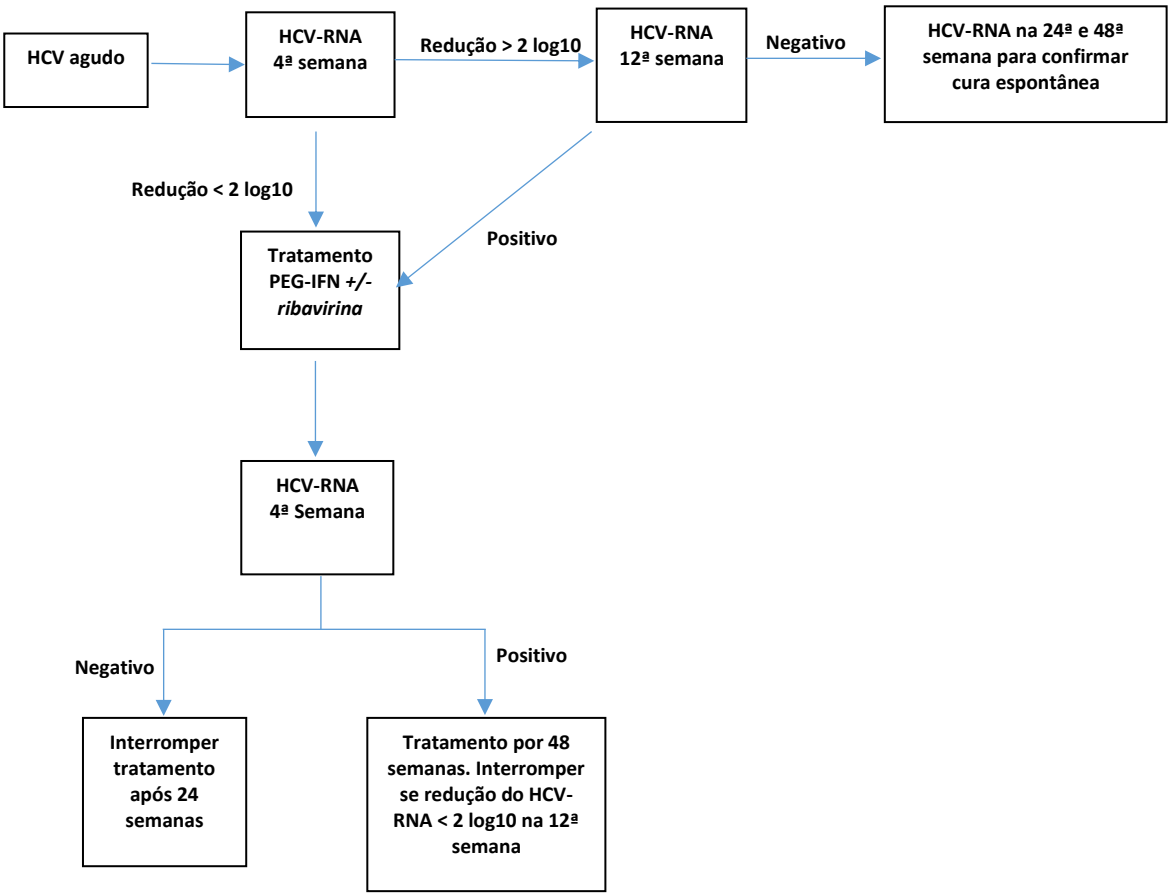
- Realizar o HCV-RNA quantitativo na suspeita clínica de infecção aguda pelo HCV.
- Repetir o HCV-RNA quantitativo na quarta semana após o primeiro exame:
    - Caso não ocorra diminuição da carga viral de pelo menos 2 $\log_{10}$, deve-se iniciar o tratamento.
    - Caso a carga viral tenha se reduzido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

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

Em pacientes coinfectados pelo HIV, sugere-se a adição de ribavirina ao esquema terapêutico. Em pacientes monoinfectados, seu uso é opcional (NUNNARI et al., 2012).

15.2 Manejo da hepatite C aguda

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



Fonte: Adaptado de EACS, 2017.

16 SITUAÇÕES ESPECIAIS

16.1 Transmissão vertical

A principal fonte de infecção em crianças é a transmissão vertical, sendo rara a via intrauterina (HADZIC, 2001). A prevalência de hepatite C em crianças varia de 0,05% (LE CAMPION et al., 2012) a 5% (ARSHAD; EL-KAMARY; JHAVERI, 2011). Estudos já reportaram 12% de eliminação espontânea da infecção viral em dois a cinco anos de acompanhamento (IORIO et al., 2005).

Determinados grupos populacionais apresentam particularidades na transmissão vertical da hepatite C – como crianças nascidas de mães coinfectadas pelo HIV (BENOVA et al., 2014, POLIS et al., 2007), nas quais a transmissão vertical do HCV pode atingir de 19% (ROBERTS; YEUNG, 2002) a 36% (HUNT; CARSON; SHAHARA, 1997). Em mulheres monoinfectadas pelo HCV com Anti-HCV reagente e HCV-RNA indetectável, a taxa de transmissão é menor que 1%. Essa taxa aumenta para cerca de 4% a 6% em mulheres com HCV-RNA detectável. Por sua vez, níveis de HCV-RNA superiores a 106 cópias/mL estão relacionados a um maior risco de transmissão (ALTER, 2007, TAJIRI et al., 2001).

A infecção pelo HCV não é considerada uma contraindicação à gestação (FIORE; SAVASI, 2009). Em geral, a hepatite C crônica não complica o curso natural da gravidez; porém, os dados sobre os efeitos da gravidez na história natural da hepatite C são pouco conhecidos (LE CAMPION et al., 2012), e ainda não há um consenso quanto à piora da doença hepática em virtude da gestação (CONTE et al., 2000, FLOREANI et al., 1996, PATERNOSTER et al., 2001). Estudos realizados no Brasil não detectaram diferença entre a prevalência de hepatite C em gestantes e na população geral (COSTA et al., 2009, PINTO et al., 2011).

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

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

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

Caso a paciente não esteja em tratamento antiviral, o aleitamento materno pode ser realizado, desde que na ausência de lesões nos mamilos ou de coinfecção pelo HIV (MURAHOVSCHI et al., 2003, POLYWKA et al., 1999, UNICEF, 1999).

Para mais informações, consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais.

16.2 Hepatite C na infância

16.2.1 Prevalência de hepatite C em crianças

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

Atualmente, a principal fonte de infecção na infância é a transmissão vertical, ou seja, a transmissão materno-infantil. A transmissão vertical pode ser prevenida com o rastreamento da infecção pelo HCV nas gestantes.

16.2.2 História natural e quadro clínico

Na infância, a evolução da doença é geralmente benigna, com valores de enzimas hepáticas normais ou pouco elevadas, e mínima atividade inflamatória ou fibrose. Crianças com genótipo 3 têm maiores níveis de aminotransferases nos primeiros dois anos de vida, mas

podem clarear o vírus antes dos cinco anos de idade (BORTOLOTTI et al., 2008, GARAZZINO et al., 2014).

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

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

16.2.3 Objetivos do tratamento

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

Os principais objetivos do tratamento do HCV na infância são:

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

16.2.4 Indicações de tratamento

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

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

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

16.2.5 Tratamento indicado

O tratamento deverá ser realizado para crianças com peso mínimo de 15 kg. O tratamento em crianças menores de três anos deverá ser devidamente avaliado pelo especialista.

O esquema terapêutico indicado é:

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

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

16.2.6 Eventos adversos

Os eventos adversos são frequentes, porém, em geral, não têm caráter grave. Os principais eventos adversos são: febre, cefaleia, anemia, mal-estar, anorexia, perda de peso, hipotireoidismo, distúrbios psiquiátricos, alopecia, plaquetopenia e leucopenia. Está documentada a desaceleração do crescimento durante o tratamento, recuperável após o término deste (HABER et al., 2017, WIRTH et al., 2002).

