MINISTÉRIO DA SAUDE

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

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

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES

Versão Não Diagramada

BRASÍLIA

2018

ORGANIZAÇÃO

Adeilson Loureiro Cavalcante
Adele Schwartz Benzaken
Elisa Cattapan
Elton Carlos de Almeida
José Nilton Gomes
Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa
Melina Érica Santos
Neide Fernandes
Ricardo José Magalhães Barros
Renato Girade Correa
Simone Monzani Vivaldini

COLABORAÇÃO

Adeilson Loureiro Cavalcante
Adele Schwartz Benzaken
Ana Flávia Nacif Pinto Coelho Pires
Anne Caroline Oliveira Bernarde
Antonio Carlos Nardi
Carlos Eduardo Brandão de Melo
Dênis Roberto da Silva Petuco
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Eduardo Freire de Oliveira
Elisa Cattapan
Elton Carlos de Almeida
Evaldo Stanislau Affonso de Araújo
Fernanda Fernandes Fonseca
Fernanda Moreira Rick
Francisco José Dutra Souto
Gerson Fernando Mendes Pereira
Gilda Porta
Gilvane Casimiro da Silva
Gláucio Mosimann Jr.
Jeová Pessin Fragoso
José Boullosa Alonso Neto
José David Urbaez Brito
José Nilton Neris Gomes
Juan Miguel Villalobos Salcedo
Karen Cristine Tonini
Kycia Maria Rodrigues do Ó
Leandro Soares Sereno
Leila Maria Moreira Beltrão Pereira
Leticia Cancella Nabuco
Márcia Rejane Colombo
Marcelo Simão Ferreira
Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa
Maria Lúcia Cardoso Gomez Ferraz
Mário Guimarães Pessoa
Mário Reis da Silva
Melina Érica Santos
Neide Fernandes
Nick Walsh
Paula Emilia Adamy
Paulo Lisboa Bittencourt
Paulo Roberto Abrão Ferreira
Raymundo Paraná Ferreira Filho
Renato Girade Correa
Robério Alves Carneiro Júnior
Romina do Socorro Marques de Oliveira
Sergio Cimerman
Simone Monzani Vivaldini
Thor Oliveira Dantas
Wornei Silva Miranda Braga

Versão Não Diagramada

LISTA DE QUADROS

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 25
Quadro 2 - Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com hepatite C crônica sem cirrose 26
Quadro 3 - Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com hepatite C crônica com cirrose 26
Quadro 4 - Exames recomendados para rastreamento de carcinoma hepatocelular em paciente com estadiamentos de fibrose F3 ou F4 26
Quadro 5 - Caracterização de fibrose hepática conforme valores de APRI e FIB4 28
Quadro 6 - Contraindicações para realização da biópsia hepática 30
Quadro 7 - Critérios para realização da biópsia hepática percutânea 30
Quadro 8 - Classificação da alteração arquitetural (fibrose) 30
Quadro 9 - Classificação da atividade inflamatória (A) 31
Quadro 10 - Pontos de corte da elastografia baseada em ultrassonografia segundo aparelho para classificação do estágio de fibrose hepática 33
Quadro 11 - Pontos de corte da elastografia baseada em ressonância magnética segundo aparelho para classificação do estágio de fibrose hepática 33
Quadro 12 - Escore de Child-Pugh 34
Figura 1 - Fluxograma para a indicação de tratamento da hepatite C aguda 46

Versão Não Diagramada

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AASLD – Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado

ALT/TGP – Alanina aminotransferase

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARFI – *Acoustic radiation force impulse*

ARV – Antirretroviral

AST/TGO – Aspartato aminotransferase

BT – Bilirrubina total e frações

CDA – Center for Diseases Analysis

CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CHC – Carcinoma hepatocelular

Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

CRIE – Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais

CTA – Comitê Técnico Assessor

CV – Carga Viral

DAA – Antivirais de Ação Direta (*Direct Acting Antivirals*)

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

DCV – Daclatasvir

DTG – Dolutegravir

EASL – Associação Europeia para o Estudo do Fígado (European Association for the Study of the Liver)

EBR/GZR – Associação medicamentosa elbasvir/grazoprevir

FA – Fosfatase alcalina

GAL – Gerenciador de Ambiente Laboratorial

GGT – Gama Glutamil Transferase

HBV – Vírus da hepatite B (*hepatitis B virus*)

HCV – Vírus da hepatite C (*hepatitis C virus*)

HIV – Vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*)

HSH – Homens que fazem sexo com homens

IL28B – Interleucina 28B

IST – Infecções Sexualmente Transmissíveis

K – Potássio

LDV/SOF –Associação medicamentosa ledipasvir/sofosbuvir

LPV/R – Lopinavir/ritonavir

Versão Não Diagramada

LSN – Limite superior da normalidade

MS – Ministério da Saúde

Na – Sódio

Notivisa – Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PEG-IFN – Alfapeguinterferona

PTI – Púrpura trombocitopênica idiopática

PVHIV – Pessoas vivendo com HIV

RAS – Resistência associada à substituição

RBV – Ribavirina

RNA – Ácido ribonucleico

RVS – Resposta virológica sustentada

SC – Subcutâneo(a)

SCTIE – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

SIA – Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS

SIH – Sistema de Informações Hospitalares do SUS

SIM – Simeprevir

Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SOF – Sofosbuvir

SOF/VEL – Associação medicamentosa sofosbuvir/velpatasvir

SUS – Sistema Único de Saúde

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TARV – Terapia antirretroviral

TDF – Tenofovir

TR – Teste Rápido

VO – Via oral

VPP – Valor preditivo positivo

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

3TC – Lamivudina

Versão Não Diagramada

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 10
EPIDEMIOLOGIA 11
Vigilância epidemiológica das hepatites virais 12
AGENTE ETIOLÓGICO DA HEPATITE C 13
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C 13
Genotipagem do HCV 15
Populações prioritárias para testagem da hepatite C 16
HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA 18
Hepatite C aguda 18
Definição de hepatite C aguda 19
Hepatite C Crônica 19
Definição de hepatite C crônica 20
ACOMPANHAMENTO CLÍNICO 20
PREVENÇÃO COMBINADA 21
PREVENÇÃO E CUIDADOS 22
REDUÇÃO DE DANOS 23
EXAMES COMPLEMENTARES 24
Exames complementares para os pacientes com hepatite C crônica 25
ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA 26
APRI e FIB4 27
Biópsia hepática 29
Elastografia hepática 31
IDENTIFICAÇÃO DA CIRROSE DESCOMPENSADA 33
TRATAMENTO DA HEPATITE C 34
OBJETIVOS DO TRATAMENTO 34
TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA 35
Indicações de tratamento 35
Medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica 35
Posologia dos medicamentos 36
INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE RIBAVIRINA 37
Indicações ao uso de ribavirina 37

Versão Não Diagramada

Contraindicações ao uso de ribavirina 37
CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE ALFAPEGUINTERFERONA 37
TRATAMENTO DA HEPATITE C E GESTAÇÃO – CUIDADOS ESSENCIAIS 38
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 38
ESQUEMAS DE TRATAMENTO INICIAIS POR GENÓTIPO 39
Genótipo 1a 39
Genótipo 1b 40
Genótipo 2 40
Genótipo 3 41
Genótipo 4 41
Genótipos 5 e 6 41
ESQUEMAS DE TRATAMENTO EM PACIENTES EXPERIMENTADOS COM DAA SEGUNDO GENÓTIPO 42
Genótipo 1 42
Pacientes experimentados em PEG IFN + RBV + telaprevir e boceprevir (inibidores de protease de primeira geração) 42
Genótipo 1a ou 1b 42
Genótipo 1a ou 1b 42
Pacientes experimentados em simeprevir (inibidor de protease de segunda geração) associado a sofosbuvir (inibidor de NS5B) 43
Genótipo 1a ou 1b 43
Genótipo 2 43
Pacientes experimentados em sofosbuvir (inibidor de NS5B) + ribavirina 43
Genótipo 3 43
Pacientes experimentados em sofosbuvir (inibidor de NS5B) + PEG-IFN + RBV 43
Pacientes experimentados em daclatasvir (inibidor de NS5A) + sofosbuvir (inibidor de NS5B) 44
Genótipo 4 44
Pacientes experimentados em daclatasvir (inibidor de NS5A) + sofosbuvir (inibidor de NS5B) 44
TRATAMENTO DA HEPATITE C AGUDA 44
Critérios para início do tratamento da hepatite C aguda 45
MONITORAMENTO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA E DE REINFECÇÃO 46
SITUAÇÕES ESPECIAIS 47
TRATAMENTO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL 47
Genótipo 1a 47
Genótipo 1b 48
Genótipo 4 48

Versão Não Diagramada

TRATAMENTO DA HEPATITE C NA COINFECÇÃO HCV-HIV NA IDADE ADULTA 49
OUTRAS SITUAÇÕES ESPECIAIS 51
TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES ADULTOS COM CIRROSE DESCOMPENSADA 51
TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES ADULTOS TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS 51
Genótipo 1 52
Genótipos 2, 5 e 6 52
Genótipo 3 52
Genótipo 4 53
TRATAMENTO DA HEPATICE C EM PACIENTES ADULTOS TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA (TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS) 53
TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES ONCOLÓGICOS ADULTOS 53
TRANSMISSÃO VERTICAL 54
HEPATITE C NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA 56
Prevalência da hepatite C em crianças 56
História natural da doença e quadro clínico 57
Objetivos do tratamento 57
Indicação de tratamento 58
TRATAMENTO DE PACIENTES COM IDADE ≥12 ANOS OU COM PESO ≥35 KG 58
Genótipos 1a/1b 58
Genótipos 2, 3, 4 ,5, 6 58
Consultas e controle laboratorial 59
COINFECÇÃO HCV-HIV NA INFÂNCIA 59
COINFECÇÃO HCV-HVB NA IDADE ADULTA 60
COINFECÇÃO HCV-HBV NA INFÂNCIA 60
EVENTOS ADVERSOS 61
MANEJO DA NEUTROPENIA/PLAQUETOPENIA EM PACIENTES EM USO DE ALFAPEGUINTERFERONA . 62
Manejo da plaquetopenia em pacientes em uso de alfapeguinterferona 62
Pacientes candidatos a uso de filgrastima 62
Plaquetopenia em pacientes em uso de alfapeguinterferona 62
ADESÃO AO TRATAMENTO 63
Atribuições da equipe multidisciplinar especializada 63
INDICAÇÕES PARA O MANEJO DO TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO .. 64
Precauções gerais 64
Precauções em esquemas terapêuticos com RBV 64
Critérios para uso de eritropoietina recombinante 65
CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DO TRATAMENTO 65

Versão Não Diagramada

LINHA DE CUIDADO 66
REFERÊNCIAS 68
Anexo A – Fluxograma de diagnóstico de hepatite C conforme o Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais 75
Anexo B – Interações medicamentosas 76
Anexo C – Ficha de investigação de Hepatites Virais 81
Anexo D – Fluxograma da linha do cuidado 83
Anexo E – Fluxo de dispensação 84
Anexo F – Classificação CID-10 89

Versão Não Diagramada

INTRODUÇÃO

A introdução dos novos medicamentos de ação direta (DAA) para o tratamento da hepatite C modificou de forma radical o panorama epidemiológico dessa doença em todo o mundo.

Medicamentos bem tolerados e mais seguros possibilitam tratamentos altamente eficazes e de curta duração. A partir da utilização dessas novas classes de medicamentos, torna-se possível a eliminação da doença nos países que se dedicarem a atuar de forma responsável no controle da epidemia.

O Brasil, seguramente, figura entre os países que se destacam nesse cenário.

Em 2015, o Ministério da Saúde (MS) incorporou os primeiros antivirais de ação direta (DAA), para o tratamento da hepatite C, no âmbito do Sistema único de Saúde (SUS).

Seguindo 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 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções, em parceria com o Comitê Técnico Assessor (CTA).

Resultado desse trabalho, a versão 2018 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções tem como objetivo oferecer, no âmbito do SUS, uma estratégia ainda mais custo-efetiva para o tratamento da hepatite C.

Este documento é altamente inovador e visa garantir acesso irrestrito para tratamento de todas as pessoas com infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Agrega ainda novas opções terapêuticas, com menores índices de efeitos adversos e maior expectativa de cura. Essa nova proposta mantém a política do Ministério da Saúde, a fim de alcançar a sustentabilidade e expandir o acesso à assistência para essa doença.

Versão Não Diagramada

Este documento destina-se a toda a equipe multiprofissional envolvida no atendimento às pessoas que vivem com o vírus da hepatite C.

A atual política brasileira, delineada para o enfrentamento da epidemia da hepatite C no Brasil e proposta neste PCDT, seguramente confere ao nosso país destacado papel na luta pela eliminação dessa doença em todo o mundo.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo e que cerca de 400 mil vão a óbito todo ano, devido a complicações desta doença, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (Westbrook and Dusheiko 2014; World Health Organization 2017).

Sua transmissão ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado, a exemplo do compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos para uso de drogas entre pessoas infectadas, reutilização ou falha de esterilização de equipamentos médicos ou odontológicos, falha de esterilização de equipamentos de manicures e reutilização de material para realização de tatuagem e uso de sangue e seus derivados contaminados (Westbrook and Dusheiko 2014; World Health Organization 2017).

A transmissão sexual do HCV também tem sido relatada de forma esporádica. De forma geral, a transmissão sexual desse vírus é pouco eficiente e ocorre em relações sem uso de preservativo. Há também a possibilidade de transmissão vertical, em menor proporção dos casos (Fauteux-Daniel et al. 2017).

O Ministério da Saúde, em parceria com a OPAS/Washington e o CDA (Center for Diseases Analysis), teve a iniciativa de atualizar, por meio da elaboração do Modelo Matemático, os dados epidemiológicos relativos à epidemia da hepatite C no Brasil, visando aprimorar as ações de atenção, prevenção, vigilância e tratamento das hepatites virais em nosso país. Estima-se que a prevalência de pessoas sororreagentes (anti-

Versão Não Diagramada

HCV) seja de aproximadamente 0,7%, o que corresponde aproximadamente cerca de 1.032.000 pessoas sororreagentes para o vírus da hepatite C no Brasil. Essas pessoas foram expostas ao vírus C. Desses casos, estima-se que 657.000 sejam virêmicos e que realmente necessitem de tratamento. Esclarecemos que essa estimada prevalência de 0,7% é referente à população geral de 15 a 69 anos, até o ano de 2016. Essas estimativas foram realizadas tendo como base as informações de vários sistemas do Ministério da Saúde, publicações em periódicos nos últimos cinco anos, dados da Anvisa sobre doadores de sangue e dados de diagnósticos em campanhas, dentre outros. Para análise, esses dados foram compilados e validados com a colaboração de pesquisadores brasileiros que compõem o Comitê Técnico Assessor de Hepatites Virais, Técnicos do Ministério da Saúde, da OPAS e do CDA.

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, a fim de controlar a doença na população.

Vigilância epidemiológica das hepatites virais

Por representarem um problema de saúde pública no Brasil, as hepatites virais são de notificação compulsória desde o ano de 1996.

O objetivo geral da vigilância epidemiológica das hepatites virais é monitorar o comportamento da doença e seus fatores condicionantes e determinantes, com a finalidade de recomendar e adotar medidas de prevenção e controle, bem como avaliar o seu impacto.

As hepatites virais são doenças de notificação compulsória regular (em até sete dias). Portanto, todos os casos confirmados e surtos devem ser notificados e registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), utilizando-se a Ficha de Investigação das Hepatites Virais (Anexo C). As fichas devem ser encaminhadas ao órgão responsável pela vigilância epidemiológica local.