16.2.7 Consultas e controle laboratorial

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

16.3 Coinfecções

16.3.1 Coinfecção HCV/HIV na infância

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

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

Apesar de poucas evidências, as crianças que apresentam coinfecção HCV/HIV desenvolvem graus de fibrose mais avançados do que as crianças monoinfectadas pelo HCV (ENGLAND et al., 2009, TURKOVA, 2014, PAPAEVANGELOU et al., 1998). Além disso, o clareamento viral espontâneo é baixo nas situações de coinfecção.

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

Com relação ao tratamento de crianças coinfectadas HCV/HIV, as poucas evidências disponíveis revelam eficácia inferior a 50% com o uso de alfapeguinterferona e ribavirina (TURKOVA, 2014, QUESNEL-VALLIERES et al., 2008, ROSSO et al., 2010).

16.3.2 Coinfecção HCV/HIV na idade adulta

O tratamento da **hepatite C crônica** está indicado a todos os pacientes adultos coinfectados pelo HIV. As indicações terapêuticas para as pessoas que apresentam coinfecção HCV/HIV estão contidas no Capítulo 12, “Tratamento da hepatite C crônica”, e no Capítulo 13, “Esquemas de tratamento por genótipo”.

Os pacientes coinfectados HCV/HIV devem receber esquemas de tratamento compatíveis com a terapia antirretroviral (TARV). Existe a necessidade de ajuste posológico dos

medicamentos para hepatite C ou do antirretroviral (ARV), a fim de se evitarem interações medicamentosas e prejuízo ao sucesso terapêutico (UNIVERSITY OF LIVERPOOL, S.d.).

Daclatasvir

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

- Dolutegravir ou raltegravir – usar daclatasvir 60mg
- Efavirenz – usar daclatasvir 90mg ou substituir efavirenz*
- Atazanavir/ritonavir – usar daclatasvir 30mg ou substituir atazanavir/ritonavir*
- Darunavir/ritonavir – usar daclatasvir 60mg
- Lopinavir/ritonavir – usar daclatasvir 60mg
- Tenofovir, abacavir e lamivudina – usar daclatasvir 60mg
- Zidovudina – usar daclatasvir 60mg. A zidovudina está contraindicada para uso com ribavirina
- Maraviroque – usar daclatasvir 60mg
- Tipranavir – contraindicado para uso com sofosbuvir
- Nevirapina e etravirina – não são recomendadas com daclatasvir

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

- O uso do esquema 3D está recomendado para pacientes HCV genótipo 1, coinfectados pelo HIV, apenas na presença de doença renal avançada (*clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min);
- O uso de 3D só poderá ser realizado em associação com ARV que não apresentem interações com veruprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir;
- Nos casos de doença renal avançada, as doses de lamivudina e tenofovir devem ser ajustadas conforme o *clearance* de creatinina;

* A substituição do ARV sempre deverá ser precedida por genotipagem, preferencialmente sob a supervisão de especialistas em resistência a antivirais, e deve ser realizada de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (BRASIL, 2017).

- O uso de ritonavir (como *booster* dos inibidores de protease do HIV) deve ser suspenso quando da administração do esquema 3D e deverá ser reintroduzido quando o tratamento da hepatite C crônica for concluído. O inibidor de protease deve ser administrado ao mesmo tempo que o 3D (AASLD; IDSA, 2016).

16.3.3 Coinfecção HCV/HBV na idade adulta

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

A reativação viral da hepatite B tem sido descrita em pacientes tratados com DAA durante ou após o término do tratamento. Os indivíduos com HBsAg positivo devem realizar o teste de HBV-DNA, e os casos com indicação de tratamento da hepatite B devem iniciar o tratamento para o HBV anteriormente ou de forma concomitante ao início da terapia para o HCV. Pacientes com HBV-DNA indetectável ou baixo (< 2.000 UI/mL) deverão ser monitorados a cada quatro semanas (AASLD; IDSA, 2016).

16.4 Insuficiência renal crônica

As pessoas que apresentam doença renal crônica devem ser tratadas, se possível, com esquema terapêutico sem alfapeguinterferona e, se possível, sem ribavirina. Além disso, deve ser realizada a monitorização periódica da função renal durante todo o período do tratamento (EASL, 2017).

Em pacientes com disfunção renal leve a moderada (depuração de creatinina superior a 30mL/min), não há contraindicação para o uso de DAA, nem é necessário o ajuste da dose dos medicamentos indicados neste PCDT (AASLD; IDSA, 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 (EASL, 2017), uma vez que não há recomendação para o seu uso em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30mL/min (GILEAD, 2017).

Para pacientes com HCV genótipo 1, coinfectados ou não pelo HIV, e com depuração de creatinina inferior a 30mL/min, o esquema terapêutico preferencial é a associação ombitasvir hidratado, veruprevir di-hidratado/ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado (3D), que deverá ser utilizada com cautela e de forma individualizada (DORE et al., 2016, EASL, 2015, MUÑOZ-GÓMEZ et al., 2017).

Em pacientes com HCV genótipo 1a, a ribavirina pode ser acrescentada, em baixa dose – no máximo 250mg 3x/semana (AASLD; IDSA, 2016). Em pacientes com HCV genótipo 1b, não é necessária a adição de ribavirina ao esquema terapêutico.

Para pacientes com doença renal crônica leve a moderada (depuração de creatinina superior a 30 mL/min), infectados pelos genótipos 2, 3, 4, 5 ou 6 do HCV, e que estejam dentro das indicações de tratamento por outros motivos, estão indicados os mesmos regimes terapêuticos dos indivíduos com função renal preservada (AASLD; IDSA, 2016) – conforme apresentado no Capítulo 13, “Esquemas de tratamento por genótipo”. Nos pacientes com genótipos não 1 e depuração de creatinina inferior a 30mL/min, esquemas contendo sofosbuvir poderão ser utilizados com cautela e de forma individualizada, considerando-se riscos e benefícios potenciais da terapia antiviral com a droga. Além disso, a monitorização periódica da função renal deverá ser realizada durante todo o tratamento (EASL, 2017).

16.5 Pós-transplante de órgãos sólidos

Os receptores de órgãos sólidos terão indicação de tratamento com qualquer grau de fibrose hepática e devem ser tratados de acordo com o genótipo apresentado – conforme o Capítulo 13, “Esquemas de tratamento por genótipo”.

Os novos medicamentos de ação direta contra o HCV incorporados e preconizados neste PCDT não foram completamente avaliados em suas interações medicamentosas com todos os quimioterápicos e imunossupressores atualmente disponíveis. Recomenda-se ao profissional de saúde avaliar a necessidade de tratamento – e o acompanhamento rigoroso do paciente. Esses pacientes devem ser acompanhados por especialistas, seguindo os respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

17 EVENTOS ADVERSOS

Denomina-se evento adverso qualquer ocorrência clínica desfavorável que ocorra durante o tratamento com um determinado medicamento, não possuindo, necessariamente, relação causal com o tratamento. Já o evento adverso grave é qualquer efeito fatal, ameaçador à vida, que acarrete incapacidade permanente ou significativa, requeira ou prolongue a hospitalização, cause anomalia congênita ou necessite de intervenção para prevenir incapacidade ou dano permanente (OPAS/OMS, 2005).

O tratamento com alfapeguinterferona e ribavirina para hepatite C pode ocasionar diversas alterações laboratoriais e possíveis reações adversas que necessitam de monitoramento clínico e laboratorial mais rigoroso, com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento e a adequação das doses dos medicamentos (AASLD; IDSA, 2016, EASL, 2017).

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

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

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

- **Ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir (3D)**
    - Elevação de ALT superior a 5 vezes – o risco é mais alto se o 3D for administrado em concomitância com estrogênios. O uso de 3D está contraindicado em associação com contraceptivos orais à base de estrogênio ou com genfibrozila (ABBVIE, 2017).

17.1 Manejo da neutropenia em pacientes em uso de alfapeguinterferona

- Pacientes candidatos a uso de filgrastima (G-CSF):
    - Pacientes com neutropenia severa – neutrófilos < 500/mm³ ou < 750/mm³ (com cirrose, transplantados ou coinfectados pelo HIV).
- Posologia: 300mcg, SC, 1 a 2 vezes por semana.
- Indicador de resposta: elevação de neutrófilos para valores ≥ a 750 células/mm^3.
- Tempo de uso: variável, conforme a necessidade, para manter o paciente com neutrófilos ≥ 750 células/mm^3.

17.2 Manejo da plaquetopenia em pacientes em uso de alfapeguinterferona

- Redução da dose de PEG-IFN a 50%
    - Pacientes com plaquetas < 50.000/mm³
- Suspensão do uso de PEG-IFN
    - Pacientes com plaquetas < 25.000/mm³

18 ADESÃO AO TRATAMENTO

A abordagem multidisciplinar é essencial para promover o cuidado integral ao paciente, proporcionando individualização na abordagem e contribuindo para a adequada adesão ao tratamento (SHUTT; ROBATHAN; VYAS, 2008). O estabelecimento de vínculo entre a equipe de saúde e o usuário é fundamental para a adesão e é influenciado pela linguagem, a atitude do profissional de saúde e o tempo da consulta, entre outros fatores (BRASIL, 2010).

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

Atribuições da equipe multidisciplinar especializada:

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

Importantes componentes do tratamento e monitoramento:

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

19 INDICAÇÕES PARA O MANEJO DO TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Precauções em esquemas terapêuticos com ribavirina (CHOPRA; POCKROS, 2017):

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

Critérios para uso de eritropoietina recombinante

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

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

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

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

Critérios para suspensão do tratamento (AASLD; IDSA, 2016):

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

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

20 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E SEGURANÇA

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

Antes de iniciar o tratamento e durante o período de tratamento, todos os medicamentos em uso pelo paciente devem ser avaliados em relação a possíveis interações medicamentosas. Para isso, orienta-se consultar a bula do profissional de saúde publicada pela Anvisa.

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

- **Sofosbuvir:** não deve ser coadministrado com rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbamazepina, erva de São João (*Hypericum perforatum*) e alguns antiarrítmicos, como amiodarona (FDA, 2015). Da mesma forma, não está indicado o uso de tipranavir/ritonavir em associação ao sofosbuvir. Não se conhecem as interações do fármaco com anticoncepcionais hormonais (GILEAD, 2017). Evitar a coadministração com medicamentos sem a elucidação de interações medicamentosas.

- **Simeprevir:** não deve ser utilizado com os antirretrovirais efavirenz, nevirapina, etravirina, tenofovir e a classe dos inibidores de protease. A medicação também não deve ser usada com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, eritromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, telitromicina, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, fluconazol, voriconazol, dexametasona, cisaprida, erva de São João (*Hypericum perforatum*) e silimarina (*Silybum marianum)*. As dosagens de alguns antiarrítmicos, bloqueadores de canais de cálcio, estatinas, inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e sedativos/ansiolíticos – além da varfarina – devem ser ajustadas. Deve-se consultar, previamente, potenciais interações medicamentosas (FDA, 2013). Evitar a coadministração com medicamentos sem a elucidação de interações medicamentosas.

- **Daclatasvir:** não deve ser administrado com fenitoína, carbamazepina, oxcarbamazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistêmica e erva de São João (*Hypericum perforatum*). Essa medicação apresenta interação medicamentosa com antirretrovirais (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2012), merecendo ajustes da terapia antirretroviral (BIFANO et al., 2013, BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2016). É necessário reduzir a posologia de daclatasvir para 30mg/dia quando coadministrado com atazanavir/ritonavir ou atazanavir/cobicistato. Quando administrado com efavirenz, etravirina ou nevirapina, elevar a dose de daclatasvir para 90mg/dia; entretanto, essa apresentação do medicamento e a respectiva argumentação ainda se encontram sob apreciação da Anvisa. A coadministração de daclatasvir com fármacos que são fortes indutores de CYP3A4 também está contraindicada. Solicita-se cautela na coadminstração de daclatasvir com antiarrítimicos (digoxina e outros substratos), bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, nifedipina, amlodipina e verapamil) e inibidores da HMG-CoA redutase (rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, sinvastatina, pitavastatina e pravastatina) (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2016). Evitar a coadministração com medicamentos sem a elucidação de interações medicamentosas.

- **Associação dos fármacos ombitasvir hidratado, veruprevir di-hidratado, ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado (3D):** não deve ser administrada com valsartana, losartana, candesartana, digoxina, amiodarona, lidocaína, quinidina, disopiramida, propafenona, biperidil, varfarina, anlodipinoa, nifedipino, diltiazem, verapamil, cetoconazol, voriconazol, furosemida, atazanavir, atazanavir/ritonavir, darunavir, darunavir/ritonavir, lopinavir, ritonavir, rilpivirina, rosuvastatina, pravastatina, ciclosporina, tacrolimo, carisoprodol, ciclobenzaprina, hidrocodona, omeprazol, alprazolam, diazepam, colchicina (ABBVIE, 2017). Não deve ser administrada, também, em pacientes que apresentarem elevações de ALT 5 vezes acima do normal. A administração concomitante de 3D com drogas que são substratos de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 ou BCRP está contraindicada, bem como administração concomitante de 3D com drogas que são metabolizadas por CYP2C19 (BRASIL, 2016).

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

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

Medicamentos para hepatite C e coinfecções

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

Indicações do novo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas

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

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

Rede assistencial das hepatites virais

- Equipe multiprofissional básica composta por, pelo menos, um médico, um enfermeiro, um farmacêutico, um psicólogo e um assistente social;
- Fluxo estabelecido para a realização da carga viral do vírus da hepatite C (HCV-RNA quantitativo) – PCR em tempo real – para o monitoramento dos pacientes;
- Fluxo estabelecido para a solicitação do HCV-RNA quantitativo, com preenchimento adequado do Laudo Médico para Emissão de BPA-I – Carga Viral do Vírus da Hepatite

C. O sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) é alimentado com os dados constantes nas fichas de solicitação preenchidas por médicos, unidades de saúde e laboratórios componentes do SUS. São de vital importância o correto preenchimento dos dados do paciente e as justificativas de solicitação dos exames. Dessa forma, é possível garantir a confiabilidade das informações no sistema e a resposta adequada às demandas identificadas no SUS.

- Fluxo estabelecido para a realização de exames laboratoriais de monitoramento dos pacientes, conforme o PCDT.

Farmácia com disponibilidade para o adequado armazenamento e dispensação dos medicamentos

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

Solicitação e dispensação dos medicamentos

Todos os medicamentos para o tratamento da hepatite C estão no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf), regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013 (disponível em http://www.saude.gov.br/ceaf). Para a garantia do acesso a esses medicamentos, é fundamental a observância das regras de gestão desse Componente.

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

- Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- Cópia de documento de identificação (RG);
- Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;
- Prescrição médica devidamente preenchida;

- Cópia do comprovante de residência (exceto para a população privada de liberdade e indígenas). Ressalta-se que, de acordo com a Lei nº 7.115, de 29 de agosto de 1983, uma simples declaração firmada pelo interessado ou responsável pode ser considerada como comprovante de residência.

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

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

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

- Exame de HCV-RNA quantitativo nos últimos 12 meses;
- Genotipagem: realizada em qualquer momento;
- Teste β-HCG para mulheres em idade fértil: realizado até 15 dias antes da solicitação dos medicamentos;
- Relatório médico que comprove a indicação de tratamento;
- LME (laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamento) preenchido;
- Exames laboratoriais: hemograma completo, ALT, creatinina sérica, TSH e T4 livre para as terapias que incluam alfapeguinterferona, realizados até três meses antes da solicitação dos medicamentos.