As principais fontes notificadoras são: unidades de saúde, hemocentros e bancos de sangue, clínicas de hemodiálise, laboratórios, comunidade, escolas, creches, entre outras. Além disso, os casos podem ser captados no Sistema de Informação sobre Mortalidade, Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS

Versão Não Diagramada

(SIA/SUS), Sistemas de Informações Hospitalares (SIH) e nos sistemas de informação das Vigilâncias Sanitária e Ambiental.

AGENTE ETIOLÓGICO DA HEPATITE C

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

O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo e é responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%) (Messina et al. 2015; World Health Organization 2016).

No Brasil, o genótipo mais prevalente é o genótipo 1, seguido do genótipo 3. O genótipo 2 é frequente na região Centro-Oeste (11% dos casos), enquanto o genótipo 3 é mais frequentemente detectado na região Sul (43%) (Campiotto et al. 2005).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

É recomendado que o diagnóstico laboratorial da hepatite C seja realizado com, pelo menos, dois testes. O teste inicial deve ser realizado através da pesquisa de anticorpos para esse vírus. Caso este primeiro teste seja reagente, em uma segunda etapa, deve-se realizar a investigação da presença de replicação viral através de teste de biologia molecular que identifica a presença do RNA viral (ver fluxograma do Anexo A).

- A conclusão do fluxograma com um resultado não reagente é liberada com base em um único teste (Anexo A);
- Caso a suspeita diagnóstica persista, sugere-se que uma nova amostra seja coletada em 30 dias após a data da primeira amostra.

Versão Não Diagramada

Com os objetivos de normatizar o diagnóstico do HCV e de ampliar as possibilidades de diagnóstico frente à heterogeneidade regional observada no Brasil, o MS disponibiliza o Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, que traz diferentes fluxogramas, de forma a se encaixar em diferentes configurações de testes e perfis de pacientes com os quais os profissionais de saúde podem se deparar.

Para maiores informações sobre fluxo diagnóstico, consultar o Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/manual-tecnico-para-o-diagnostico-das-hepatites-virais

A investigação da infecção pelo HCV pode ser feita em ambiente laboratorial, ambulatorial, em ações de rua ou campanhas em regiões de difícil acesso.

A testagem para o anti-HCV realizada em ambiente laboratorial, utiliza testes sorológicos, como os do tipo Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Os exames que podem ser realizados fora do ambiente laboratorial são os testes por imunocromatografia de fluxo, mais conhecidos como testes rápidos (TR).

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

Os testes de ácidos nucleicos (ou testes moleculares) podem ser utilizados para detectar o HCV-RNA circulante no paciente. Essa versão qualitativa do teste irá identificar a presença ou a ausência desse marcador no paciente. Os testes moleculares quantitativos também são conhecidos como testes de carga viral (CV), e são capazes de quantificar o número de cópias de genomas virais circulantes em um paciente. As metodologias quantitativas disponíveis hoje são similares às metodologias qualitativas no que se refere à sensibilidade e especificidade do teste. No âmbito do SUS, o MS mantém uma rede de laboratórios que

Versão Não Diagramada

realizam testes para a detecção quantitativa do HCV-RNA (carga viral do HCV). Para mais informações, consultar:

http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hepatites-virais/monitoramento-da-infeccao-pelas-hepatites-virais.

Embora os testes moleculares normalmente sejam utilizados para complementar o diagnóstico após um resultado reagente no teste para detecção do anti-HCV, o RNA do HCV (CV-HCV) pode ser identificado no soro antes da presença do anticorpo.

Vale mencionar que em determinas situações clínicas, como em pacientes imunodeprimidos e dialíticos, a presença de anticorpos anti-HCV pode não ocorrer, em decorrência da incapacidade imunológica desses pacientes para produzir anticorpos. Nessas situações, o diagnóstico da infecção pelo HCV deverá ser realizado pela presença do RNA-HCV (CV-HCV), por método de biologia molecular.

Da mesma forma, em pacientes com doença aguda pelo HCV em fase inicial (até 30 dias), é possível que a presença de anticorpos não seja detectada. Também nesse cenário se recomenda a identificação dessa infecção mediante a presença do RNA-HCV (CV-HCV), por método de biologia molecular.

Genotipagem do HCV

O exame de genotipagem do HCV utiliza testes moleculares capazes de identificar os genótipos, subtipos e populações mistas do HCV.

A metodologia utilizada para a genotipagem exige que a amostra apresente carga viral mínima de 500 UI/mL, que deverá ser comprovada por teste de quantificação de CV-HCV, realizado em um período anterior máximo de 12 meses.

Versão Não Diagramada

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

Nas situações em que a subtipagem do genótipo 1 não for possível, como nos casos em que se identifica subtipo indeterminado ou subtipos 1a/1b, ou quando outros subtipos do genótipo 1 forem identificados (1c ou outros), devem-se adotar os esquemas de tratamento indicados para genótipo 1a.

Populações prioritárias para testagem da hepatite C

Com o objetivo de ampliar o acesso ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite C em todo o território nacional, recomenda-se que os grupos populacionais abaixo mencionados sejam prioritariamente testados quanto à presença do vírus da hepatite C – HCV:

- Pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) – PVHIV;
- Pessoas sexualmente ativas prestes a iniciar Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV (a indicação de testagem seguirá o protocolo de PrEP);
- Pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas infecções sexualmente transmissíveis;
- Pessoas trans;
- Trabalhadores(as) do sexo;
- Pessoas em situação de rua;
- Pacientes ou profissionais da área da saúde que tenham frequentado ambientes de hemodiálise em qualquer época;
- Pessoas que usam álcool e outras drogas;
- Pessoas com antecedente de uso de drogas injetáveis em qualquer época, incluindo aqueles que injetaram apenas uma vez;
- Pessoas privadas de liberdade;
- Todas as pessoas com idade igual ou superior a 40 anos devem realizar o teste pelo menos uma vez na vida, por conta da possibilidade de infecção no passado;

- Pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1992 ou transplantes (em qualquer época), devem realizar o teste pelo menos uma vez na vida, por conta da possibilidade de infecção no passado;
- Pessoas com antecedente de exposição percutânea/parenteral a SANGUE OU OUTROS MATERIAIS BIOLÓGICOS em locais que não obedeçam às normas da vigilância sanitária (ambientes de assistência à saúde, tatuagens, escarificações, *piercing*, manicure, lâminas de barbear ou outros instrumentos perfuro-cortantes);
- Pessoas com antecedente ou em risco de exposição a sangue ou outros materiais biológicos contaminados: profissionais de saúde, cuidadores de pacientes, bombeiros, policiais, etc.;
- Crianças nascidas de mães que vivem com o HCV;
- Familiares ou outros contatos íntimos (comunicantes), incluindo parceiros sexuais, de pessoas que vivem ou com antecedente de infecção pelo HCV;
- Pessoas com antecedente de uso, em qualquer época, de agulhas, seringas de vidro ou seringas não adequadamente esterilizadas, ou de uso compartilhado, para aplicação de medicamentos intravenosos ou outras substancias lícitas ou ilícitas recreativas (vitamínicos, estimulantes em ex-atletas, etc.);
- Pacientes com diagnóstico de diabetes, doenças cardiovasculares, antecedentes psiquiátricos, com histórico de patologia hepática sem diagnóstico, com elevações de ALT e/ou AST, com antecedente de doença renal ou de imunodepressão, a qualquer tempo.

Recomenda-se repetir a testagem, pelo menos, uma vez ao ano ou antes disso, se clinicamente indicado.

HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

Hepatite C aguda

De modo geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica. A maioria dos casos têm apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. Sintomas estão presentes na minoria de casos (20%-30%) e geralmente são inespecíficos, tais como como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Uma menor parte dos pacientes apresenta icterícia ou escurecimento da urina (Westbrook and Dusheiko 2014). Casos de insuficiência hepática, ou casos fulminantes, são extremamente raros (Farci et al. 1996).

A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 15% a 40% dos casos. Alguns fatores do hospedeiro parecem associados à eliminação viral espontânea, tais como idade inferior a 40 anos, sexo feminino, aparecimento de icterícia e fatores genéticos, como polimorfismo CC da interleucina-28B (IL28B) (Sharma and Feld 2014).

Quando esses sintomas inespecíficos estão presentes, o diagnóstico diferencial é possível apenas com a realização de TR, testes sorológicos (para detecção de anticorpos) ou teste para a detecção do RNA do HCV (CV-HCV). O RNA do HCV pode ser identificado no soro antes da presença do anti-HCV. A presença do RNA do HCV (CV-HCV) pode ocorrer cerca de duas semanas após a exposição ao agente infeccioso. A presença dos anticorpos anti-HCV é mais tardia e ocorre cerca de 30 a 60 dias após a exposição ao vírus. Os níveis séricos do HCV-RNA (CV-HCV) aumentam rapidamente durante as primeiras semanas, atingindo os valores máximos de 10^5 a 10^7 UI/mL imediatamente antes do pico dos níveis séricos de aminotransferases, podendo coincidir com o início dos sintomas.

Nos pacientes sintomáticos, os sintomas de infecção aguda costumam ocorrer entre quatro a doze semanas após a exposição ao HCV. A fase aguda da hepatite C pode durar até seis meses, mas sua resolução costuma acontecer até a 12ª semana (Grebely, Matthews, and Dore 2011).

Versão Não Diagramada

É importante salientar que a cura da hepatite C após o uso de medicamentos, ou mesmo após soroconversão espontânea, não confere imunidade. Dessa forma, por meio de outras exposições ao vírus da hepatite C, a REINFECÇÃO POR ESSE VÍRUS é possível.

Definição de hepatite C aguda

- Soroconversão recente (há menos de seis meses) e com documentação 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.

Hepatite C Crônica

Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem diagnóstico. Em geral, o diagnóstico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue. Esse fato reitera a importância da suspeição clínica por toda a equipe multiprofissional e do aumento da oferta de diagnóstico sorológico – especialmente para as populações vulneráveis ao HCV.

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

Versão Não Diagramada

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

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.

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. Assim, é fundamental que o profissional de saúde estabeleça uma sólida relação com o paciente.

Para o adequado atendimento à pessoa que vive com o 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 ao serviço de saúde é fundamental para o sucesso das estratégias de atenção à saúde.

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. Cabe o rastreamento de todas as infecções sexualmente transmissíveis (IST).

Versão Não Diagramada

É muito importante o correto controle de todas as comorbidades, particularmente as relacionadas à síndrome metabólica. O uso de medicações potencialmente hepatotóxicas deve ser evitado.

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

PREVENÇÃO COMBINADA

O Brasil adotou o conceito de "Prevenção Combinada" (BRASIL, 2017a), que visa guiar todas as intervenções relacionadas à prevenção e o cuidado em IST, HIV/aids e hepatites virais. Desenvolver ações de prevenção combinada significa ofertar de forma conjugada e individualizada diferentes intervenções biomédicas, comportamentais e estruturais, a depender da necessidade e concordância de cada pessoa.

O termo "Prevenção Combinada" remete à ideia de conjugação de diferentes ações de prevenção, incluindo fatores associados a melhoria da qualidade de vida, redução de vulnerabilidades, de morbidade e de coinfecções. Assim, sua definição parte do pressuposto de que diferentes abordagens devam ser conciliadas em uma estratégia conjunta, em que suas partes não se dissociem do todo que a compõem. Nesse sentido, a denominação pressupõe a combinação das três abordagens possíveis na formulação de estratégias de prevenção do HIV: a abordagem biomédica, a comportamental e a estrutural. A simples conjugação dessas diferentes abordagens não encerra, contudo, todos os significados do termo "Prevenção Combinada".

Uma segunda definição em relação ao termo remete aos diferentes focos que devem ser abordados em estratégias de prevenção: a combinação de ações centradas nos indivíduos, em seus contextos sociais e na sociedade em que estão inseridos. A premissa básica assim estabelecida é a de que estratégias de prevenção abrangentes devem observar, de forma concomitante, esses diferentes focos, levando sempre em consideração as singularidades dos sujeitos e as especificidades dos meios em que se situam.

A Prevenção Combinada é entendida como modelo de intervenção para as IST, HIV/aids, hepatites virais e coinfecções, e deve compreender as dimensões relacionadas à vigilância, prevenção, diagnóstico e cuidado integral às populações-chave, sem perder de vista a dimensão individual, no que diz respeito às escolhas de prevenção, inclusive práticas sexuais de cada um.

Versão Não Diagramada

PREVENÇÃO E CUIDADOS

Os usuários devem ser orientados sobre a doença, fatores que aceleram sua progressão, possíveis complicações e formas de prevenção. Além disso, devem receber orientações e insumos de prevenção às outras IST.

Em relação ao uso de álcool e outras drogas, se recomenda a avaliação em conjunto com a pessoa e, se preciso, com o matriciamento de serviços especializados em saúde mental, álcool e outras drogas, sobre o tipo de uso (eventual, recreativo ou dependente), o tipo de droga e o tipo de via de administração (inalada, ingerida, fumada ou injetada).

Considerando a alta prevalência brasileira de uso de álcool e medicamentos, as pessoas devem ser informadas e orientadas sobre os limites e riscos associados, por exemplo, ao tratamento da hepatite C e o uso de substâncias hepatotóxicas.

Todos os pacientes com hepatite C devem ser imunizados contra as hepatites A e B. Os pacientes com cirrose devem ser imunizados contra influenza e pneumococo.

As orientações de prevenção às hepatites virais devem ser compartilhadas com os contatos domiciliares e parceiros (as) sexuais. A prevenção requer atitudes e práticas mais 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 HCV.

Os pacientes devem ser orientados a não doar sangue, sêmen ou tecidos.

Em abordagem individualizada, a equipe de saúde deve oferecer acolhimento e aconselhamento conforme a necessidade apresentada pelo usuário, estabelecendo uma relação de confiança, para a promoção da saúde e o cuidado integral.

Versão Não Diagramada

REDUÇÃO DE DANOS

Em sua dimensão preventiva, a redução de danos se efetiva por meio de estratégias pragmáticas que visam a vinculação aos serviços e a oferta de diversas alternativas de prevenção. Tais alternativas incluem a oferta de informações, orientações, aconselhamento, suporte psicossocial, imunizações, insumos e a educação para evitar a transmissão por meio do compartilhamento de objetos para uso de drogas (seringas, agulhas e recipientes de diluição de drogas injetáveis), ou entre travestis e transexuais que injetam silicone industrial, realizar promoção de saúde e práticas sexuais protegidas, que são intervenções biomédicas e comportamentais capazes de prevenir infecções (Elias, Bastos, 2011).

As equipes devem ser orientadas a operar o cuidado a partir de abordagens de baixa exigência (*low-threshold approach*). Experiências nacionais e internacionais demonstram que a adesão de pessoas que usam álcool e outras drogas a políticas de saúde e assistência social melhoram sensivelmente quando não se exige a abstinência como condição de acesso a um serviço ou tratamento (Debeck et al, 2011; Cavalcanti, Cordeiro, Soares, 2015). Segundo Grebely et al. (2018), "[...] o tratamento para HCV deve ser oferecido a pessoas que usam drogas, independentemente do uso contínuo, e o uso de drogas não deve ser razão para negar a terapia do HCV". O mesmo vale para o uso de álcool, que não deve ser considerado fator de exclusão (Anand et al, 2006).

Uma investigação brasileira propôs que etilistas têm mais dificuldades de adesão ao tratamento, mas que suas taxas de RVS são boas quando conseguem seguir a terapêutica. A partir desses resultados, os pesquisadores defendem que alcoolistas "[...] não deveriam ser sistematicamente excluídos, mas monitorados para evitar beber e abandonar o tratamento, principalmente aqueles que não estão abstinentes por pelo menos seis meses" (Vieira-Castro & Oliveira, 2017). Cabe, pois, à equipe, a avaliação criteriosa de cada caso em sua complexidade clínica e social, incluindo a eventual recomendação de apoio junto a serviços especializados no tratamento de pessoas que usam álcool e outras drogas (como CAPSad, por exemplo), no sentido de fortalecer a adesão ao tratamento.

Um último elemento a ser considerado diz respeito à interação entre os profissionais e as pessoas que se submetem ao tratamento. A literatura sobre a importância de uma boa relação entre médico e

Versão Não Diagramada

paciente para o tratamento das hepatites virais é vasta, e recomenda que se leve em consideração o investimento em relações de vínculo e confiança, e a superação dos preconceitos e dos processos de estigmatização (Fontana, Kronfol, 2004; Treloar, Rance, Backmund, 2013; Harris, 2005).

EXAMES COMPLEMENTARES

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

- Definir o momento de início do tratamento;
- Estabelecer o esquema terapêutico recomendado;
- Avaliar a qualidade da resposta obtida com a 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, em parceria com o 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 considerando-se o estado clínico do paciente, o tratamento em curso e a gravidade da doença.

Versão Não Diagramada

Exames complementares para os pacientes com hepatite C crônica

Quadro 1 - Exames complementares recomendados a todos os portadores de hepatite C crônica, a serem solicitados na primeira consulta e durante o acompanhamento ambulatorial

Teste rápido – hepatite B, sífilis, HIV	Detectar possíveis coinfecções
Vacinar para hepatites A e B**	CRIE (vacina hepatite A); vacina hepatite B, 3 doses (UBS)
β-HCG	A ser realizado ANTES da indicação do tratamento
Endoscopia digestiva alta em pacientes com evidências de doença avançada	A cada 6-12 meses, conforme diagnóstico de cirrose
Ultrassonografia de abdomen superior**	A cada 6 meses na vigência de cirrose
Biópsia hepática***	Individualizar
Elastografia hepática****	Individualizar
APRI	Individualizar
FIB 4	Individualizar
Hemograma	A cada 3-6 meses
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)	
Ureia/creatinina *(clearance* estimado de creatinina)*****	
AST/TGO , ALT/TGP	
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, de forma individualizada
HCV-RNA quantitativo (CV-HCV)	Na confirmação do diagnóstico, no pré-tratamento e após o tratamento, conforme a modalidade escolhida, para avaliação da RVS conforme definido neste PCDT
Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides) e ferritina	Individualizar

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

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

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

*** Biópsia hepática a critério médico, pois o tratamento está indicado para todos independentemente do grau de fibrose hepática.

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

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

Versão não Diagramada

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

Quadro 2 - Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com hepatite C crônica sem cirrose

Hemograma	**A cada 6 meses**
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)/Ureia/Creatinina	
Clearance estimado de creatinina	
AST/TGO ALT/TGP	
FA/GGT/ BT	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	
Urina tipo 1	A cada 12 meses

Fonte: CTA/DIAHV/SVS/MS.

Quadro 3 - Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial dos pacientes com hepatite C crônica com cirrose

Hemograma	A cada 3-4 meses
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)/Ureia/Creatinina	
AST/TGO (aspartato aminotransferase) ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
FA/GGT/BT	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	

Fonte: CTA/DIAHV/SVS/MS.

Quadro 4 - Exames recomendados para rastreamento de carcinoma hepatocelular em paciente com estadiamento de fibrose F3 ou F4

Ultrassonografia de abdome superior Alfa feto proteína	A cada 6 meses

Fonte: CTA/DIAHV/SVS/MS.

Versão Não Diagramada

ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA

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

Recomenda-se que o estadiamento da doença hepática seja realizado para todos os portadores de hepatite C, coinfectados ou não pelo HIV, de modo a caracterizar ausência ou presença de doença avançada, a fim de definir o esquema terapêutico adequado. O estadiamento poderá ser realizado por qualquer um dos métodos disponíveis: APRI ou FIB4, biópsia hepática, elastografia hepática.

Para a indicação de esquemas terapêuticos específicos aos pacientes com cirrose compensada ou descompensada, é necessária a caracterização clínica da doença avançada.

As características clínicas ou ultrassonográficas que definem doença hepática avançada/cirrose são: circulação colateral, fígado reduzido e irregular, esplenomegalia, aumento do calibre da veia porta, redução do fluxo portal, ascite e varizes esofágicas. Dessa forma, exames complementares que caracterizem a doença avançada poderão substituir o estadiamento da doença hepática pelos métodos descritos abaixo.

O tratamento está indicado para todos os pacientes com hepatite C, INDEPENDENTEMENTE DO ESTADIAMENTO DE FIBROSE HEPÁTICA.

APRI e FIB4

APRI (AST to Platelet Ratio Index) e FIB4 (Fibrosis-4)

- Para calcular o APRI:
  - $APRI = \frac{\frac{Valor\ de\ AST\ (\text{UI/L})}{Limite\ Superior\ Normal\ de\ AST\ (\text{UI/L})}}{Contagem\ de\ Plaquetas\ (10^9)} \times 100$
- Para calcular o 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 envolvimento hepático. Entretanto, na impossibilidade de realização de elastografia ou biópsia hepática em pacientes coinfectados pelo HIV, a utilização do APRI ou FIB 4, de maneira opcional, poderá ser utilizada na caracterização de doença hepática avançada.

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

Quadro 5 - Caracterização de fibrose hepática conforme valores de APRI e FIB4

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

Fonte: CTA/DIAHV/SVS/MS.

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

Versão em Diagramada

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.

O adequado preparo dos profissionais envolvidos é fundamental para o sucesso da biópsia hepática – desde a coleta do fragmento, passando por seu preparo e sua interpretação (Sporea, Popescu, and 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 (European Association for the Study of the Liver 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 and 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 do qual foi coletado. A biópsia ideal deve ser cilíndrica, não fragmentada, contendo, idealmente, de 10 a 20 espaços-porta. Fragmentos com poucos espaços-porta podem ser insuficientes para um correto diagnóstico e, dessa forma, impedir o diagnóstico de estágios avançados de fibrose.

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 and 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 and Poynard 1996). A biópsia hepática poderá ser realizada, excepcionalmente, quando houver dúvida de diagnóstico.

Versão Não Diagramada

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

Quadro 6 - Contraindicações para realização da biópsia hepática

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

Fonte: Rockey et al., 2009.

São critérios necessários para a realização da biópsia:

Quadro 7 - Critérios para realização da biópsia hepática percutânea

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

Fonte: Rockey et al., 2009.

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 (estágio de fibrose) e da atividade inflamatória. A correspondência das classificações anatomopatológicas à escala METAVIR está detalhada nos quadros a seguir:

Quadro 8 - 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: Eloiza n.d.; Ishak et al. 1995; Ziol et al. 2005.

Versão Não Diagramada

Quadro 9 - Classificação da atividade inflamatória (A)

SBP, 2000 e ISHAK, 1995		METAVIR
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: Eloiza n.d.; Ishak et al. 1995; Ziol et al. 2005.

A REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA HEPÁTICA É PROCEDIMENTO INDICADO APENAS NAS SEGUINTES SITUAÇÕES:

1- Quando outros diagnósticos diferenciais estiverem sendo investigados;

2- Por indicação especifica do médico-assistente responsável.

Versão Não Diagramada

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, como: elevada atividade necroinflamatória (ALT >5x o limite superior da normalidade – LSN), excesso de ingestão de bebidas alcoólicas, colestase extra-hepática, congestão

hepática, alto grau de esteatose/obesidade, ausência de jejum de quatro horas, doenças de depósito e infiltração celular anômala no parênquima hepático.

A elastografia apresenta também outras limitações – como valores de referência distintos, variando de acordo com a origem da doença hepática – e eventual mau desempenho em casos de obesidade (IMC >30kg/m^2), com falhas em aproximadamente 20% dos casos (Wong 2013). Não é possível realizar a elastografia hepática em pacientes com ascite.

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

É de suma importância, antes de indicar um exame de elastografia, conhecer bem o caso clínico do paciente e seu biotipo. Deve-se escolher a melhor técnica de elastografia para o paciente em questão. Ao receber o laudo do exame, é necessário certificar-se de que todos os critérios de qualidade de realização da técnica de elastografia (número mínimo de medidas válidas, homogeneidade entre as medidas obtidas, qualidade do elastograma, potenciais fatores de interferência de confiabilidade) foram respeitados pelo operador. Caso contrário, não se pode aceitar o resultado como sendo confiável para guiar a conduta médica. Todo resultado diagnóstico deve ser avaliado no contexto do caso em questão e as disparidades necessitam ser checadas por outros métodos, mais precisos. Recomenda-se, para melhorar a acurácia do diagnóstico, a associação de APRI e/ou FIB4 com elastografia.

Os 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 em ressonância magnética.

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

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

Versão Não Diagramada

Quadro 10 - Pontos de corte da elastografia baseada em ultrassonografia, segundo aparelho, para classificação do estágio de fibrose hepática

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

Fonte: Castera et al. 2005; Friedrich-Rust et al. 2012; RSNA 2015.

Quadro 11 - 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.

IDENTIFICAÇÃO DA CIRROSE DESCOMPENSADA

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

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

Versão Não Diagramada

Quadro 12 - 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 and Turcotte 1964; (Cholongitas, et al., 2005)

Nos pacientes com sinais clínicos e/ou achados ecográficos de cirrose hepática, não há necessidade de biópsia hepática ou outro método diagnóstico para indicação de tratamento.

O tratamento da hepatite C, quando indicado em pacientes descompensados, exige atenção especial e deve ser realizado em centros especializados.

TRATAMENTO DA HEPATITE C

OBJETIVOS DO TRATAMENTO

São objetivos do tratamento da hepatite C aguda ou crônica:

- Obter resposta virológica sustentada (RVS), indicada pela indetectabilidade do HCV-RNA, a partir da 12ª à 24ª semana após o término do tratamento;
- Evitar a progressão da infecção e suas consequências, tais como cirrose, câncer hepático e óbito;
- Aumentar a qualidade e a expectativa de vida do paciente;
- Diminuir a incidência de novos casos e reduzir a transmissão da infecção pelo HCV.

Nos pacientes com cirrose hepática instalada, a RVS do HCV não exclui o risco de carcinoma hepatocelular ou descompensação clínica.

Versão Não Paginada

TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

Indicações de tratamento

- O tratamento da **hepatite C** está indicado para todos os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HCV, nas suas formas aguda ou crônica.
- O tratamento da **hepatite C crônica** está indicado para todos os pacientes, independentemente do estágio de fibrose hepática.

Na vigência de carcinoma hepatocelular, o tratamento da hepatite C com esquemas livres de interferon 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 hepatite C crônica e tratados com antivirais de ação direta (DAA) deverão ser acompanhados periodicamente, com o objetivo da detecção precoce de eventuais recidivas ou de progressão do tumor.

Medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica

Listam-se a seguir os antivirais disponíveis no Brasil para tratamento da hepatite C crônica:

- Daclatasvir (DCV) (inibidor do complexo enzimático NS5A);
- Simeprevir (SIM) (inibidor de protease NS3/4A);
- Sofosbuvir (SOF) (análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV);
- Associação dos fármacos ombitasvir (3D) (inibidor do complexo enzimático NS5A), dasabuvir (inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B), veruprevir (inibidor de protease NS3/4A) e ritonavir (potencializador farmacocinético);
- Associação de ledipasvir (LED) (inibidor do complexo enzimático NS5A) e sofosbuvir (SOF) (análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV);
- Associação de elbasvir (EBR) (inibidor do complexo enzimático NS5A) e grazoprevir (GZR) (inibidor da protease NS3/4A).

rsão Não Diagramada

Todos os medicamentos elencados atuam diretamente no HCV, interrompendo a sua replicação, e constituem avanços recentes no tratamento da hepatite C crônica (European Association for the Study of the Liver 2016; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 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 (European Association for the Study of the Liver 2017; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 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 (European Association for the Study of the Liver 2017; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).

Posologia dos medicamentos

Medicamento	Posologia
Alfapeguinterferona (PEF-IFN) 2a 40 KDa	180 mcg/semana, via subcutânea (SC)
Daclatasvir (DCV) 30mg	1 comprimido de 30mg/dia, via oral (VO)
Daclatasvir (DCV) comprimidos de 60mg	1 comprimido de 60mg/dia, VO
Eritropoietina	10.000UI a 40.000UI/semana, SC, a critério clínico
Filgrastima	300mcg 1-2x/semana, SC
Simeprevir (SIM) comprimidos de 150mg	1 comprimido de 150mg/dia, VO
Sofosbuvir (SOF) comprimidos de 400mg	1 comprimido de 400mg/dia, VO
Veruprevir 75mg/ritonavir 50mg/ombitasvir 12,5mg/dasabuvir 250mg (3D)	Veruprevir 75mg/ritonavir 50mg/ombitasvir 12,5mg (2 comprimidos 1x/dia, pela manhã) + dasabuvir 250mg (1 comprimido 2x/dia, manhã e noite)
Sofosbuvir (400mg)/ledipasvir (90mg) (SOF/LED)	1 comprimido/dia, VO
Elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg (EBR/GZR)	1 comprimido/dia, VO
Ribavirina comprimidos de 250mg (RBV)	11mg/kg/dia ou 1g (<75kg) e 1,25g (>75kg), VO

Versão Não Diagramada

INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE RIBAVIRINA

Indicações ao uso de ribavirina

A adição de RBV, quando possível, é recomendada em pacientes com cirrose e naqueles com menor chance de RVS: falhados a esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade acima de 40 anos, ou a critério da equipe médica. É importante investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com RBV antes da recomendação para seu uso.

Contraindicações ao uso de ribavirina[1]

- Alergia (hipersensibilidade à RBV ou a qualquer dos seus componentes);
- Gravidez: o tratamento apenas 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. Essa orientação também vale para os parceiros sexuais das mulheres que desejam engravidar;
- 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, como talassemia e anemia falciforme, dentre outras (a critério médico);
- Hemoglobina <8,5g/dL.

CONTRAINDICAÇÕES AO USO DE ALFAPEGUINTERFERONA[2]

- Cardiopatia grave;
- Disfunção tireoidiana não controlada;

[1] As contraindicações ao uso de RBV deverão ser avaliadas individualmente, ficando a critério médico a decisão sobre a utilização desse medicamento.

[2] As contraindicações ao uso da alfapeguinterferona deverão ser avaliadas individualmente, ficando a critério médico a decisão sobre a utilização desse medicamento.

Versão Não Diagramada

- Distúrbios psiquiátricos não tratados;
- Neoplasia recente;
- Insuficiência hepática;
- Antecedente de transplante não hepático;
- Distúrbios hematológicos: anemia, leucopenia, plaquetopenia;
- Doença autoimune.

TRATAMENTO DA HEPATITE C E GESTAÇÃO – CUIDADOS ESSENCIAIS

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os profissionais de saúde devem SEMPRE perguntar ao usuário, antes e durante o tratamento, sobre o uso de outras medicações e verificar as bulas desses medicamentos para identificar eventuais interações medicamentosas. Os usuários devem ser orientados a não se automedicarem sem a orientação da equipe de saúde.

As principais interações medicamentosas estão detalhadas no Anexo B.

As orientações sobre as interações medicamentosas provenientes do esquema terapêutico selecionado ficarão sob a responsabilidade do médico que assiste ao paciente.