Comprovação da indicação de tratamento

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

Para os casos de fibrose hepática avançada:

- Biópsia hepática com resultado METAVIR F3 ou F4, em qualquer momento.
- Biópsia hepática ou elastografia hepática, com resultado compatível com F2 há mais de três anos, de acordo com o já detalhado no Capítulo 10 deste documento (Tabelas 2 e 3 – Estadiamento de doença hepática).
- Elastografia hepática com resultado F3 ou F4, em qualquer momento, de acordo com o já detalhado no Capítulo 10 deste documento (Tabelas 2 e 3 – Estadiamento de doença hepática).

Na ausência de biópsia hepática ou de elastografia hepática, considerar o cálculo dos escores APRI ou FIB4, acompanhado dos resultados dos exames AST, ALT e contagem de plaquetas até seis meses antes da solicitação dos medicamentos.

Para os casos de coinfecção HCV/HIV:

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

Para os casos com evidências clínicas sugestivas de cirrose hepática:

- Ultrassonografia, tomografia ou ressonância de abdome superior com sinais sugestivos de cirrose hepática ou hipertensão portal (esplenomegalia, ascite, circulação colateral, dilatação da veia porta) realizadas em qualquer momento.
- Endoscopia digestiva alta com sinais sugestivos de hipertensão portal (varizes de esôfago e/ou gastropatia hipertensiva), realizada em qualquer momento.

Para as situações de tratamento, independentemente de fibrose hepática:

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

Dispensação e farmacovigilância

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

O profissional de saúde responsável pela dispensação deve estimular o paciente a informar a ocorrência de quaisquer eventos adversos e queixas após o início da terapia. Na

ocasião, devem-se registrar essas informações no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm).

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

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

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

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

Programação e distribuição dos medicamentos

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

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

Farmacovigilância

Os novos medicamentos, ainda que indicados e utilizados corretamente, podem ocasionar eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos – embora as pesquisas atestem níveis aceitáveis de eficácia e segurança com relação a estes. Se ocorrerem, os efeitos adversos devem ser notificados pelo Notivisa, ou à Vigilância Sanitária estadual ou municipal.

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

Para realizar a notificação, o profissional deverá acessar o sistema e clicar em “Notificar”. Em seguida, deve escolher a opção “Medicamento” e responder “Sim” à pergunta “Houve dano à saúde?”. Assim, o “Formulário de Notificação de Evento Adverso a Medicamento” será aberto para que a notificação seja realizada. A comunicação de suspeitas de reação adversa também pode ser realizada utilizando outros canais disponíveis para o atendimento ao cidadão: a central de atendimento da Anvisa (Anvisa ATENDE – 0800-642-9782) e a Ouvidoria (disponível na página web da Anvisa).

Conclusões e recomendações

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

ANEXO A. CLASSIFICAÇÃO CID-10

Neste protocolo, utiliza-se a classificação CID-10:

B17.1 – Hepatite viral aguda C

B18.2 – Hepatite viral crônica C

B18.2 – Hepatite viral crônica C associada a:

- B18.1 – Hepatite viral crônica B
- B20-24 – Doença pelo HIV
- C22 – Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas
- C22.0 – Carcinoma de células hepáticas
- C81 – Doença de Hodgkin
- C82 – Linfoma não Hodgkin, folicular (nodular)
- C83 – Linfoma não Hodgkin difuso
- C84 – Linfomas de células T cutâneas e periféricas
- C85 – Linfoma não Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado
- C90 – Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos
- D47 – Outras neoplasias de comportamento incerto ou desconhecido dos tecidos linfático, hematopoiético e tecidos correlatos
- K72 – Insuficiência hepática não classificada em outra parte
- K74 – Fibrose e cirrose hepáticas
- N18 – Insuficiência renal crônica
- Z94.0 – Rim transplantado
- Z94.1 – Coração transplantado
- Z94.2 – Pulmão transplantado
- Z94.3 – Coração e pulmões transplantados

Z94.4 – Fígado transplantado

REFERÊNCIAS

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases); IDSA (Infectious Diseases Society of America). **Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C, 2016**. Disponível em: <http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_July_2016_b.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2017.

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA. **Viekira pak** (ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir). Santo Amaro: Abbvie, 2017. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10939472015&pIdAnexo=3002597>. Acesso em: 27 jun. 2017.

ALBERTI, A.; CHEMELLO, L.; BENVEGNU, L. Natural History of Hepatitis C. **Journal of Hepatology**, [S.l.], n. 31, Suppl. 1, p. 17-24, 1999. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827899803699>. Acesso em: 27 jun. 2017.

ALMEIDA, P. R. L. Acute Hepatitis C Treatment. **Annals of Hepatology**, [S.l.], v. 9, Suppl. 1, p. 107-111, 2010.

ALTER, M. J. Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection. **World J Gastroenterol**, [S.l.], v. 13, n. 17, p. 2436-41, 2007. Disponível em: <www.wjgnet.com>. Acesso em: 27 jun. 2017.

ALTER, M. J. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. **Clinics in Liver Disease**, [S.l.], v. 1, n. 3, p. 559-68, 1997. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326105703214>. Acesso em: 27 jun. 2017.

AMAKU, M. et al. Estimating the Size of the HCV Infection Prevalence: A Modeling Approach Using the Incidence of Cases Reported to an Official Notification System. **Bulletin of Mathematical Biology**, [S.l.], v. 78, n. 5, p. 970-90, 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11538-016-0170-4>. Acesso em: 27 jun. 2017.

ARAÚJO, E. S. A.; BARONE, A. A. **Hepatite C**. Barueri: Editora Manole, 2010.

ARSHAD, M.; EL-KAMARY, S. S.; JHAVERI, R. Hepatitis C Virus Infection during Pregnancy and the Newborn Period - Are They Opportunities for Treatment? **Journal of Viral Hepatitis**, [S.l.], v. 18, n. 4, p. 229-36, 2011.

BATESON, M. C.; HOPWOOD, D.; DUGUID, H. L. et al. A Comparative Trial of Liver Biopsy Needles. **Journal of Clinical Pathology**, [S.l.], v. 33, n. 2, p. 131-33, 1980. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1146006&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acesso em: 27 jun. 2017.

BATTS, K. P.; LUDWIG, J. Chronic Hepatitis: An Update on Terminology and Reporting. **Am J Surg Pathol**, [S.l.], v. 19, p. 1409-17, set. 1995.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, [S.l.], v. 24, p. 289-93, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690394>. Acesso em: 27 jun. 2017.

BEHRENS, G.; FERRAL, H. Transjugular Liver Biopsy. **Semin Intervent Radiol**, [S.l.], v. 2, n. 29, p. 111-17, 2012.

BENOVA, L.; MOHAMOUD, Y. A.; CALVERT, C. et al. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 59, n. 6, p. 765-73, 2014.

BEYEA, S.; NICOLL, L. H. Writing an Integrative Review. **AORN J**, [S.l.], v. 67, n. 4, p. 877-80, 1998.

BEYRER, C. et al. High HIV, Hepatitis C and Sexual Risks among Drug-Using Men Who Have Sex with Men in Northern Thailand. **AIDS**, [S.l.], v. 19, n. 14, p. 1535-40, 2005. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-200509230-00013>. Acesso em: 27 jun. 2017.

BIFANO, M. et al. Assessment of Pharmacokinetic Interactions of the HCV NS5A Replication Complex Inhibitor Daclatasvir with Antiretroviral Agents: Ritonavir-Boosted Atazanavir, Efavirenz and Tenofovir. **Antiviral Therapy**, [S.l.], v. 18, n. 7, p. 931-40, 2013.

BORTOLOTTI, F. et al. Long-Term Course of Chronic Hepatitis C in Children: From Viral Clearance to End-Stage Liver Disease. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 134, p. 7, p. 1900-1907, 2008.

BRADSHAW, D.; MATTHEWS, G.; DANTA, M. Sexually Transmitted Hepatitis C Infection: The New Epidemic in MSM? **Current Opinion in Infectious Diseases**, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 66-72, 2013. Disponível em: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00001432-900000000-99676>. Acesso em: 27 jun. 2017.

BRANDÃO, A. B. M.; FUCHS, S. C. Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection among Blood Donors in Southern Brazil: A Case-Control Study. **BMC Gastroenterology**, [S.l.], v. 2, p. 1-8, 2002. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-18744375782%7B&%7DpartnerID=40%7B&%7Dmd5=93cd9dbbf11e9d7dfa3b10e4fd9d3a4d>. Acesso em: 27 jun. 2017.

BRASIL. Congresso Nacional. Câmara dos Deputados. Biblioteca Digital da Câmara dos Deputados. Centro de Documentação e Informação. Coordenação de Biblioteca. **Legislação Brasileira sobre Doação de Órgãos Humanos e de Sangue**. Brasília: Câmara dos Deputados, 2008. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mis-22331>. Acesso em: 27 jun. 2017.

_____. Ministério da Saúde. 1993. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM de 09/08/89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusões de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2 dez. 1993.

_____. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV**. Relatório de Recomendação n° 233. Brasília: Ministério da Saúde, dez. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Ampliação do tempo de tratamento HCV – Genótipo 3 com Cirrose, para 24 semanas**. Relatório de Recomendação n° 265. Brasília: Ministério da Saúde, abr. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em: 27 jun. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. <http://www.aids.gov.br>. Acesso em: 27 jun. 2017.

_____. 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 Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/Aids**. Recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. Brasília: MInistério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/09/manual-cries-9dez14-web.pdf.> Acesso em: 27 jun. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites Virais: o Brasil está Atento**. Série B. Textos Básicos de Saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites Virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/ABCDE_guia_bolso_menor.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. **Manual de Aconselhamento em Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_aconselhamento.pdf >. Acesso em: 27 jun. 2017.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual de **Treinamento para Teste Rápido Hepatites B (HBsAg) e C (Anti-HCV)**. 2011. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/page/2012/50770/manual_para_capacitacao_de_tr_para_as_hepatites_b__17745.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2017.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Hepatites Virais: Desafios para o período de 2011 a 2012**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Metas_hepatites.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2017.

BRASILEIRO FILHO, G. 2011. **Bogliolo Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY. **Bristol-Myers Squibb Posts Data Update on Daclatasvir, an NS5A Inhibitor in Phase III Development for the Treatment of Hepatitis C**. Press Release. 18 mar. 2012. Disponível em: <https://news.bms.com/press-release/hepatitis-c-news/bristol-myers-squibb-posts-data-update-daclatasvir-ns5a-inhibitor-pha>. Acesso em: 24 jul. 2017.

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA. **Daklinza comprimidos revestidos**. 2016. Disponível em: <http://www.bristol.com.br/Files/Bulas/DAKLINZA_COM%20REV_VP_Rev0515.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2017.

BRITO, V. O. C.; PARRA, D.; FACCHINI, R. et al. Infecção pelo HIV, hepatites B e C e sífilis em moradores de rua, São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, [S.l.], v. 41, Suppl. 2, p. 47-56, 2007.

BUKH, J.; PURCELL, R. H.; MILLER, R. H. At Least 12 Genotypes of Hepatitis C Virus Predicted by Sequence Analysis of the Putative E1 Gene of Isolates Collected Worldwide. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S.l.], v. 90, n. 17, p. 8234-38, 1993.

_____. Genetic Heterogeneity of Hepatitis C Virus: Quasispecies and Genotypes. **Semin Liver Dis**, [S.l.], v. 15, n. 1, p. 41-63, 1995.

BURATTINI, M. N. et al. Correlation between HIV and HCV in Brazilian Prisoners: Evidence for Parenteral Transmission inside Prison. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 5, p. 431-36, 2000.

BUTI, M. et al. 2017. Simeprevir plus Sofosbuvir for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection: A Phase 3, Open-Label Study. **Journal of Hepatology**, [S.l.], v. 64, n. 2, p. S220–21. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(16)00193-8>. Acesso em: 24 jul. 2017.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratories. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, [S.l.], v. 62, n. 18, p. 362-65, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657108>. Acesso em: 24 jul. 2017.

_____. **Hepatitis C FAQs for Health Professionals.** Viral Hepatitis. Hepatitis C Information. 27 jan. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm>. Acesso em: 24 jul. 2017.

CHARLTON, M. Hepatitis C Infection in Liver Transplantation. **American Journal of Transplantation**, [S.l.], v. 1, n. 8, p. 197-203, 2001.

CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and Portal Hypertension. **Major Probl Clin Surg**, [S.l.], v. 1, p. 1-85, 1964.

CHINDAMO, M. C. et al. Intermediate Fibrosis Staging in Hepatitis C: A Problem Not Overcome by Optimal Samples or Pathologists' Expertise. **Annals of Hepatology**, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 652-57, 2015.

CHOO, Q. et al. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. **Science**, [S.l.], v. 244, n. 4902, p. 359-62, 1989. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.2523562>. Acesso em: 24 jul. 2017.

CHOPRA, S.; POCKROS P. J. Overview of the Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection. **UpToDate**, [S.l.], 19 jan. 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>. Acesso em: 24 jul. 2017.

COÊLHO, H. C. **Presença dos vírus HBV e HCV e seus fatores de riscos nos presidiários masculinos da Penitenciária de Ribeirão Preto**. 2008. 121 f. Tese (Doutorado em Medicina)–Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

COLOMBO, M. et al. Ultrasound-Assisted Percutaneous Liver Biopsy: Superiority of the Tru-Cut over the Menghini Needle for Diagnosis of Cirrhosis. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 95, n. 2, p. 487-89, 1988. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0016508588905094>. Acesso em: 27 jun. 2017.

CONTE, D. et al. Prevalence and Clinical Course of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Rate of HCV Vertical Transmission in a Cohort of 15,250 Pregnant Women. **Hepatology**, [S.l.], v. 31, n. 3, p. 751-55, 2000.

COREY, K. E. et al. Early Treatment Improves Outcomes in Acute Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis. **J Viral Hepat**, [S.l.], v. 17, n. 3, p. 201-207, 2010.

COSTA, Z. B. et al. "Prevalence and Risk Factors for Hepatitis C and HIV-1 Infections among Pregnant Women in Central Brazil." **BMC Infectious Diseases**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 116, 2009. Disponível em: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-9-116>. Acesso em: 25 jul. 2017.

DE CARVALHO, H. B. et al. HIV and Infections of Similar Transmission Patterns in a Drug Injectors Community of Santos, Brazil. **JAIDS**, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 84-92, 1996. Disponível em: <http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/1996/05010/HIV_and_Infections_of_Similar_Transmission.12.aspx>. Acesso em: 25 jul. 2017.

DELGADO-BORREGO, A. et al. Influence of Body Mass Index on Outcome of Pediatric Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, [S.l.], v. 51, n. 2, p. 191-97, 2010.

DORE, G. J. et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir Compared to IFN-Containing Regimens in Genotype 1 HCV Patients: The MALACHITE-I/II Trials. **Journal of Hepatology**, [S.l.], v. 64, n. 1, p. 19-28, 2016. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827815005577>. Acesso em: 29 jun. 2017.

DRUYTS, E. et al. Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alfa-2a or Alfa-2b plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical infectious diseases**, [S.l.], v. 56, n. 7, p. 961-67, 2013.

EACS (European AIDS Clinical Society). **EACS Guidelines Version 8.2 January 2017**. London: EACS, 2017. Disponível em: <http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2017.

EASL (European Association for the Study of the Liver). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. **Hepatology**, [S.l.], v. 63, n. 1, p. 199-236, 2015.

EASL (European Association for the Study of the Liver). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. **Journal of Hepatology**, [S.l.], v. 66, n. 1, p. 153-94, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. Acesso em: 27 jun. 2017.

EL-SHABRAWI, M. H.; KAMAL, N. M. Burden of Pediatric Hepatitis C. **World J Gastroenterol**, [S.l.], v. 19, n. 44, p. 7880-88, 2013.

ENEL, C. et al. Dans l'hépatite chronique C, les délais entre diagnostic et traitement sont liés à la relation. **Médecine Sciences**, [S.l.], v. 25, n. 5, p. 519-23, maio 2009.