Versão Não Diagramada

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

ESQUEMAS DE TRATAMENTO INICIAIS POR GENÓTIPO

TRATAMENTO EM ADULTOS (≥ 18 ANOS)

Genótipo 1a

Esquema	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirina€	12 semanas ± ribavirina	12 semanas + ribavirina	Esquema não indicado***
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina€	12 semanas ± ribavirina	12 semanas + ribavirina	24 semanas ± ribavirina (500mg)**
Ombitasvir/veruprevir/ ritonavir e dasabuvir + ribavirina	12 semanas + ribavirina	Esquema não indicado***	Esquema não indicado***
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirina€	12 semanas	12 semanas	24 semanas ± ribavirina (500mg)**
Sofosbuvir/ledipasvir	8 semanas	Esquema não indicado****	Esquema não indicado***
Elbasvir/grazoprevir + ribavirina*	16 semanas* + ribavirina	16 semanas* + ribavirina	Esquema não indicado***
Elbasvir/grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado***

*Na presença de polimorfismos específicos da NS5A (M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D e Y93C/H/N); tratamento prévio com PEG-IFN + RBV associado ou não a IP (telaprevir, boceprevir, simepevir)**.** **Na indisponibilidade da realização de exames que identifiquem os polimorfismos citados acima, prolongar o tratamento para 16 semanas e adicionar RBV.**

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

€A adição de RBV, quando possível, é sempre recomendada em pacientes com cirrose e em todos aqueles com menor chance de resposta virológica: falhados a esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade acima de 40 anos, ou a critério da equipe médica. Investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com ribavirina.

***Esquema não indicado = Esquema contraindicado.

****O tempo de tratamento de 8 semanas está indicado apenas para pacientes virgens de tratamento (*naive*), que apresentem RNA-HCV (CV-HCV) ≤6 milhões UI/mL, não afrodescendentes, não coinfectados pelo HIV.

Versão Não Diagramada

Genótipo 1b

Esquema	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirina€	12 semanas ± ribavirina	12 semanas + ribavirina	Esquema não indicado***
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina€	12 semanas ± ribavirina	12 semanas + ribavirina	24 semanas ± ribavirina (500mg)*
Ombitasvir/veruprevir/ ritonavir e dasabuvir ± ribavirina	12 semanas	12 semanas + ribavirina	Esquema não indicado***
Elbasvir/grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado***
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirina€	12 semanas	12 semanas	24 semanas ± ribavirina (500mg)*
Sofosbuvir/ledipasvir	8 semanas****	Esquema não indicado***	Esquema não indicado***

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

€A adição de ribavirina, quando possível, é sempre recomendada em pacientes com cirrose e em todos aqueles com menor chance de resposta virológica: falhados a esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade acima de 40 anos, ou a critério da equipe médica. Investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com ribavirina.

***Esquema não indicado = Esquema contraindicado.

****O tempo de tratamento de 8 semanas está indicado apenas para pacientes virgens de tratamento (*naive*), que apresentem RNA-HCV (CV-HCV) ≤6 milhões UI/mL, carga viral ≤6 milhões UI/mL, não afrodescendentes, não coinfectados pelo HIV.

Em pacientes com genótipo 1, não sendo possível identificar o subgenótipo, recomenda-se tratar conforme indicado para o genótipo 1a.

Genótipo 2

Esquema	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina	12 semanas ± ribavirina	12 semanas + ribavirina	24 semanas ± ribavirina (500mg)*

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

Versão Não Diagramada

Genótipo 3

Esquema	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina	12 semanas ± ribavirina	24 semanas + ribavirina	24 semanas ± ribavirina (500mg)*
Sofosbuvir + alfapeguinterferona[¥] + ribavirina	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado***

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

[¥]Esquema recomendado apenas a pacientes tolerantes a alfapeguinterferona.

***Esquema não indicado = Esquema contraindicado.

Genótipo 4

Esquema	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirina	12 semanas ± ribavirina	12 semanas + ribavirina	Esquema não indicado***
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina	12 semanas ± ribavirina	12 semanas + ribavirina	24 semanas ± ribavirina (500mg)**
Elbasvir/grazoprevir	12 semanas*	12 semanas*	Esquema não indicado***
Elbasvir/grazoprevir + ribavirina*	16 semanas	16 semanas	Esquema não indicado***

*Se genótipo 4 com tratamento prévio com PEG-IFN + RBV, **PROLONGAR TRATAMENTO PARA 16 SEMANAS E ADICIONAR RIBAVIRINA.**

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

***Esquema não indicado = Esquema contraindicado.

Genótipos 5 e 6

Esquema	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina	12 semanas ± ribavirina	12 semanas + ribavirina	24 semanas ± ribavirina (500mg)*

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

Versão Não Diagramada

ESQUEMAS DE TRATAMENTO EM PACIENTES EXPERIMENTADOS COM DAA SEGUNDO GENÓTIPO

Genótipo 1

Pacientes experimentados em PEG IFN + RBV + telaprevir e boceprevir (inibidores de protease de primeira geração)

Genótipo 1a ou 1b

Esquema	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina[€]	12 semanas ± ribavirina	12 semanas + ribavirina	24 semanas ± ribavirina (500mg)*
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirina	12 semanas	12 semanas	24 semanas ± ribavirina (500mg)*
Elbasvir/grazoprevir + ribavirina	16 semanas	16 semanas	Esquema não indicado**

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

[€]A adição de RBV, quando possível, é sempre recomendada em pacientes com cirrose e em todos aqueles com menor chance de resposta virológica: falhados a esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade acima de 40 anos, ou a critério da equipe médica. Investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com RBV.

**Esquema não indicado = Esquema contraindicado.

Pacientes experimentados ou já tratados com daclatasvir (inibidores de NS5A) + sofosbuvir (inibidores de NS5B)

Genótipo 1a ou 1b

Esquema	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + simeprevir + ribavirina	[X]24 semanas + ribavirina*	24 semanas + ribavirina*	Esquema não indicado**

[X]Em pacientes com formas não avançadas de doença hepática, recomenda-se aguardar esquemas terapêuticos mais adequados para pacientes com esse tipo de indicação clínica.

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

**Esquema não indicado = Esquema contraindicado.

Versão Não Diagramada

Pacientes experimentados em simeprevir (inibidor de protease de segunda geração) associado a sofosbuvir (inibidor de NS5B)

Genótipo 1a ou 1b

Esquema	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina	[X]24 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina	24 semanas com ribavirina (500mg)*
Sofosbuvir/ledipasvir + ribavirina	[X]24 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina	24 semanas com ribavirina (500mg)*

[X]Em pacientes com formas não avançadas de doença hepática, recomenda-se aguardar esquemas terapêuticos mais adequados para pacientes com esse tipo de indicação clínica.

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

Genótipo 2

Pacientes experimentados em sofosbuvir (inibidor de NS5B) + ribavirina

Esquema	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Nao cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina	24 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina (500mg)*

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

Genótipo 3

Pacientes experimentados em sofosbuvir (inibidor de NS5B) + PEG-IFN + RBV

Esquema	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina	12 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina (500mg)*

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

Versão Não Diagramada

Pacientes experimentados em daclatasvir (inibidor de NS5A) + sofosbuvir (inibidor de NS5B)

Esquema	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
SOF + PEG + RBV	12 semanas	12 semanas	Esquema não recomendado
Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina*	[X]24 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina	24 semanas ± ribavirina (500mg)**

*Essa opção só será indicada para pacientes que fizeram uso prévio de daclatasvir por 12 semanas.

[X]Em pacientes com formas não avançadas de doença hepática, recomenda-se aguardar esquemas terapêuticos mais adequados para pacientes com esse tipo de indicação clínica.

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

Genótipo 4

Pacientes experimentados em daclatasvir (inibidor de NS5A) + sofosbuvir (inibidor de NS5B)

Esquema	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Não cirrótico	**Cirrótico Child-Pugh A**	**Cirrótico Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + simeprevir + ribavirina	[X]24 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina	Esquema não indicado*

[X]Em pacientes com formas não avançadas de doença hepática, recomenda-se aguardar esquemas terapêuticos mais adequados para pacientes com esse tipo de indicação clínica.

*Esquema não indicado = Esquema contraindicado.

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, bem como 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 saúde pública no controle da disseminação da infecção por esse vírus na população.

Versão Não Diagramada

Nos casos sintomáticos de hepatite C aguda, sobretudo nos ictéricos, o clareamento viral espontâneo pode ocorrer em 15% a 40% dos casos. A eliminação viral espontânea ocorre mais frequentemente nas primeiras 12 semanas após o início da infecção (Hofer et al. 2003).

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

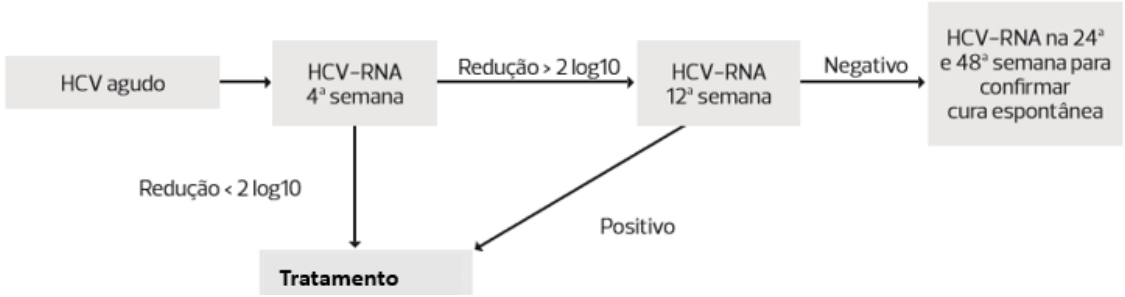
Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos para o tratamento da hepatite C aguda (Poynard et al. 2002). Independentemente do esquema utilizado, verificam-se elevadas taxas de RVS (AASLD/IDSA HCV Guidance Panel 2015; Almeida 2010; European Association for the Study of the Liver 2017; Rockstroh et al. 2016; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).

Critérios para início do tratamento da hepatite C aguda

Pacientes sintomáticos e assintomáticos:

- Realizar o HCV-RNA (CV-HCV) quantitativo no momento da suspeita clínica de infecção aguda pelo HCV;
- Repetir o HCV-RNA (CV-HCV) quantitativo na quarta semana após o primeiro exame:
    a) Caso não ocorra diminuição da HCV-RNA (CV-HCV) de pelo menos 2 log10, deve-se iniciar o tratamento.
    b) Caso a HCV-RNA (CV-HCV) tenha se reduzido em mais de 2 log10, avaliar na 12ª semana antes de indicar o tratamento. Quando a viremia ainda for presente na 12ª semana, deve-se iniciar o tratamento. Quando o HCV-RNA (CV-HCV) for inferior a 12 UI na 12ª semana, o tratamento não estará indicado. Recomenda-se a monitorização da carga viral na 24ª e 48ª semanas de acompanhamento para confirmação da resolução espontânea da infecção.
    c) O tratamento, quando iniciado, deve ser feito seguindo-se as mesmas recomendações terapêuticas de pacientes com hepatite C crônica.

Figura 1 - Fluxograma para a indicação de tratamento da hepatite C aguda



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

MONITORAMENTO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA E DE REINFECÇÃO

A realização do teste para identificação do HCV-RNA (CV-HCV) por método de biologia molecular está indicada para confirmar o diagnóstico de hepatite C crônica imediatamente antes de iniciar o tratamento, e na 12ª ou 24ª semana após o término do tratamento, para avaliar a eficácia terapêutica (AASLD/IDSA HCV Guidance Panel 2015; European Association for the Study of the Liver 2017; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).

A mensuração do HCV-RNA (CV-HCV) 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:

- PVHIV;
- Pessoas sexualmente ativas prestes a iniciar a PrEP;
- Pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas IST;

- Pessoas transexuais;
- Trabalhadores(as) do sexo;
- População privada de liberdade;
- Pessoas em situação de rua.

Nesses casos, é fundamental manter o contínuo acompanhamento e aconselhamento sobre a prevenção de reinfecções, além do monitoramento, pelo menos anual, do HCV-RNA (CV-HCV) (Midgard et al. 2016).

SITUAÇÕES ESPECIAIS

TRATAMENTO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Pacientes com insuficiência renal com taxa de filtração glomerular superior a 30mL/min deverão ser tratados com os mesmos esquemas de pacientes sem doença renal.

Em pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 30mL/min, os seguintes esquemas deverão ser adotados:

Genótipo 1a

Esquema terapêutico	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Sem cirrose	**Com cirrose Child-Pugh A**	**Com cirrose Child-Pugh B ou C**
Elbasvir + grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado
Ombitasvir/veruprevir/ ritonavir e dasabuvir + ribavirina*	12 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina	Esquema não indicado

*A adição de RBV, quando necessária, deve ser feita com extrema cautela, iniciando-se com 250mg/semana até dose-alvo de 250mg 3x/semana.

Versão Não Diagramada

Genótipo 1b

Esquema terapêutico	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Sem cirrose	**Com cirrose Child-Pugh A**	**Com cirrose Child-Pugh B ou C**
Elbasvir + grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado**
Ombitasvir/veruprevir/ ritonavir e dasabuvir + ribavirina*	12 semanas	12 semanas + ribavirina	Esquema não indicado**

* A adição de RBV, quando necessária, deve ser feita com extrema cautela, iniciando-se com 250mg/semana até a dose alvo de 250mg 3x/semana.
**Esquema não indicado = Esquema contraindicado.

Genótipo 4

Esquema	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Sem cirrose	**Com cirrose Child-Pugh A**	**Com cirrose Child-Pugh B ou C**
Elbasvir + grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado

As pessoas que apresentam doença renal crônica devem ser tratadas, se possível, com esquema terapêutico sem alfapeguinterferona e, também se possível, sem RBV. Além disso, deve ser realizada a monitorização periódica da função renal durante todo o período do tratamento (European Association for the Study of the Liver 2017).

Em pacientes com disfunção renal leve a moderada (depuração de creatinina superior a 30mL/min), não há contraindicação para o uso de DAA, nem é necessário o ajuste da dose dos medicamentos indicados (AASLD/IDSA HCV Guidance Panel 2015; American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America 2016).

Em pacientes em diálise e potenciais receptores de transplante de rim, o emprego de SOF deve ser aplicado com cautela e de forma individualizada, considerando-se os riscos e benefícios potenciais da terapia antiviral (European Association for the Study of the Liver 2017), uma vez que não há recomendação para o seu uso em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30mL/min (Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda 2017).

Versão Não Diagramada

Em 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 recomendados os mesmos regimes terapêuticos dos indivíduos com função renal preservada (AASLD/IDSA HCV Guidance Panel 2015; American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America 2016).

Nos pacientes com genótipos 2, 3, 5 e 6 e depuração de creatinina inferior a 30mL/min, esquemas contendo SOF poderão ser utilizados com cautela e de forma individualizada, considerando-se riscos e benefícios potenciais da terapia antiviral com o medicamento. Além disso, a monitorização periódica da função renal deverá ser realizada durante todo o tratamento (European Association for the Study of the Liver 2017).

TRATAMENTO DA HEPATITE C NA COINFECÇÃO HCV-HIV NA IDADE ADULTA

O tratamento da hepatite C crônica está indicado a todos os adultos (≥ 18 anos) coinfectados pelo HIV, INDEPENDENTEMENTE do estadiamento de fibrose hepática ou da contagem de células LT CD4+.

Para os pacientes cujo diagnóstico de ambas as infecções ocorre concomitantemente, é aconselhável iniciar, primeiramente, o tratamento para o HIV e atingir a supressão virológica antes de iniciar o tratamento para o HCV – especialmente em pacientes com imunossupressão grave (contagem de LT-CD4+ <200 células/mm^3). Para os demais, o tratamento da hepatite C, antes da introdução da TARV, poderá ser considerado em casos excepcionais e por indicação do médico assistente.