ENGLAND, K. et al. HIV and HCV Progression in Parenterally Coinfected Children. **Current HIV Research**, [S.l.], v. 7, n. 3, p. 346-53, 2009.

FARCI, P. et al. 1996. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. **NEJM**, [S.l.], v. 335, n. 9, p. 631-34, 29 ago. 1996. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199608293350904>. Acesso em: 25 jul. 2017.

FARCI, P. et al. A Long-Term Study of Hepatitis C Virus Replication in Non-A, Non-B Hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 325. n. 2, p. 98-104, 1991.

FARRELL, R. J. et al. Guided versus Blind Liver Biopsy for Chronic Hepatitis C: Clinical Benefits and Costs. **Journal of Hepatology**, v. 30, n. 4, p. 580-87, 1999.

FDA (U.S. Food and Drug Administration). **FDA Drug Safety Communication:** FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. Drug Safety and Availability. 24 mar. 2015. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>. Acesso em: 25 jul. 2017.

_____. **Olysio (Simeprevir) capsules, for oral use**. Highlights of prescribing information, dez. 2013. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2017.

FERRAZ, M. L. G.; SCHIAVON, J. L. N; SILVA, A. E. B. 2014. **Guia de Hepatologia:** Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. 2. ed. Barueri: Editora Manole, 2014.

FIORE, S.; SAVASI, V. Treatment of Viral Hepatitis in Pregnancy. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [S.l.], v. 10, n. 17, p. 2801-9, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1517/14656560903304071>. Acesso em: 27 jun. 2017.

FLOREANI, A. et al. Hepatitis C Virus Infection in Pregnancy. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [S.l.], v. 103, n. 4, p. 325-29, 1996.

FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

FORNS, X.; PURCELL, R. H.; BUKH, J. Quasispecies in Viral Persistence and Pathogenesis of Hepatitis C Virus. **Trends in Microbiology**, [S.l.], v. 7, n. 10, p. 402-10, 1999.

FOSTER, G. R. et al. Efficacy of Sofosbuvir plus Ribavirin with or without Peginterferon-Alfa in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients with Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 149, n. 6, p. 1462-70, 2015.

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**, [S.l.], v. 19, n. 2, p. e212-9, 2012.

GAILBRAITH, J. W. et al. Unrecognized Chronic Hepatitis C Virus Infection among Baby Boomers in the Emergency Department. **Hepatology**, [S.l.], v. 61, n. 3, p. 776-82, 2015.

GARAZZINO, S. et al. Natural History of Vertically Acquired HCV Infection and Associated Autoimmune Phenomena. **European Journal of Pediatrics**, [S.l.], v. 173, n. 8, p. 1025-31, 2014.

GERMER, J. J.; RYS, P. N.; THORVILSON, J. N. et al. Determination of Hepatitis C Virus Genotype by Direct Sequence Analysis of Products Generated with the Amplicor HCV Test. **Journal of Clinical Microbiology**, [S.l.], v. 37, n. 8, p. 2625-30, 1999.

GILEAD SCIENCES FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. 2017. **Sovaldi (Sofosbuvir)**. Bula. Disponível em: https://www.gilead.com/~/media/files/pdfs/other/medicamento_bula_profissional_da_saude_3.pdf?la=en>. Acesso em: 25 jul. 2017.

GORGOS, L. Sexual Transmission of Viral Hepatitis. **Infectious Disease Clinics of North America**, [S.l.], v. 27, n. 811-36, 2013.

HABER, B. et al. Long-Term Follow-Up of Children Treated With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, [S.l.], v. 64, n. 1, p. 89-94, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306106>. Acesso em: 27 jun. 2017.

HADZIC, N. Hepatitis C in Pregnancy. Archives of Disease in Childhood. **Fetal and Neonatal Edition**, [S.l.], v. 84, n. 3, p. F201-4. 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721255/>. Acesso em: 27 jun. 2017.

HAGAN, H. et al. Hepatitis C Virus Infection among HIV-Positive Men Who Have Sex with Men: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. **Systematic Reviews**, [S.l.], v. 3, p. 31, 2014.

HOFER, H. et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. **Hepatology**, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 60-64, 2003.

HOPE, V. D. et al. Prevalence Of, and Risk Factors For, HIV, Hepatitis B and C Infections among Men Who Inject Image and Performance Enhancing Drugs: A Cross-Sectional Study. **BMJ Open**, [S.l.], v. 3, n. 9, 2013. Disponível em: <http://bmjopen.bmj.com/content/3/9/e003207.abstract>. Acesso em: 27 jun. 2017.

HUNT, C. M.; CARSON, K. L.; SHARARA, A. I. Hepatitis C in pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, [S.l.], v. 89, n. 5 Pt 2 p. 883-90, maio 1997.

INDOLFI, G. et al. Hepatitis C in Children Co-Infected With Human Immunodeficiency Virus. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [S.l.], v. 61, n. 4, p. 393-99, 2015. Disponível em: <http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2015/10000/Hepatitis_C_in_Children_Co_infected_With_Human.5.aspx>. Acesso em: 27 jun. 2017.

IORIO, R. et al. Chronic Hepatitis C in Childhood: An 18-Year Experience. **Clin Infect Dis**, [S.l.], v. 41, n. 10, p. 1431-37, 2005.

ISHAK, K. et al. Histological Grading and Staging of Chronic Hepatitis. **Journal of Hepatology**, [S.l.], v. 22, n. 6, p. 696-99, 1995.

ISHI, K. et al. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B and Hepatitis C Virus Antibodies and Hepatitis B Antigen Among Commercial Sex Workers in Japan. **Infect Dis Obstet Gynecol**, [S.l.], v. 9, n. 4, p. 215-219, 2001.

JABEEN, T. et al. Pregnancy and Pregnancy Outcome in Hepatitis C Type 1b. **QJM**, v. 93, n. 9, p. 597-601, 2000.

JACOBSON, I.; ZEUZEM, S.; FLISIAK, R. et al. O213 Daclatasvir vs Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa / Ribavirin in Treatment-Naive Patients with HCV Genotype 1 : Phase 3 COMMAND-3 Results O214 Without Interferon, with Nucs. **Journal of Virus Hepatitis**, [S.l.], v. 21, Suppl. S, p. 20–21, out. 2014.

JAECKEL, E. et al. Treatment of Acute Hepatitis C with Interferon Alfa-2b. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 345, n. 20, p. 1452-57, 2001.

JARA, P. et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection in Childhood: Clinical Patterns and Evolution in 224 White Children. **Clin Infect Dis**, [S.l.], v. 36, n. 3, p. 275-80, 2003.

KOLLING, G.; CASTRO, A. C.; DE KASTRO, P. Chute no Fígado. **Placar Magazine**, [S.l.], p. 42-44, 2007.

KWEON, S.-S. et al. Seroprevalence and Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection among Female Commercial Sex Workers in South Korea Who Are Not Intravenous Drug Users. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 74, n. 6, p. 1117-21, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760530>. Acesso em: 27 jul. 2017.

LAVANCHY, D. Chronic Viral Hepatitis as a Public Health Issue in the World. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**., [S.l.], v. 22, n. 6, p. 991-1008, 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691808000826>. Acesso em: 27 jul. 2017.

_____. Evolving Epidemiology of Hepatitis C Virus. **Clinical Microbiology and Infection**, [S.l.], v. 17, n. 2, p. 107-15, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x>. Acesso em: 27 jul. 2017.

_____. The Global Burden of Hepatitis C. **Liver International**, [S.l.], v. 29, Suppl. 1, p. 74-81, 2009.

LE CAMPION, A.; LAROUCHE, A.; FAUTEUX-DANIEL, S. et al. Pathogenesis of Hepatitis C during Pregnancy and Childhood. **Viruses**, [S.l.], v. 4, p. 12, p. 3531-50, 2012.

LUPSOR, M.; STEFANESCU, H.; FEIER, D. 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**. Rijeka: InTech, 2012.