As indicações terapêuticas para as pessoas que apresentam coinfecção HCV-HIV são as mesmas preconizadas para pacientes não coinfectados HCV-HIV.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C em pacientes coinfectados HCV-HIV devem ser compatíveis com a TARV, a fim de evitar interações medicamentosas indesejáveis com os DAA.

Versão Não Diagramada

Dessa forma, recomenda-se SEMPRE avaliar as possíveis interações medicamentosas, sobretudo para os pacientes já em uso de TARV.

As principais interações observadas entre os medicamentos para o tratamento da hepatite C e a TARV estão detalhadas no Anexo B.

Eventualmente, serão necessários ajustes posológicos ou substituições medicamentosas a fim de se evitarem essas interações indesejáveis.

Nesse sentido, sempre que necessário, em caso de prováveis interações medicamentosas, contraindicações ou intolerância, respeitando-se o histórico de uso de TARV e genotipagens prévias, deve ser avaliada e considerada a substituição de medicamentos contra o HIV por esquemas contendo dolutegravir (DTG). Caso se faça alguma substituição no esquema da TARV, não é obrigatório o retorno ao esquema anterior ao tratamento para HCV após a conclusão deste.

Nos casos em que essa substituição ocorra e que, por indicação médica, haja necessidade de retorno ao esquema de TARV anterior, esse retorno não deve ocorrer antes de 2 semanas após a suspensão do tratamento da hepatite C. A extensão do uso do esquema modificado de TARV é necessária devido à meia-vida prolongada de alguns DAA e ao potencial risco de interações medicamentosas caso a TARV seja substituída muito precocemente (Department of Health and Human Services 2017).

Em pacientes com presença de HBsAg, antes do início do uso dos DAA, é necessária a utilização de medicação antiviral ativa para o vírus da hepatite B (3TC e TDF) na composição da TARV, no sentido de evitar a reativação da hepatite B devida ao tratamento da hepatite C (Bersoff-Matcha et al. 2017; Wang et al. 2017).

Para maiores informações sobre uso de TARV em coinfecção HIV-HCV, consultar o PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, em http://www.aids.gov.br/pcdt

A utilização de RBV e zidovudina (AZT) deve ser contraindicada no sentido de prevenir o surgimento de anemia.

Versão Não Diagramada

OUTRAS SITUAÇÕES ESPECIAIS

TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES ADULTOS COM CIRROSE DESCOMPENSADA

- Pacientes adultos (≥18 anos) com cirrose descompensada e indicação de transplante hepático com MELD score <20 devem receber terapia específica para hepatite C com DAA antes da realização do transplante hepático, caso não haja nenhuma urgência específica para a realização do transplante hepático antes desse tratamento[3] (Terrault et al. 2017; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).
- Pacientes adultos com cirrose descompensada e indicação de transplante hepático com MELD score ≥ 20 devem ser submetidos a transplante hepático antes de receber terapia específica para hepatite C com DAA. Caso o tempo de espera em lista estimado seja superior a 6 meses, a indicação do tratamento medicamentoso poderá ser discutida individualmente (Terrault et al. 2017; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).
- Em função da complexidade dos casos e da necessidade de monitoração contínua dos pacientes com cirrose descompensada, esses pacientes deverão ser atendidos e tratados exclusivamente em centros de referência.
- O tratamento da hepatite C não está recomendado para pacientes cuja expectativa de vida, devido à hepatopatia e outras comorbidades, for inferior a 12 meses (The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).

TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES ADULTOS TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

- De forma geral, os dados em literatura relativos à eficácia e segurança de DAA em pacientes transplantados adultos (≥18 anos) se restringem a transplantados de fígado, transplantados de rim ou transplantados de medula óssea (Terrault et al. 2017; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).

[3] O cálculo do MELD score poderá variar ao longo do tempo em função das condições clínicas do paciente e deverá ser continuamente recalculado. Devem, também, ser levados em consideração variações regionais em relação ao tempo de espera para a realização do transplante hepático, em diferentes localidades brasileiras.

Versão Não Diagramada

- São escassos os dados relativos a tratamento de hepatite C em pacientes submetidos a outros tipos de transplante (Terrault et al. 2017).
- A decisão sobre a possibilidade do tratamento da hepatite C nessas condições deve ser feita de forma individualizada e por orientação de médicos experientes no manejo de pacientes transplantados e no manejo de pacientes com hepatite C (Terrault et al. 2017).
- Especial atenção deve ser dada a potenciais eventos adversos e interações medicamentosas.

Os esquemas mais indicados para pacientes transplantados de órgãos sólidos são:

Genótipo 1

Esquema	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Não cirrótico	**Child-Pugh A**	**Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir/ledipasvir	12 semanas	24 semanas	24 semanas
Sofosbuvir + daclatasvir ± dose baixa RBV, se tolerado	12 semanas	12 semanas + RBV, se tolerado	24 semanas
Ombitasvir/veruprevir/ ritonavir e dasabuvir + ribavirina*	12 semanas + ribavirina	24 semanas + ribavirina	Esquema não indicado

* A adição de RBV, quando necessária, deve ser feita com extrema cautela.

Genótipos 2, 5 e 6

Esquema	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Não cirrótico	**Child-Pugh A**	**Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + daclatasvir + dose baixa RBV, se tolerado*	12 semanas	12 semanas + RBV, se tolerado	24 semanas

*A dose inicial de RBV deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar 11mg/kg/dia.

Genótipo 3

Esquema	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Não cirrótico	**Child-Pugh A**	**Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir + daclatasvir + dose baixa RBV, se tolerado*	12 semanas	24 semanas + RBV, se tolerado	24 semanas

*A dose inicial de RBV deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar 11mg/kg/dia.

Versão Não Diagramada

Genótipo 4

Esquema	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento	Tempo de tratamento
	Não cirrótico	**Child-Pugh A**	**Child-Pugh B ou C**
Sofosbuvir/ledipasvir	12 semanas	12 semanas	24 semanas
Sofosbuvir + daclatasvir + dose baixa RBV, se tolerado*	12 semanas	12 semanas	24 semanas

*A dose inicial de RBV deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar 11mg/kg/dia.

TRATAMENTO DA HEPATICE C EM PACIENTES ADULTOS TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA (TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS)

O tratamento da hepatite C em pacientes adultos (≥18 anos) transplantados de medula óssea poderá ser realizado quando indicado (Belga and Doucette 2016; Kyvernitakis et al. 2016).

Esse tratamento poderá ser realizado após avaliação individualizada de cada caso e com orientação de médicos experientes no manejo de pacientes transplantados e experientes no manejo da hepatite C.

De forma geral, as mesmas indicações terapêuticas consideradas para pacientes transplantados de órgãos sólidos deverão ser seguidas quando da indicação do tratamento da hepatite C em pacientes transplantados de medula óssea.

Especial atenção deve ser dada a potenciais eventos adversos e interações medicamentosas.

TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES ONCOLÓGICOS ADULTOS

Dados relativos à efetividade e segurança da terapia da hepatite C com DAA em pacientes oncológicos adultos (≥18 anos) têm se limitado a dados relativos a pacientes com carcinoma hepatocelular e pacientes com doenças hematológicas (The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017; Torres et al. 2017). Outros grupos de pacientes têm sido pouco avaliados na literatura.

Versão Não Diagramada

No entanto, de forma geral, o tratamento da infecção pelo HCV não está contraindicado em pacientes com diagnóstico simultâneo de outras doenças oncológicas, exceto nos seguintes casos (Torres et al. 2017):

- Em pacientes que apresentem contraindicação específica ao uso dos medicamentos indicados para o tratamento da hepatite C, devido a intolerância ou possíveis interações medicamentosas ou outras situações similares;
- Em pacientes gestantes;
- Em pacientes oncológicos com cirrose Child-Pugh B ou C;
- Em pacientes cuja expectativa de vida seja inferior a 12 meses.

Recomenda-se que o melhor esquema terapêutico para ambas as situações seja uma decisão tomada em conjunto entre hepatologistas/infectologistas e oncologistas experientes no tratamento e monitoramento dessas condições específicas (Torres et al. 2017; Torres and McDonald 2016).

A decisão sobre o melhor esquema terapêutico a ser utilizado, assim como a escolha do melhor momento de introdução dessas terapias deve ser tomada de forma individual e deve levar em consideração a possibilidade de possíveis interações medicamentosas e a gravidade clínica dos pacientes (Torres and McDonald 2016).

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, and 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 and Yeung 2002) a 36% (Hunt, Carson, and Sharara 1997). Em mulheres monoinfectadas pelo HCV com anti-HCV reagente e HCV-RNA (CV-HCV)

Versão Não Diagramada

indetectável, a taxa de transmissão é menor que 1%. Essa taxa aumenta para cerca de 4% a 6% em mulheres com HCV-RNA (CV-HCV) detectável. Por sua vez, níveis de HCV-RNA (CV-HCV) superiores a 10^6 UI/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 and Savasi 2009). 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). Portanto, é recomendada a realização da sorologia em gestantes com fatores de risco para infecção por HCV, como:

- Infecção pelo HIV;
- Uso de drogas ilícitas;
- Antecedentes de transfusão ou transplante antes de 1993;
- Mulheres submetidas a hemodiálise;
- Mulheres com elevação de aminotransferases sem outra causa clínica evidente e profissionais de saúde com história de acidente com material biológico (Terrault, 2016).

Esses fatores de risco devem ser abordados em um ambiente livre de julgamento e de forma contínua durante todo o cuidado à gestante, pois há estudos que demonstraram que as gestantes se sentem desconfortáveis em relatar comportamentos de risco pregressos ou atuais, como tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas durante a gestação (Garg, 2015; Chasnoff, 1990).

Há evidências de que mulheres com HCV estão sob risco de piores desfechos maternos e neonatais, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento, hemorragia pré-parto e parto pré-termo (Connel, 2011; Reddick, 2011; Safi r, 2010; Pergam, 2008; Huang Q-T, 2015). A sindrome da colestase intra-hepática é mais comum em gestantes com hepatite C, alcançando taxas de 20% (Paternoster, 2002; Locatelli, 1999; Berkley, 2008; Wijarnpreencha, 2017). Ao mesmo tempo, diversos estudos demonstraram uma queda dos níveis de transaminases durante o segundo e terceiro trimestres, mediada por fatores imunológicos característicos da gestação (Gervais, 2000; Conte, 2000).

A principal vantagem de conhecer o quadro clínico e laboratorial da mulher quanto à hepatite C na gestação é a possibilidade de referenciar aquelas que forem portadoras da infecção pelo HCV para serviços especializados e tratá-las após o término da gestação. Além disso, é possível realizar o acompanhamento das crianças expostas à transmissão vertical do HCV (Aebi-Popp, 2016).

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

A gravidez deverá ser evitada durante todo o tratamento antiviral e até os seis meses seguintes ao seu término. Se for confirmada a gestação durante o tratamento da hepatite C, este deverá ser suspenso (BRASIL, 2017b). 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, disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv.

HEPATITE C NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Prevalência da hepatite C em crianças

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

Versão Não Diagramada

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.

História natural da doença 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 rara em crianças em idade escolar (Bortolotti et al. 2008; Iorio et al. 2005; Jara et al. 2003; Yeung et al. 2007).

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

Objetivos do tratamento

Considerando-se a escassez de fatores preditivos de progressão da doença na infância, justifica-se tratar as crianças com mínima atividade inflamatória, em virtude da possibilidade real de se eliminar o vírus. Os principais objetivos do tratamento do HCV na infância são:

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

Versão Não Diagramada

Indicação de tratamento

O tratamento de crianças com idade entre 3 e 11 anos deverá ser avaliado individualmente, considerando:

- Alterações de enzimas hepáticas (AST e ALT >1,5 vezes o valor normal);
- Genótipo;
- Gravidade do caso (quadro clínico);
- Existência de comorbidades;
- Efeitos adversos;

Não se recomenda realizar biópsia na infância, exceto em casos sintomáticos, a critério clínico.

O esquema terapêutico indicado é:

- Alfapeguinterferona 2a (180µg/1,73 m^2), por via subcutânea, uma vez por semana;
- Ribavirina (15mg/kg/dia).

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, 3 e 4.

TRATAMENTO DE PACIENTES COM IDADE ≥12 ANOS OU COM PESO ≥35 KG

Genótipos 1a/1b

Esquema	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Sem cirrose	**Com cirrose Child-Pugh A**
Sofosbuvir (400mg/dia) ledispavir (90mg/dia)	12 semanas	24 semanas

Genótipos 2, 3, 4 ,5, 6

Esquema	**Tempo de tratamento**	**Tempo de tratamento**
	Sem cirrose	**Com cirrose Child-Pugh A**
Sofosbuvir (400 mg/dia) e ribavirina (15 mg/kg/dia)	24 semanas	24 semanas

Fontes: Balistreri et al. 2017; Dezsofi et al. 2015; El-Sayed, Hassany, and Asem 2017; Huysentruyt et al. 2017; Indolfi et al. 2017; Murray et al. 2017; Psaros-Einberg and Fischler 2017; Wirth et al. 2017; Younossi 2016.

Versão Não Diagramada

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 obtenção da RVS, ou seja, a ausência de HCV-RNA (CV-HCV) 12 ou 24 semanas após o término do tratamento.

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; 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 (Quesnel-Vallieres et al. 2008; Rosso et al. 2010).

Versão Não Diagramada

COINFECÇÃO HCV-HVB NA IDADE ADULTA

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

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

Pacientes com HBV-DNA (CV-HBV) indetectável ou baixo (<2.000 UI/mL) deverão ser monitorados durante e após o tratamento. A introdução da terapia antiviral deverá ser considerada se houver elevação dos níveis de HBV-DNA (CV-HBV) (The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017). Recomenda-se, sempre que possível, que essa situação seja discutida em serviços de referência para tratamento da hepatite B.

COINFECÇÃO HCV-HBV NA INFÂNCIA

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

Não existem estudos randomizados e controlados em crianças coinfectadas (HBV ou HIV), com comorbidades (pacientes renais crônicos, transplante de órgãos sólidos não hepáticos, antes e após transplante de fígado, hemoglobinopatias). Esses casos deverão ser encaminhados para seguimento clínico em centros especializados com experiência no tratamento de crianças.

Versão Não Diagramada

Para maiores informações sobre hepatite B, consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções, disponível em http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfeccoes

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.

Evento adverso grave é qualquer ocorrência médica indesejável que resulte em:

- Morte;
- Ameaça à vida;
- Hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização pré-existente;
- Incapacidade persistente ou significativa;
- Anomalia congênita e malformação ao nascimento;
- Efeitos clinicamente importantes.

O tratamento com alfapeguinterferona e RBV 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 HCV Guidance Panel 2015; European Association for the Study of the Liver 2016; The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017).

Os novos medicamentos de ação direta, de forma geral, cursam com menor número de eventos adversos.

Versão Não Diagramada

Todos os medicamentos utilizados no tratamento da hepatite C podem, portanto, ocasionar o surgimento de eventos adversos. Dessa forma, é obrigatório o acompanhamento rigoroso de todos os pacientes em tratamento, para monitorar o surgimento desses eventos.

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

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

MANEJO DA NEUTROPENIA/PLAQUETOPENIA EM PACIENTES EM USO DE ALFAPEGUINTERFERONA

Manejo da plaquetopenia em pacientes em uso de alfapeguinterferona

PACIENTES CANDIDATOS A USO DE FILGRASTIMA

Indicação: pacientes com neutropenia severa Neutrófilos <500/mm³ ou <750/mm³ (cirróticos, transplantados ou coinfectados pelo HIV).	
Posologia	300mcg, SC, 1-2x/semana.
Tempo de uso	Variável, conforme a necessidade, para manter o paciente com neutrófilos ≥750 células/mm³.
Indicador de resposta	Elevação de neutrófilos para valores ≥750 células/mm³.

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

Versão Não Diagramada

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, and Vyas 2008). O estabelecimento de vínculo entre a equipe de saúde e o usuário é fundamental para a adesão e é influenciado pela linguagem, a atitude do profissional de saúde e o tempo da consulta, entre outros fatores (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais 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.

• A orientação aos 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.

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;

Versão Não Diagramada

• Oferecer alternativas diversificadas de atendimento, flexibilidade de horário e cuidado multidisciplinar;
• Estabelecer fluxo diferenciado para pessoas com maiores dificuldades;
• Ofertar esquemas personalizados da administração dos medicamentos, adaptados à rotina e aos hábitos de vida de cada pessoa.

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

Precauções gerais

- Pacientes com cirrose hepática devem ser frequentemente monitorados em relação à função hepática, principalmente aqueles em uso de medicamentos inibidores de protease;
- Os pacientes devem realizar hemograma, teste de creatinina (ou *clearance* de creatinina estimado) e exame de função hepática ao início de tratamento e, sempre que clinicamente indicado, devem repetir esses exames durante o tratamento.

Precauções em esquemas terapêuticos com RBV

De acordo com Chopra e Pockros (2017):

- Deve-se realizar hemograma e teste de creatinina nas semanas 4, 8, e 12 para avaliar anemia, ou com maior frequência, caso necessário;
- Nos casos de surgimento de anemia, a dose de RBV 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 RBV pode ser reduzida para 500 ou 750mg 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;

Versão Não Diagramada

- Em cardiopatas, a dose de RBV deve ser reduzida para 500mg, 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.

Critérios para uso de eritropoietina recombinante

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

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

(The American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America 2017)

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

Versão Não Diagramada

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.

LINHA DE CUIDADO

Todos os recursos disponíveis nas redes de atenção à saúde precisam estar integrados por fluxos capazes de garantir o acesso seguro às tecnologias necessárias à assistência. Assim, com base na elaboração da linha de cuidado, torna-se possível o início da atenção ao usuário na rede básica ou em qualquer outra porta de entrada no sistema, para os diversos níveis assistenciais. Nesse sentido, pode-se dizer que a linha do cuidado é decorrente de um grande pacto realizado entre todos atores envolvidos no controle de serviços e de recursos assistenciais (Franco; Junior, 2004). A seguir listam-se pontos a serem considerados na elaboração e implantação da linha de cuidado:

- **Prevenção:** fortalecer atividades que possibilitem a identificação dos indivíduos com HCV, por meio de campanhas e testes rápidos para população acima de 40 anos e populações prioritárias. Esse tema necessita ser discutido em todos os serviços de saúde, no intuito de instrumentalizar os profissionais de saúde.
- **Diagnóstico:** disponibilizar o teste rápido na atenção básica de saúde, com foco em contextos estratégicos, como saúde do idoso, saúde do homem e da mulher (acima de 40 anos), incluindo pacientes diabéticos e cardiovasculares. A orientação é de que o TR possa ser realizado por um profissional de saúde e que o(a) enfermeiro(a) solicite a carga viral para todos os casos reagentes. Após a confirmação do diagnóstico, a notificação no Sinan deve ser realizada antes do encaminhamento do paciente ao serviço especializado.
- **Vinculação ao serviço:** o acompanhamento do paciente HCV será realizado em serviço especializado e/ou em local articulado com a atenção básica.

Versão Não Diagramada

- **Tratamento/RVS:** o tratamento será realizado no serviço especializado. Para análise da RVS, o médico solicitará a RNA-HCV (CV-HCV) no período entre 12 e 24 semanas após o termino do tratamento.
- **Acompanhamento**: Após o tratamento e com o resultado de RVS, o usuário continuará em acompanhamento no serviço especializado, devendo realizar ultrassonografia e alfa feto proteína a cada 6 meses. O rastreamento em F0-F2 não é recomendado, mas o hepatocarcinoma pode ocorrer mesmo em pacientes sem cirrose. É importante informar aos pacientes que atingirem a RVS que eles poderão ser infectados novamente, uma vez que a infecção pelo HCV não fornece imunidade; dessa forma, a prevenção deverá ser um processo permanente, conforme fluxograma do Anexo D.

Versão Não Diagramada

REFERÊNCIAS

AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. 2015. "Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus." *Hepatology* 62(3): 932–54.

Almeida, Paulo Roberto Lerias de. 2010. "Acute Hepatitis C Treatment." *Annals of Hepatology* 9(Supplem1): 107–111.

Alter, M J. 2007. "Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection." *World J Gastroenterol* 13(17): 2436–41. www.wjgnet.com (June 27, 2017).

Anand, Bhupinderjit Singh et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: result of a national multicenter study. Gastroenterology, v. 130, n. 6, Mai. 2006. p. 1607-1616.

American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. 2016. "Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C." *AASLD*: 1–234. http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_July_2016_b.pdf.

Arshad, M., S. S. El-Kamary, and Ravi Jhaveri. 2011. "Hepatitis C Virus Infection during Pregnancy and the Newborn Period - Are They Opportunities for Treatment?" *Journal of Viral Hepatitis* 18(4): 229–36.

Balistreri, William F et al. 2017. "The Safety and Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir in Adolescents 12-17 Years Old with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection." *Hepatology* 66(2): 371–78.

Bateson, M C, D Hopwood, H L Duguid, and I A Bouchier. 1980. "A Comparative Trial of Liver Biopsy Needles." *Journal of Clinical Pathology* 33(2): 131–33. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1146006&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.

Bedossa, Pierre, and Thierry Poynard. 1996. "An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group." *Hepatology* 24: 289–93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690394.

Behrens, George, and Hector Ferral. 2012. "Transjugular Liver Biopsy." *Semin Intervent Radiol 2* 29: 111–17.

Belga, Sara, and Karen Elizabeth Doucette. 2016. "Hepatitis C in Non-Hepatic Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: A New Horizon." *World Journal of Gastroenterology* 22(4): 1650–63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721996/.

Benova, Lenka, Yousra A. Mohamoud, Clara Calvert, and Laith J. Abu-Raddad. 2014. "Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical Infectious Diseases* 59(6): 765–73.

Bersoff-Matcha, Susan J et al. 2017. "Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System." *Annals of Internal Medicine* 166(11): 792–98.

Bortolotti, Flavia et al. 2008. "Long-Term Course of Chronic Hepatitis C in Children: From Viral Clearance to End-Stage Liver Disease." *Gastroenterology* 134(7): 1900–1907.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. 2010. *Protocolo de Assistência Farmacêutica Em DST / HIV / Aids. Recomendações Do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica*.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e

Versão Não Diagramada

Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. *Prevenção combinada do HIV*: Bases conceituais para profissionais, trabalhadores(as) e gestores(as) de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

Brasil. 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 a prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais.* Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

Le Campion, Armelle, Ariane Larouche, Sébastien Fauteux-Daniel, and Hugo Soudeyns. 2012. "Pathogenesis of Hepatitis C during Pregnancy and Childhood." *Viruses* 4(12): 3531–50.

Campiotto, S P J, F J Carrilho, S F Da Silva LC, and V Spinelli. 2005. "Geographic Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Brazil." *Brazilian Journal of Medicine and Biology Research* 38. http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005000100007.

Castera, Laurent et al. 2005. "Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI, and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C." *Gastroenterology* 128(2): 343–50.

Cavalcanti, Beatriz Souza Garofalo; Cordeiro, Luciana; Soares, Cassia Baldini. Políticas públicas estatais de saúde na área de drogas: o caso do Programa De Braços Abertos. Revista Sociologia em Rede, v. 5, n. 5, 2015. p. 2015.

Center for Disease Analysis. 2017. *Strategies to Manage the Future HCV Disease Burden in Brazil*.

Centers for Disease Control and Prevention. 2015. "Testing Recommendations for Hepatitis C Virus Infection." *Viral Hepatitis*. https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm (January 13, 2018).

Child, CG, and JG Turcotte. 1964. "Surgery and Portal Hypertension." *Major Probl Clin Surg* 1: 1–85.

Chopra, Sanjiv, and Paul J Pockros. 2017. "Overview of the Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection." *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection.

Colombo, Massimo et al. 1988. "Ultrasound-Assisted Percutaneous Liver Biopsy: Superiority of the Tru-Cut over the Menghini Needle for Diagnosis of Cirrhosis." *Gastroenterology* 95(2): 487–89. http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0016508588905094.

Conte, D et al. 2000. "Prevalence and Clinical Course of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Rate of HCV Vertical Transmission in a Cohort of 15,250 Pregnant Women." *Hepatology* 31(3): 751–55.

Costa, Zelma B et al. 2009. "Prevalence and Risk Factors for Hepatitis C and HIV-1 Infections among Pregnant Women in Central Brazil." *BMC Infectious Diseases* 9(1): 116. http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-9-116.

Dahari, Harel; Boodram, Basmattee. How to eliminate HCV in people who inject drugs in the USA. The Lancet Infectious Diseases, v. 0, n. 0, Nov. 2017.

Debeck, Kora et al. Interest in low-threshold employment among people who inject drugs: implications for street disorder. International Journal of Drug Policy, v. 22, n. 5, Set. 2011. p. 376-384.

Department of Health and Human Services. 2017. *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV.* http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/ AdultandAdolescentGL.pdf.

Dezsofi, Antal et al. 2015. "Liver Biopsy in Children: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 60(3): 408–20.

Versão Não Diagramada

El-Sayed, M, M Hassany, and N Asem. 2017. “A Pilot Study for Safety and Efficacy of 12 Weeks Sofosbuvir plus Daclatasvir with or without Ribavirin in Egyptian Adolescents with Chronic Hepatitis C Virus Infection.” In *The International Liver Congress. EASL 2017 - European Association for the Study of the Liver*,.

El-Shabrawi, Mortada Hassan, and Naglaa Mohamed Kamal. 2013. “Burden of Pediatric Hepatitis C.” *World J Gastroenterol* 19(44): 7880–88.

Elias, Lucília de Almeida; Bastos, Francisco Inácio. Saúde púbica, redução de danos e a prevenção das infecções de transmissão sexual e sanguínea: revisão dos principais conceitos e sua implementação no Brasil. Ciência e Saúde Coletiva, v. 16, n. 12, Dez. 2011. p. 4721-4730.

Eloiza, Quintela. “BIÓPSIA HEPÁTICA E ESTADIAMENTO.” : 1–64.

England, Kirsty et al. 2009. “HIV and HCV Progression in Parenterally Coinfected Children.” *Current HIV Research* 7(3): 346–53.

European AIDS Clinical Society. 2017. *EACS Guidelines 2017*. eds. Manuel Battegy, Jens D. Lundgren, and Lene Ryom. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf.

European Association for the Study of the Liver. 2015. “EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015.” *Hepatology* 63(1): 199–236.

———. 2017. “EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.” *Journal of Hepatology* 66(1): 153–94. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001.

Farci, P et al. 1996. “Hepatitis C Virus–Associated Fulminant Hepatic Failure.” *New England Journal of Medicine* 335(9): 631–34. http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199608293350904.

Farrell, R J et al. 1999. “Guided versus Blind Liver Biopsy for Chronic Hepatitis C: Clinical Benefits and Costs.” *Journal of Hepatology* 30(4): 580–87.

Fauteux-Daniel, Sebastien et al. 2017. “Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Variable Transmission Bottleneck and Evidence of Midgestation In Utero Infection.” *Journal of Virology* 91(23).

Fiore, Simona, and Valeria Savasi. 2009. “Treatment of Viral Hepatitis in Pregnancy.” *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 10(17): 2801–9. http://dx.doi.org/10.1517/14656560903304071.

Floreani, A et al. 1996. “Hepatitis C Virus Infection in Pregnancy.” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 103(4): 325–29.

Fontana, Robert; Kronfol, Ziad. The patient’s perspective in hepatitis C. Hepatology, v. 39, n, 4, Abr. 2004. p. 903-905.

Friedrich-Rust, M et al. 2012. “Performance of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for the Staging of Liver Fibrosis: A Pooled Meta-Analysis.” *Journal of Viral Hepatitis* 19(2): e212-9.

Garazzino, Silvia et al. 2014. “Natural History of Vertically Acquired HCV Infection and Associated Autoimmune Phenomena.” *European Journal of Pediatrics* 173(8): 1025–31.

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. 2017. *SOVALDI (Sofosbuvir)*.

Grebely, Jason, Gail V Matthews, and Gregory J Dore. 2011. “Treatment of Acute HCV Infection.” *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 8: 265. http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2011.32.

Hadzic, N. 2001. “Hepatitis C in Pregnancy.” *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 84(3): F201–4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721255/.

Versão Não Diagramada

Harris, Magdalena. Living with hepatitis C: the medical encounter. **New Zealand Sociology**, v. 20, n. 1, Jan. 2005. p. 04-19.

Hofer, Harald et al. 2003. “Spontaneous Viral Clearance in Patients with Acute Hepatitis C Can Be Predicted by Repeated Measurements of Serum Viral Load.” *Hepatology* 37(1): 60–64.

Hunt, Christine M., Kelly L. Carson, and Ala I. Sharara. 1997. “HEPATITIS C IN PREGNANCY.” *Obstetrics & Gynecology*: 883–90.

Huysentruyt, Koen et al. 2017. “Sofosbuvir/ledipasvir and Ribavirin Tolerability and Efficacy in Pediatric Liver Transplant Recipients.” *Liver Transplantation* 23(4): 552–53. http://dx.doi.org/10.1002/lt.24692.

Indolfi, Giuseppe et al. 2015. “Hepatitis C in Children Co-Infected With Human Immunodeficiency Virus.” *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 61(4): 393–99. http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2015/10000/Hepatitis_C_in_Children_Co_infected_With_Human.5.aspx.

———. 2017. “Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children. A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.” *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*.

Iorio, R et al. 2005. “Chronic Hepatitis C in Childhood: An 18-Year Experience.” *Clin Infect Dis* 41(10): 1431–37.

Ishak, K et al. 1995. “Histological Grading and Staging of Chronic Hepatitis.” *Journal of Hepatology* 22(6): 696–99.

Jabeen, T et al. 2000. “Pregnancy and Pregnancy Outcome in Hepatitis C Type 1b.” *QJM* 93(9): 597–601.

Jara, Paloma et al. 2003. “Chronic Hepatitis C Virus Infection in Childhood: Clinical Patterns and Evolution in 224 White Children.” *Clin Infect Dis* 36(3): 275–80.

Kyvernitakis, Andreas et al. 2016. “Hepatitis C Virus Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents.” *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 22(4): 717–22.

Lupsor, Monica, Horia Stefanescu, Diana Feier, and Radu Badea. 2012. “Non-Invasive Evaluation of Liver Steatosis, Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Infected Patients Using Unidimensional Transient Elastography (Fibroscan®).” In *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results*, ed. Nobumi Tagaya.

Macias, Juan et al. 2009. “Fast Fibrosis Progression between Repeated Liver Biopsies in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus/hepatitis C Virus.” *Hepatology* 50(4): 1056–63.

Maciel, A. C. et al. 2000. “Experiência Em Pacientes Com Suspeita de Hepatopatia Crônica E Contra-Indicação Para Biópsia Hepática Percutânea Utilizando a Agulha de Ross Modificada.” *Revista da Associação Médica Brasileira* 46(2): 134–42. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.

Messina, Jane P et al. 2015. “Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes.” *Hepatology* 61(1): 77–87.

Midgard, Havard et al. 2016. “HCV Epidemiology in High-Risk Groups and the Risk of Reinfection.” *Journal of Hepatology* 65(1 Suppl): S33-45.

Versão Não Diagramada

Morikawa, Hiroyasu. 2012. “Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis.” In *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results*, ed. Nobumi Tagaya.