MACIAS, J. et al. Fast Fibrosis Progression between Repeated Liver Biopsies in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus/hepatitis C Virus. **Hepatology**, [S.l.], v. 50, n. 4, p. 1056-63, 2009.

MACIEL, A. C. et al. Experiência em pacientes com suspeita de hepatopatia crônica e contraindicação para biópsia hepática percutânea utilizando a agulha de ross modificada. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.l.], v. 46, n. 2, p. 134-42, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 27 jun. 2017.

MANDELL, G; BENNETT, J.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. Philadelphia: Elsevier, 2009.

MARTINS, T.; NARCISIO-SCHIAVON, S. L.; SCHIAVON, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.l.], v. 57, n. 1, p. 107-12, 2011. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000100024&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 27 jun. 2017.

MCOMISH, F. et al. Geographical Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Blood Donors: An International Collaborative Survey. **Journal of Clinical Microbiology**, [S.l.], v. 32, n. 4, p. 884-92, 1994.

MELLOR, J. et al. Investigation of the Pattern of Hepatitis C Virus Sequence Diversity in Different Geographical Regions: Implications for Virus Classification. **J Gen Virol**, [S.l.], v. 76, p. 2493-2507, 1995.

MENDES, K. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm**, [S.l.], v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2017.

MESQUITA, F. 1991. Aids e Drogas Injetáveis. In: LANCETTI, A. **Saúdeloucura**. São Paulo: Hucitec, 1991. p. 47-53.

MIDGARD, H. et al. HCV Epidemiology in High-Risk Groups and the Risk of Reinfection. **Journal of Hepatology**, [S.l.], v. 65, Suppl. 1, p. S33-45, 2016.

MINAS GERAIS (Estado de). Fundação Hemominas. **Boletim Estatístico Anual**. Belo Horizonte, 1998.

MINCIS, M. **Gastroenterologia & Hepatologia:** diagnóstico e tratamento. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2008.

MORIKAWA, H. Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis. In: TAGAYA, N. (Ed.) **Liver Biopsy: Indications, Procedures, Results**. Rijeka: InTech, 2012.

MUÑOZ-GÓMEZ, R. et al. Therapy with Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir Is Effective and Safe for the Treatment of Genotypes 1 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Patients with Severe Renal Impairment: A Multicentre Experience. **Journal of Viral Hepatitis**, [S.l.], v. 24, n. 6, p. 464-471. 2017.

MURAHOVSCHI, J.; NASCIMENTO, E. T.; TERUYA, K. M. et al. **Cartilha de Amamentação... doando Amor**. São Paulo: Sarvier, 2003.

NAINAN, O. V. et al. Hepatitis C Virus Genotypes and Viral Concentrations in Participants of a General Population Survey in the United States. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 131, n. 2, p. 478-84, 2006.

NAVEIRA, M. et al. 12 Years of Universal Access to Hepatitis C Treatment: Brazil's Comprehensive Response. **J Int Assoc Provid AIDS Care,** [S.l.], v. 13, p. 6, p. 560-67, 2014.

NELSON, D. R. et al. All-Oral 12-Week Treatment with Daclatasvir plus Sofosbuvir in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study. **Hepatology**, [S.l.], v. 61, n. 4, p. 1127-35, 2015.

NELSON, P. K. et al. Global Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C in People Who Inject Drugs: Results of Systematic Reviews. **Lancet**, [S.l.], v. 378, n. 9791, p. 571-83, 2011.

NGUYEN, M. H.; KEEFFE, E. B. Prevalence and Treatment of Hepatitis C Virus Genotypes 4, 5, and 6. **Clin Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 3, n. 10, Suppl. 2, p. S97-101, 2005.

NUNNARI, G. et al. The Use of Peginterferon in Monotherapy or in Combination with Ribavirin for the Treatment of Acute Hepatitis C. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, [S.l.], v. 16, n. 8, p. 1013-16, 2012.

ODZE, R. D.; GOLDBLUM, J. R. **Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas**. Philadelphia: Elsevier, 2009.

OMLAND, L. H. et al. Mortality in Patients with Chronic and Cleared Hepatitis C Viral Infection: A Nationwide Cohort Study. **Journal of Hepatology**, [S.l.], v. 53, n. 1, p. 36-42, 2010.

OPAS/OMS. **Segurança dos medicamentos:** um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: Opas/OMS, 2005.

PALTANIN, L. F.; REICHE, E. M. V. Soroprevalência de Anticorpos Antivírus Da Hepatite C Em Doadores de Sangue, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [S.l.], v. 36, n. 4, p. 393-99, 2002.

PAPAEVANGELOU, V. et al. Increased Transmission of Vertical Hepatitis C Virus (HCV) Infection to Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Infants of HIV- and HCV-Coinfected Women. **The Journal of Infectious Diseases**, [S.l.], v. 178, n. 4, p. 1047-52, 1998.

PATERNOSTER, D. M. et al. Viral Load in HCV RNA-Positive Pregnant Women. **Am J Gastroenterol**, [S.l.], v. 96, n. 9, p. 2751-54, 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04135.x>. Acesso em: 27 jun. 2017.

PEREIRA, L. M. M. B. et al. Prevalence and Risk Factors of Hepatitis C Virus Infection in Brazil, 2005 through 2009: A Cross-Sectional Study. **BMC Infectious Diseases**, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 60, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-60>. Acesso em: 27 jun. 2017.

PERNAMBUCO (Estado de). Universidade de Pernambuco. **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil**. Recife: Universidade de Pernambuco, 2010.

PETRUZZIELLO, A. et al. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: An up-Date of the Distribution and Circulation of Hepatitis C Virus Genotypes. **World Journal of Gastroenterology**, [S.l.], v. 22, n. 34, p. 7824-40, 2016.

PINTO, C. S. et al. Infecção pelo vírus da hepatite C em gestantes em Mato Grosso do Sul, 2005-2007. **Revista de Saúde Pública**, [S.l.], v. 45, n. 5, p. 974-76, 2011.

PIROTH, L. et al. Hepatitis C Virus Co-Infection Is a Negative Prognostic Factor for Clinical Evolution in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. **J Viral Hepat**, [S.l.], v. 7, n. 4, p. 302-8, 2000.

POLIS, C. B.; Snehal N SHAH, Kristine E JOHNSON, K. E. et al. Impact of Maternal HIV Coinfection on the Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: A Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 44(8): 1123-31, 2007.

POLYWKA, S. et al. Low Risk of Vertical Transmission of Hepatitis C Virus by Breast Milk. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 29, n. 5, p. 1327-29, 1999.

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P. Natural History of Liver Fibrosis Progression in Patients with Chronic Hepatitis C. **Lancet**, [S.l.], 349, n. 9055 p. 825-32, 1997.

QUESNEL-VALLIERES, M. et al. HCV Quasispecies Evolution during Treatment with Interferon Alfa-2b and Ribavirin in Two Children Coinfected with HCV and HIV-1. **Journal of Clinical Virology**, [S.l.], v. 43, n. 2, p. 236-40, 2008.

QUINTELA, E. **Biópsia hepática e estadiamento**. Apresentação [on-line]. Disponível em: <http://www.doencasdofigado.com.br/BIOPSIA%20DE%20FIGADO%20e%20O%20GRAU%20DA%20FIBROSE%20NAS%20HEPATITES.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2017.

RE, V. L. et al. Adherence to Hepatitis C Virus Therapy and Early Virologic Outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 48, n. 2, p. 18693, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668718/>. Acesso em: 27 jun. 2017.

ROBERTS, E. A.; YEUNG, L. Maternal-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Infection. **Hepatology**, [S.l.], v. 36, n. 5, Suppl. 1, p. S106-13, 2002.

ROCKEY, D. C. et al. Liver Biopsy. **Hepatology**, [S.l.], v. 49, n. 3, p. 101744, 2009.