Murahovschi, Jayme, Ernesto Teixeira do Nascimento, Keiko Miyasaki Teruya, and Laís Graci do Bueno. 2003. *Cartilha de Amamentação...doando Amor*. Sarvier. (Interaja).

Murray, Karen F. et al. 2017. “Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin for 12 or 24 Weeks Is Safe and Effective in Children 6-11 Years Old with Chronic Hepatitis C Infection.” In *The International Liver Congress. EASL 2017 - European Association for the Study of the Liver*,.

Odze, Robert D., and John R. Goldblum. 2009. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Elsevier Health Sciences.

Omland, Lars Haukali et al. 2010. “Mortality in Patients with Chronic and Cleared Hepatitis C Viral Infection: A Nationwide Cohort Study.” *Journal of Hepatology* 53(1): 36–42.

Papaevangelou, V et al. 1998. “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* 178(4): 1047–52.

Paternoster, D M et al. 2001. “Viral Load in HCV RNA-Positive Pregnant Women.” *Am J Gastroenterol* 96(9): 2751–54. http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04135.x.

Pinto, Clarice Souza et al. 2011. “Infecção Pelo Vírus Da Hepatite C Em Gestantes Em Mato Grosso Do Sul, 2005-2007.” *Revista de Saúde Pública* 45(5): 974–76.

Polis, Chelsea B, Snehal N Shah, Kristine E Johnson, and Amita Gupta. 2007. “Impact of Maternal HIV Coinfection on the Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: A Meta-Analysis.” *Clin Infect Dis.* 44(8): 1123–31.

Polywka, S et al. 1999. “Low Risk of Vertical Transmission of Hepatitis C Virus by Breast Milk.” *Clinical Infectious Diseases* 29(5): 1327–29.

Poynard, T et al. 2002. “Interferon for Acute Hepatitis C.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD000369.

Psaros-Einberg, A, and B Fischler. 2017. “Successful Treatment of Paediatric Hepatitis C with Direct Acting Antivirals in Selected Cases.” In *Proceedings of the ESPGHAN 50th Annual Meeting*,.

Quesnel-Vallieres, Mathieu et al. 2008. “HCV Quasispecies Evolution during Treatment with Interferon Alfa-2b and Ribavirin in Two Children Coinfected with HCV and HIV-1.” *Journal of Clinical Virology* 43(2): 236–40.

Roberts, Eve A, and Latifa Yeung. 2002. “Maternal-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Infection.” *Hepatology* 36(5 Suppl 1): S106-13.

Rockey, Don C. et al. 2009. “Liver Biopsy.” *Hepatology* 49(3): 1017–44.

Rockstroh, Jürgen K. et al. 2016. *Ledipasvir/Sofosbuvir for 6 Weeks in HIV-Infected Patients With Acute HCV Infection*. http://www.croiconference.org/sessions/ledipasvirsofosbuvir-6-weeks-hiv-infected-patients-acute-hcv-infection.

Rosso, Raffaella et al. 2010. “Safety and Efficacy of Pegylated Interferon and Ribavirin in Adolescents with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Acquired Perinatally.” *Journal of Medical Virology* 82(7): 1110–1114.

RSNA. 2015. “This Month in Radiology.” 275(3).

Versão Não Diagramada

Sharma, Suraj A, and Jordan J Feld. 2014. “Acute Hepatitis C: Management in the Rapidly Evolving World of HCV.” *Current Gastroenterology Reports* 16(2): 371.

Shutt, James D, Julia Robathan, and Samir K Vyas. 2008. “Impact of a Clinical Nurse Specialist on the Treatment of Chronic Hepatitis C.” *British Journal of Nursing* 17(9): 572–75.

Smith, Donald B et al. 2014. “Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource.” *Hepatology* 59(1): 318–27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063340/.

Sporea, Ioan, Alina Popescu, and Roxana Sirli. 2008. “Why, Who and How Should Perform Liver Biopsy in Chronic Liver Diseases.” *World Journal of Gastroenterology* 14(21): 3396–3402.

Tajiri, HITOSHI et al. 2001. “Prospective Study of Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus.” *The Pediatric Infectious Disease Journal* 20(1): 10–14.

Terrault, Norah A et al. 2017. “International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates.” *Transplantation* 101(5): 945–55.

The American Association for the Study of Liver Diseases, and Infectious Diseases Society of America. 2017. “HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C.” : 247.

Thiel, HJ et al. 2005. “Flaviviridae.” In *Virus Taxonomy*, eds. CM Fauquer et al. , 979–96.

Torres, Harrys A et al. 2017. “The Oncologic Burden of Hepatitis C Virus Infection: A Clinical Perspective.” *CA: a cancer journal for clinicians* 67(5): 411–31.

Torres, Harrys A, and George B McDonald. 2016. “How I Treat Hepatitis C Virus Infection in Patients with Hematologic Malignancies.” *Blood* 128(11): 1449–57.

Treloar, Carla; Rance, Jake; Backmund, Markus. Understanding barriers to hepatitis C virus care and stigmatization from a social perspective. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 2, Ago. 2013. p. s51-s55.

UNICEF. 1999. “Breastfeeding: Foundation for a Healthy Future.” : 1–16. www.unicef.org/publications/files/pub_brochure_en.pdf.

Vargas-Tank, L et al. 1985. “Tru-Cut and Menghini Needles: Different Yield in the Histological Diagnosis of Liver Disease.” *Liver* 5(3): 178–81.

Vieira-Castro, Andréa Carvalho Maia; Oliveira, Luiz Carlos Marques. Impacto do consumo alcoólico entre pacientes em tratamento da hepatite C. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 54, n. 3, Jul./Set. 2017. p. 232-237.

Wang, Cheng et al. 2017. “Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antiviral Agents.” *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 15(1): 132–36.

Wedemeyer, H. et al. 2014. “Strategies to Manage Hepatitis C Virus (HCV) Disease Burden.” *Journal of Viral Hepatitis* 21: 60–89.

Westbrook, Rachel H, and Geoffrey Dusheiko. 2014. “Natural History of Hepatitis C.” *Journal of Hepatology* 61(1 Suppl): S58-68.

Wirth, Stefan et al. 2017. “Sofosbuvir and Ribavirin in Adolescents 12-17 Years Old with Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection.” *Hepatology* 66(4): 1102–10.

Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Clinics

Versão Não Diagramada

and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2017;41(1):39 - 45

Wong, Grace Lai-Hung. 2013. “Update of Liver Fibrosis and Steatosis with Transient Elastography (Fibroscan).” *Gastroenterology Report* 1(1): 19–26.

World Health Organization. 2016. 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*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227200.

———. 2017. “Hepatitis C.” *Media centre*.

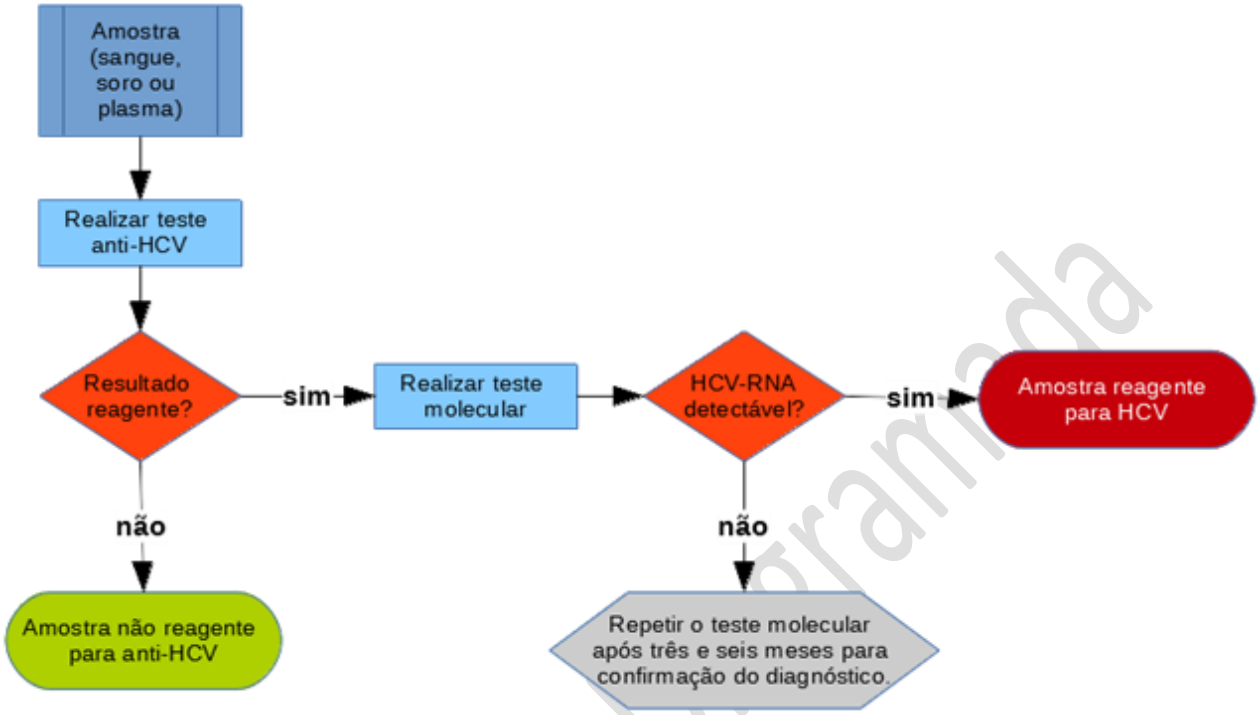
Yeung, L T F, T To, S M King, and E A Roberts. 2007. “Spontaneous Clearance of Childhood Hepatitis C Virus Infection.” *Journal of Viral Hepatitis* 14(11): 797–805. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2007.00873.x.

Younossi, Z. 2016. “High Efficacy and Significant Improvement of Quality of Life (QoL) in Adolescent Patients with Hepatitis C Genotype 1 (GT1) Treated with Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV).” http://liverlearning.aasld.org/aasld/2016/thelivermeeting/143606/zobair.younossi.high.efficacy.and.significant.improvement.of.quality.of.life.html.

Ziol, Marianne et al. 2005. “Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis by Measurement of Stiffness in Patients with Chronic Hepatitis C.” *Hepatology* 41(1): 48–54.

Versão Não Diagramada

Anexo A – Fluxograma de diagnóstico de hepatite C conforme o Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais



Observações que deverão estar presentes no laudo:

- A amostra com resultado não reagente no imunoensaio para detectar o anti-HCV será definida como: "**Amostra não reagente para o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)**". O laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: "**Em caso de suspeita de infecção pelo HCV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra para a realização de um novo teste**".
- A amostra com resultado reagente no imunoensaio para detectar o anti-HCV será definida como: "**Amostra reagente para o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)**". A amostra com carga viral indetectável deverá ser liberada como "**HCV-RNA não detectado na amostra**". O laudo deverá ser emitido com a seguinte ressalva: "**Repetir o teste molecular após três e seis meses para confirmação do diagnóstico.**"
- A amostra com carga viral detectável deverá ser liberada como "**Amostra com HCV-RNA detectável**". O laudo com resultado reagente para o anti-HCV e com carga viral detectável deverá ser liberado com a seguinte ressalva: "**A presença do anti-HCV e do HCV-RNA é indicativa de infecção ativa pelo HCV**".

Versão Não Diagramada

Anexo B – Interações medicamentosas

Interações medicamentosas entre DDA e drogas cardiovasculares

		SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Antiarrítmicos	Amiodarona	●	●	●	■	●	■
Antiarrítmicos	Digoxina	◆	■	■	◆	■	■
Antiarrítmicos	Flecainida	◆	◆	■	◆	◆	■
Antiarrítmicos	Vernakalant	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antiplaquetários/Anticoagulantes	Clopidogrel	◆	◆	■	◆	■	■
Antiplaquetários/Anticoagulantes	Dabigatran	◆	■	■	■	■	■
Antiplaquetários/Anticoagulantes	Ticagrelor	◆	■	●	■	◆	■
Antiplaquetários/Anticoagulantes	Warfarina	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Betabloqueadores	Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Betabloqueadores	Bisoprolol	◆	◆	■	◆	◆	■
Betabloqueadores	Carvedilol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Betabloqueadores	Propranolol	■	■	■	◆	■	■
Bloqueadores dos canais de cálcio	Amlodipina	◆	■	■	■	■	■
Bloqueadores dos canais de cálcio	Diltiazem	◆	■	■	◆	■	■
Bloqueadores dos canais de cálcio	Nifedipina	◆	◆	■	◆	■	■
Anti-hipertensivos e inibidores da ECA	Aliscireno	◆	■	●	◆	■	■
Anti-hipertensivos e inibidores da ECA	Candesartana	◆	◆	■	■	◆	◆
Anti-hipertensivos e inibidores da ECA	Doxazosina	◆	◆	■	◆	◆	■
Anti-hipertensivos e inibidores da ECA	Enalapril	◆	◆	■	◆	◆	◆

Legenda

◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.

■ Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoram

● Essas drogas não devem ser coadministradas.

Interações medicamentosas entre DAA e antilipêmicos

	SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Atorvastatina	◆	■	●	■	■	■
Bezafibrato	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	■	◆	◆	◆
Fenofibrato	◆	■	◆	■	◆	◆
Fluvastatina	◆	■	■	■	■	◆
Gemfibrozil	◆	◆	●	■	◆	◆
Lovastatina	◆	■	●	■	■	■
Pitavastatina	◆	■	■	◆	■	■
Pravastatina	◆	■	■	◆	■	■
Rosuvastatina	◆	●	■	■	■	■
Simvastatina	◆	■	●	■	■	■

Legenda

◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.

■ Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.

● Essas drogas não devem ser coadministradas.

Interações medicamentosas entre DAA e imunossupressores

	SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cyclosporine	◆	◆	■	●	◆	●
Etanercept	◆	◆	◆	■	◆	◆
Everolimus	◆	■	●	■	■	■
Mycophenolate	◆	◆	■	◆	◆	◆
Sirolimus	◆	◆	■	■	◆	■
Tacrolimus	◆	◆	■	■	◆	■

Legenda

◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.

■ Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.

● Essas drogas não devem ser coadministradas.

Interações medicamentosas entre DAA e drogas psicotrópicas

		SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Antidepressivos	Amitriptilina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antidepressivos	Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Duloxetina	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Fluoxetina	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Paroxetima	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Sertralina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antidepressivos	Trazodona	◆	◆	■	◆	◆	■
Antidepressivos	Trimipramina	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antidepressivos	Venlafaxina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antipsicóticos	Amisulpirida	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antipsicóticos	Aripiprazol	◆	◆	■	■	◆	■
Antipsicóticos	Clorpromazina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antipsicóticos	Clozapina	◆	◆	■	◆	◆	■
Antipsicóticos	Flupentixol	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antipsicóticos	Haloperidol	◆	◆	■	◆	◆	■
Antipsicóticos	Olanzapina	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antipsicóticos	Paliperidona	◆	■	■	◆	■	■
Antipsicóticos	Quetiapina	◆	◆	●	■	◆	■
Antipsicóticos	Risperidona	◆	◆	■	◆	◆	■
Antipsicóticos	Zuclopentixol	◆	◆	■	◆	◆	◆

Legenda

◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.

■ Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.

● Essas drogas não devem ser coadministradas.

Versão

Interações Medicamentosas entre DAA e Antirretrovirais

	SIM/SOF	DCV/SOF	3D	LDV/SOF	ELB/GRZ
Atazanavir/Ritonavir	●	■	◆	■	●
Darunavir/Ritonavir	●	◆	●	■	●
Tipranavir/Ritonavir	●	●	●	●	●
Nevirapina	●	●	●	◆	●
Efavirenz	●	■	●	◆	●
Etravirine	●	■	●	◆	●
Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆
Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆
Maraviroque	◆	◆	■	◆	■
Tenofovir disoproxil fumarato	◆	◆	◆	■	◆
Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆
Lamivudina	◆	◆	◆	◆	◆
Zidovudina	◆	◆	◆	◆	◆

Legenda

◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.

■ Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.

● Essas drogas não devem ser coadministradas.

Versão Na

Interações medicamentosas entre DAA e drogas recreativas

	SOF	SOF/LDV	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Anfetamina	◆	◆	▣	◆	◆	◆
Cannabis	◆	◆	▣	◆	◆	▣
Cocaína	◆	◆	▣	◆	◆	▣
Heroína	◆	◆	▣	◆	◆	◆
Diazepam	◆	◆	▣	◆	◆	▣
Ácido gama-hidroxibutírico	◆	◆	▣	◆	◆	▣
Cetamina	◆	◆	▣	◆	◆	▣
Ecstasy	◆	◆	▣	◆	◆	◆
Metanfetamina	◆	◆	▣	◆	◆	◆
Fenciclidina	◆	◆	▣	◆	◆	▣
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆

Legenda

◆ Nenhuma interação medicamentosa significativa é esperada.

▣ Potencial interação medicamentosa: ajuste de dose, horário de administração ou monitoramento adicional.

● Essas drogas não devem ser coadministradas.

Versão Não D

Anexo C – Ficha de investigação de Hepatites Virais

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE INVESTIGAÇÃO **HEPATITES VIRAIS**

N°

Suspeita clínica/bioquímica:
- Sintomático ictérico:
* Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente com ou sem: febre, mal estar, náuseas, vômitos, mialgia, colúria e hipocolia fecal.
* Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente e evoluiu para óbito, sem outro diagnóstico etiológico confirmado.
- Sintomático anictérico:
* Indivíduo sem icterícia, com um ou mais sintomas (febre, mal estar, náusea, vômitos, mialgia) e valor aumentado das aminotransferases.
- Assintomático:
* Indivíduo exposto a uma fonte de infecção bem documentada (hemodiálise, acidente ocupacional, transfusão de sangue ou hemoderivados, procedimentos cirúrgicos/odontológicos/colocação de "piercing"/tatuagem com material contaminado, uso de drogas com compartilhamento de instrumentos).
* Comunicante de caso confirmado de hepatite, independente da forma clínica e evolutiva do caso índice.
* Indivíduo com alteração de aminotransferases igual ou superior a três vezes o valor máximo normal destas enzimas.

Suspeito com marcador sorológico reagente:
- Doador de sangue:
* Indivíduo assintomático doador de sangue, com um ou mais marcadores reagentes de hepatite B e C.
- Indivíduo assintomático com marcador: reagente para hepatite viral A, B, C, D ou E.

Dados Gerais

1 Tipo de Notificação — 2 - Individual

2 Agravo/doença — HEPATITES VIRAIS — Código (CID10) B 19 — 3 Data da Notificação

4 UF — 5 Município de Notificação — Código (IBGE)

6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) — Código — 7 Data dos Primeiros Sintomas

Notificação Individual

8 Nome do Paciente — 9 Data de Nascimento

10 (ou) Idade — 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano — 11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado — 12 Gestante 1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 4- Idade gestacional ignorada 6-Não 8- Não se aplica 9-Ignorado — 13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado

14 Escolaridade
0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1ª grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1ª grau)
3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1ª grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1ª grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau)
6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica

15 Número do Cartão SUS — 16 Nome da mãe

Dados de Residência

17 UF — 18 Município de Residência — Código (IBGE) — 19 Distrito

20 Bairro — 21 Logradouro (rua, avenida,...) — Código

22 Número — 23 Complemento (apto., casa, ...) — 24 Geo campo 1

25 Geo campo 2 — 26 Ponto de Referência — 27 CEP

28 (DDD) Telefone — 29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado — 30 País (se residente fora do Brasil)

Dados Complementares do Caso

Antecedentes Epidemiológicos

31 Data da Investigação — 32 Ocupação

33 Suspeita de: 1 - Hepatite A 2 - Hepatite B/C 3 - Não especificada — 34 Tomou vacina para: 1 - Completa 2 - Incompleta 3 - Não vacinado 9 - Ignorado — Hepatite A — Hepatite B

35 Institucionalizado em
1 - Creche 2 - Escola 3 - Asilo 4 - Empresa 5 - Penitenciária 6 - Hospital/clínica 7 - Outras 8 - Não institucionalizado 9 - Ignorado

36 Agravos associados — 1 -Sim 2- Não 9- Ignorado — HIV/AIDS — Outras DSTs

37 Contato com paciente portador de HBV ou HBC — 1-Sim, há menos de seis meses 2-Sim, há mais de seis meses 3-Não 9-Ignorado — Sexual — Domiciliar (não sexual) — Ocupacional

Hepatites Virais — Sinan NET — SVS 29/09//2006

Antecedentes Epidemiológicos

38 O paciente foi submetido ou exposto a 1 - Sim, há menos de seis meses 2 - Sim, há mais de seis meses 3 - Não 9 - Ignorado

- ☐ Medicamentos Injetáveis
- ☐ Drogas inaláveis ou Crack
- ☐ Drogas injetáveis
- ☐ Água/Alimento contaminado
- ☐ Três ou mais parceiros sexuais
- ☐ Transplante
- ☐ Tatuagem/Piercing
- ☐ Acupuntura
- ☐ Tratamento Cirúrgico
- ☐ Tratamento Dentário
- ☐ Hemodiálise
- ☐ Outras
- ☐ Acidente com Material Biológico
- ☐ Transfusão de sangue /derivados

39 Data do acidente ou transfusão ou transplante

40 Local/ Município da Exposição (para suspeita de Hepatite A - local referenciado no campo 35)
(para suspeita de Hepatite B/C - local de hemodiálise, transfusão de sangue e derivados, transplante, etc.)

UF	Município de exposição	Local de exposição	Fone

41 Dados dos comunicantes

Nome	Idade D-Dias M-Meses A-Anos	Tipo de contato 1-Não sexual/domiciliar 2-Sexual/domiciliar 3-Sexual/não domiciliar 4-Uso de drogas 5-Outro 9-Ignorado	HBsAg 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Anti-HBc total 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Anti-HCV 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Indicado vacina contra Hepatite B 1-Sim 2-Não 3-Indivíduo já imune 9-Ignorado	Indicado Imunoglobulina humana anti hepatite B 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

Dados Laboratoriais

42 Paciente encaminhado de ☐
1- Banco de sangue
2- Centro de Testagem e aconselhamento (CTA)
3- Não se aplica

43 Data da Coleta da Amostra Realizada em Banco de Sangue ou CTA

44 Resultado da Sorologia do Banco de Sangue ou CTA
1-Reagente
2-Não reagente
3-Inconclusivo
4-Não realizado
9-Ignorado
- ☐ HBsAg
- ☐ Anti HBc (Total)
- ☐ Anti-HCV

45 Data da Coleta da Sorologia

46 Resultados Sorológicos/Virológicos
1 - Reagente/Positivo
2 - Não Reagente/Negativo
3 - Inconclusivo
4 - Não Realizado
- ☐ Anti-HAV - IgM
- ☐ HBsAg
- ☐ Anti-HBc IgM
- ☐ Anti -HBc (Total)
- ☐ Anti-HBs
- ☐ HBeAg
- ☐ Anti-HBe
- ☐ Anti -HDV Total
- ☐ Anti -HDV - IgM
- ☐ Anti -HEV - IgM
- ☐ Anti-HCV
- ☐ HCV-RNA

47 Genótipo para HCV ☐
1-Genótipo 1
2-Genótipo 2
3-Genótipo 3
4-Genótipo 4
5-Genótipo 5
6-Genótipo 6
7-Não se aplica
9-Ignorado

Conclusão

48 Classificação final ☐
1 - Confirmação laboratorial
2 - Confirmação clínico-epidemiológica
3 - Descartado
4 - Cicatriz Sorológica
8 - Inconclusivo

49 Forma Clínica ☐
1 - Hepatite Aguda
2 - Hepatite Crônica/Portador assintomático
3 - Hepatite Fulminante
4 - Inconclusivo

50 Classificação Etiológica ☐☐
01- Vírus A
02- Vírus B
03- Vírus C
04- Vírus B e D
05- Vírus E
06- Vírus B e C
07- Vírus A e B
08- Vírus A e C
09- Não se aplica
99- Ignorado

51 Provável Fonte / Mecanismo de Infecção ☐☐
01-Sexual
02-Transfusional
03-Uso de drogas
04-Vertical
05-Acidente de trabalho
06-Hemodiálise
07-Domiciliar
08-Tratamento cirúrgico
09-Tratamento dentário
10-Pessoa/pessoa
11-Alimento/água contaminada
12-Outros _____
99- Ignorado

52 Data do Encerramento

Observações:

Investigador

Município/Unidade de Saúde

Código da Unid. de Saúde

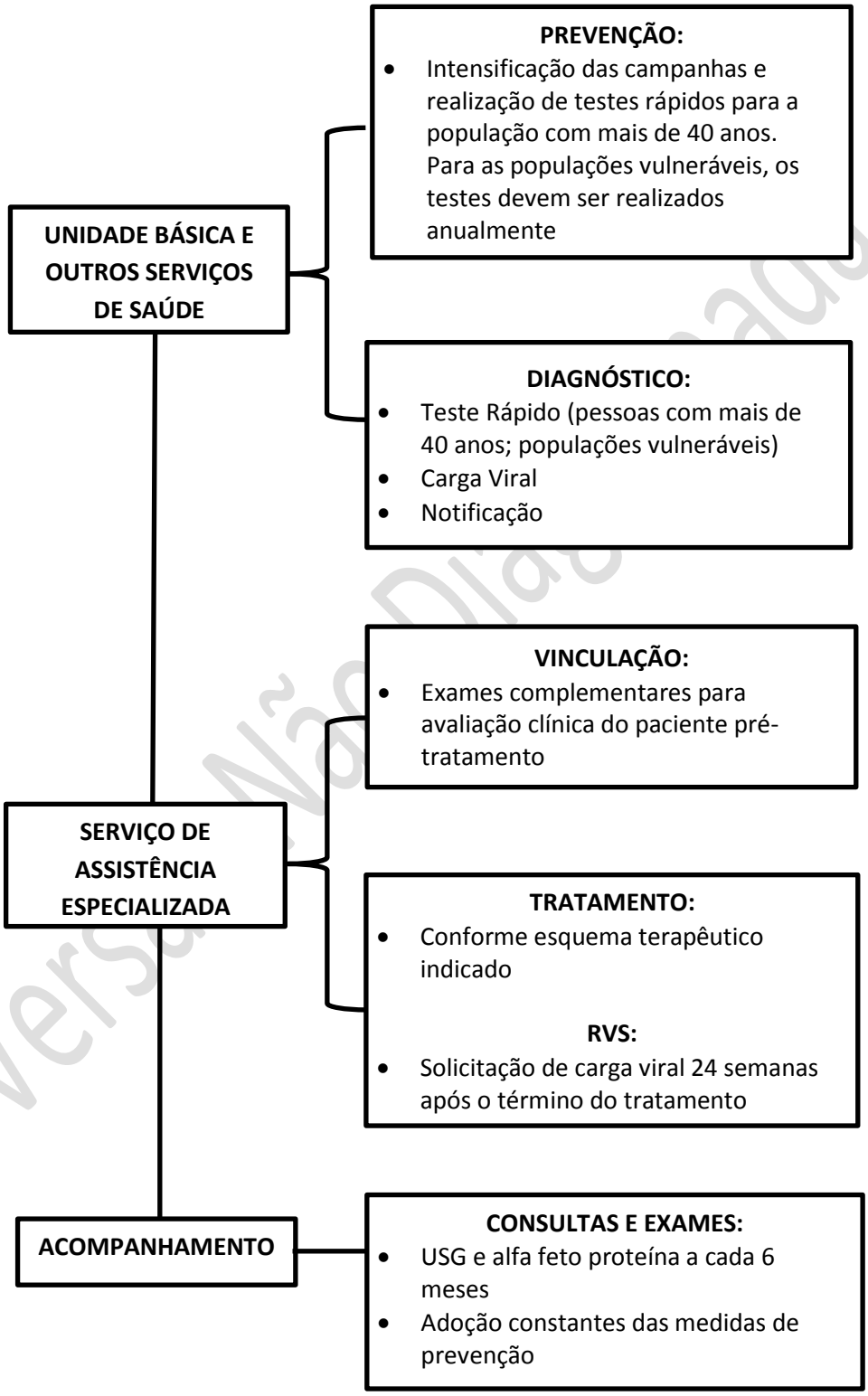
Nome

Função

Assinatura

Anexo D – Fluxograma da linha do cuidado

LINHA DO CUIDADO



Versão Não Diagramada

Anexo E – Fluxo de dispensação

Para a dispensação dos medicamentos para hepatite C, existem alguns requisitos da rede assistencial, bem como fluxos para solicitação e dispensação dos medicamentos. Os pacientes com fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4) terão preferência na dispensação do tratamento medicamentoso.

A rede assistencial dos serviços públicos que poderão iniciar o tratamento com os DAA 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.

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 (CV-HCV), 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;
- Disponibilidade de profissional avaliador e autorizador para a correta execução das etapas do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Versão Não Diagramada

Solicitação e dispensação dos medicamentos

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

Documentos necessários para a solicitação:

- 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 o tratamento da hepatite C aguda (CID-10 B17.1) e da hepatite C crônica (CID-10 B18.2), são necessários os seguintes exames:

- Exame HCV-RNA quantitativo:
    - Hepatite C aguda – até 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição;
    - Hepatite C crônica – nos últimos 12 meses;
- Genotipagem:
    - Hepatite C aguda – até 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição;
    - Hepatite C crônica – em qualquer momento;
- Teste β-HCG para mulheres em idade fértil: realizado até 15 dias antes da solicitação;
- Relatório médico que comprove a indicação de tratamento;

Versão Não Diagramada

- LME (laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamento) preenchido;
- Para as terapias que incluam alfapeguinterferona: hemograma completo, ALT, creatinina sérica, TSH e T4 livre realizados até 3 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 moderada a avançada (para avaliar a duração do tratamento recomendado):

- APRI/FIB4;
- Elastografia hepática em qualquer momento;
- Biópsia hepática em qualquer momento.

Para os casos de coinfecção HCV/HIV:

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

Dispensação e Farmacovigilância

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

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

Versão Não Diagramada

essas informações no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm). A dispensação antecipada desses medicamentos – isto é, a entrega de quantidade superior ao necessário para um mês de tratamento – não é recomendada. Contudo, as unidades devem assegurar que, uma vez iniciado o tratamento, o paciente o receba de forma ininterrupta, podendo-se diminuir o intervalo entre as dispensações para até 21 dias, se necessário, para garantir a administração diária dos medicamentos.

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

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

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

Versão Não Diagramada

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 eles. Se ocorrerem, devem-se notificar os eventos adversos pelo Notivisa, ou para a Vigilância Sanitária estadual ou municipal.

A Anvisa possui um setor específico para receber e avaliar as notificações de reações adversas e de não efetividade terapêutica. Assim, é imprescindível a colaboração de todos para a realização da notificação formal das suspeitas de reação adversa. Para acessar o sistema, é necessário se cadastrar e selecionar a opção "profissional de saúde". Esse cadastro pode ser realizado por meio do endereço a seguir: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm. Após o cadastro, o profissional de saúde deverá entrar na página www.anvisa.gov.br 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 no site da Anvisa).

Versão Não Diagramada

Anexo F – 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

Versão Não Diagramada