ROCKSTROH, J. K. et al. 2016. Ledipasvir/Sofosbuvir for 6 Weeks in HIV-Infected Patients With Acute HCV Infection. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 2016, Boston. **Abstracts**… Boston: CROI, 2016. Disponível em: <http://www.croiconference.org/sessions/ledipasvirsofosbuvir-6-weeks-hiv-infected-patients-acute-hcv-infection>. Acesso em: 25 jul. 2017.

ROSSO, R. et al. Safety and Efficacy of Pegylated Interferon and Ribavirin in Adolescents with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Acquired Perinatally. **Journal of Medical Virology**, [S.l.], v. 82, n. 7, p. 1110-1114, 2010.

RSNA (Radiological Society of North America). This Month in Radiology. **RSNA Radiology**, [S.l.], v. 275, n. 3. 2015. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2753201506>. Acesso em: 25 jul. 2017.

SANTOS, B F O.; SANTANA, N. O.; FRANCA, A. V. C. Prevalence, Genotypes and Factors Associated with HCV Infection among Prisoners in Northeastern Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, [S.l.], v. 17, n. 25, p. 3027-34, 2011.

SCHEUER, P. J. Classification of Chronic Viral Hepatitis: A Need for Reassessment. **Journal of Hepatology**, [S.l.], v. 13, n. 3, p. 372-74, 1991.

SEEFF, L. B. Natural History of Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, [S.l.], v. 36, n. 5, Suppl. 1, p. S35-46, 2002.

SERENO, L. et al. Epidemiology, Responses, and Way Forward: The Silent Epidemic of Viral Hepatitis and HIV Coinfection in Vietnam. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care**, [S.l.], v. 11, n. 5, p. 311-20, 2012.

SHUTT, J. D.; ROBATHAN, J.; VYAS, S. K. Impact of a Clinical Nurse Specialist on the Treatment of Chronic Hepatitis C. **British Journal of Nursing**, [S.l.], v. 17, n. 9, p. 572-75, 2008.

SIMMONDS, P. et al. Classification of Hepatitis C Virus into Six Major Genotypes and a Series of Subtypes by Phylogenetic Analysis of the NS-5 Region. **The Journal of General Virology**, [S.l.], v. 74, n. 11, p. 2391-99, 1993.

SIMMONDS, P. et al. Consensus Proposals for a Unified System of Nomenclature of Hepatitis C Virus Genotypes. **Hepatology**, [S.l.], v. 42, n. 4, p. 962-73, 2005.

SINGH, S.; THAPPA, D. M.; JAISANKAR, T. J. et al. Sexual Co-Transmission of HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C Viruses. **Sexually Transmitted Infections**, [S.l.], v. 76, n. 4, p. 317-18, 2000. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1744177&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acesso em: 27 jun. 2017.

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**, [S.l.], v. 59, n. 1, p. 318-27, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063340/>. Acesso em: 27 jun. 2017.

SPOREA, I.; POPESCU, A.; SIRLI, R. Why, Who and How Should Perform Liver Biopsy in Chronic Liver Diseases. **World Journal of Gastroenterology**, [S.l.], v. 14, n. 21, p. 3396-3402, 2008.

SUN, X. et al. Interventions to Improve Patient Adherence to Hepatitis C Treatment: Comparative Effectiveness. Report n. 13-EHC009-EF. In: AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality). **Comparative Effectiveness Reviews**. Rockville: AHRQ, dez. 2012.

TAJIRI, H. et al. Prospective Study of Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus. **The Pediatric Infectious Disease Journal,** [S.l.], v. 20, n. 1, p. 10-14, 2001.

THIMME, R. et al. Determinants of Viral Clearance and Persistence during Acute Hepatitis C Virus Infection. **The Journal of Experimental Medicine**, [S.l.], v. 194, n. 10, p. 1395-1406, 2001.

TSAI, J. F. et al. Independent and Additive Effect Modification of Hepatitis C and B Viruses Infection on the Development of Chronic Hepatitis. **Journal of Hepatology**, [S.l.], v. 24, n. 3, p. 271-76, 1996.

TURKOVA, A. for the European Paediatric HIV/HCV Co-infection Study group in EPPICC in EuroCoord. Uptake and outcomes of HCV treatment in children and young adults with HIV/HCV co-infection in Europe. **Journal of Virus Eradication**, [S.l.], v. 1, p. 179-184, 2015.

UNICEF. **Breastfeeding: Foundation for a Healthy Future**. Nova Iorque: UNICEF, 1999. p. 1-16. Disponível em: <https://www.unicef.org/publications/files/pub_brochure_en.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2017.

UNIVERSITY OF LIVERPOOL. **HEP Drug Interaction Checker**. HEP Drug Interactions, [S.l.], 2017. Disponível em: <http://www.hep-druginteractions.org>. Acesso: 4 jul. 2017.

VARELLA, D. **Estação Carandiru**. São Paulo: Companhia das Letras, 1999.

VARGAS-TANK, L. et al. Tru-Cut and Menghini Needles: Different Yield in the Histological Diagnosis of Liver Disease. **Liver**, [S.l.], v. 5, n. 3, p. 178-81, 1985.

VILLANO, S. A. et al. Persistence of Viremia and the Importance of Long-Term Follow-up after Acute Hepatitis C Infection. **Hepatology**, [S.l.], v. 29, n. 3, p. 908-14, 1999.

WALSH, N. A **Review of Viral Hepatitis and HIV Coinfection Among Injecting Drug Users and Assessment of Priorities for Future Activities**. Geneva: World Health Organization, 2009.

WALSH, N.; HIGGS, P.; CROFTS, N. Recognition of Hepatitis C Virus Coinfection in HIV-Positive Injecting Drug Users in Asia. **JAIDS**, [S.l.], v. 45, n. 3, 2007. Disponível em: <http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2007/07010/Recognition_of_Hepatitis_C_Virus_Coinfection_in.19.aspx>. Acesso em: 27 jun 2017.

WEDEMEYER, H. et al. Strategies to Manage Hepatitis C Virus (HCV) Disease Burden. **Journal of Viral Hepatitis**, [S.l.], v. 21, p. 60-89, 2014.

WHO (World Health Organization). **Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection:** Updated Version Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. 2016a. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227200>. Acesso em: 27 jun. 2017.

_____. **Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection**. Genebra: WHO, April 2014. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>. Acesso em: 25 jul. 2017.

_____. **Hepatitis C Assays:** Operational Characteristics (Phase I). Report 1. Genebra: WHO, 2001a.

_____. **Hepatitis C Assays:** Operational Characteristics (Phase I). Report 2. 2001b.

WHO (World Health Organization). **Hepatitis**. Atualização de 28 ago 2016b. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/en>. Acesso em 28 ago. 2016.

WIRTH, S. Current Treatment Options and Response Rates in Children with Chronic Hepatitis C. **World Journal of Gastroenterology**, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 99-104, 2012.

WIRTH, S.; LANG, T.; GEHRING, S. et al. Recombinant Alfa-Interferon plus Ribavirin Therapy in Children and Adolescents with Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, [S.l.], v. 36, n. 5, p. 1280-84, 2002.

WONG, G. L.-H. Update of Liver Fibrosis and Steatosis with Transient Elastography (Fibroscan). **Gastroenterology Report**, [S.l.], v. 1, n. 1, p. 19-26, 2013.

YEUNG, L. T. F.; TO, T.; KING, S. M. et al. Spontaneous Clearance of Childhood Hepatitis C Virus Infection. **Journal of Viral Hepatitis**, [S.l.], v. 14, n. 11, p. 797-805, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2007.00873.x>. Acesso em: 27 jun. 2017.

ZEUZEM, S. et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 370, n. 21, p. 1993-2001, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316145>. Acesso em: 27 jun. 2017.

ZICKMUND, S. et al. Hepatitis C Virus-Infected Patients Report Communication Problems with Physicians. **Hepatology**, [S.l.], v. 39, n. 4, p. 999-1007, 2004.

ZIOL, M. et al. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis by Measurement of Stiffness in Patients with Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, [S.l.], v. 41, n. 1, p. 48-54, 2005.