

**GUIA DE RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C
DAS SOCIEDADES BRASILEIRAS DE HEPATOLOGIA E INFECTOLOGIA**

2015



Apresentação

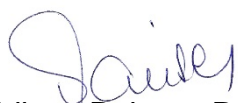
A todos profissionais de saúde, com especial referência aos hepatologistas e infectologistas de todo Brasil, entregamos este Guia de Recomendações para Tratamento da Hepatite C, que é um documento de consenso entre os especialistas dessas duas importantes áreas da atividade médica, mais interessadas e atuantes no cenário das Hepatites Virais.

Verificarão que é um guia conciso e objetivo, com intuito de facilitar a consulta rápida e a tomada de decisão, ante os novos conhecimentos e disponibilidade de medicamentos muito mais efetivos. Importante ressaltar a postura avançada dos técnicos do Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde, que ousaram defender e conquistar, junto com a sociedade civil organizada e as sociedades de especialista, incorporação dessa inovadora estratégia de tratamento, ainda que de forma parcial, nos Sistema Único de Saúde.

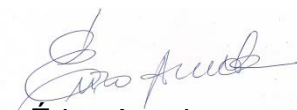
Saibam que esse trabalho é resultado de uma aproximação mais vigorosa e frutífera entre a SBH e a SBI, promovida pelo interesse maior de suas diretorias, em obter maior alcance das ações (campanhas, treinamentos e educação médica continuada) junto aos seus associados, profissionais de saúde e população geral. Vários momentos e vários eventos nos colocaram lado a lado, num convívio fraterno e produtivo, fortalecendo nossos resultados e favorecendo o reconhecimento de nossas sociedades.

Agradecemos a todos os colegas que colaboraram de maneira decisiva, trazendo seus conhecimentos e aceitando o diálogo, que permitiu a execução deste documento.

São Paulo, 22 de dezembro de 2015.



Edison Roberto Parise.
Presidente da SBH.



Érico Arruda.
Presidente da SBI.

Participaram da elaboração deste documento:

Pela SBH

**Carlos Eduardo Brandão,
Cláudio Gusmão Figueiredo Mendes,
Edmundo Pessoa Lopes,
Edna Strauss,
Francisco Dutra Souto,
Giovanni Faria Silva,
Henrique Sergio Moraes Coelho,
Hugo Cheinquer,
Leila Maria Beltrão Pereira,
Maria Lucia Gomes Ferraz,
Mário Guimarães Pessoa,
Mario Reis Alvares-da-Silva
Raymundo Paraná Ferreira Filho**

Pela SBI

Comitê de Hepatites Virais da SBI, composto por:

**João Silva de Mendonça (Coordenador),
Antonio Alci Barone,
Maria Cássia Jacintho Mendes Correa,
Paulo Roberto Abrão Ferreira,
Tânia Queiroz Reuter Motta,
Mario Peribañez Gonzáles,
Evaldo Stanislau Affonso de Araújo,
Fernando José Goes Ruiz,
Fernando Lopes Gonçales Junior,
Thor Oliveira Maia Dantas**

RECOMENDAÇÕES DA SBH E SBI PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C NO BRASIL COM NOVOS DAAs

Grau de recomendação segundo a força de evidência científica:

A – Recomendação baseada em estudos experimentais ou observacionais de consistência; havendo pouca probabilidade de ser modificada por novas evidências

B – Recomendação baseada em estudos experimentais ou observacionais de menor consistência; passível de ser modificada diante de novas evidências

C – Recomendação baseada em relatos de casos e/ou estudos não controlados;

D – Recomendação apoiada em opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivos

Oferecer orientação, adaptada à realidade brasileira, destacando as melhores evidências disponíveis relacionadas a métodos de estadiamento da fibrose hepática e tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C.

Os objetivos do tratamento são: reduzir a progressão da doença, prevenir as complicações da cirrose e reduzir o risco de carcinoma hepatocelular. Além da eficácia terapêutica, deve-se buscar também a segurança no tratamento e qualidade de vida do paciente.

O controle da doença no Brasil deve ser o objetivo maior a ser perseguido e alcançado, mas somente poderá ser atingido quando a maioria dos pacientes estiver diagnosticada e o acesso ao tratamento for universal. Enquanto isso não ocorre, é tarefa das Sociedades Médicas, Instituições Governamentais e Sociedade Civil buscarem formas de tornar esse objetivo em realidade.

Introdução

A hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) acomete cerca de 180 milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se no Brasil que existam atualmente 2 milhões de pacientes infectados e a maioria desconhece esse

diagnóstico. Sem sintomas específicos, a hepatite C evolui de forma arrastada, usualmente silenciosa, durante décadas. Contudo, ao progredir, pode evoluir para o desenvolvimento de cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular, constituindo a causa mais frequente de indicação de transplante hepático no mundo ocidental e também no Brasil.

Os novos medicamentos para tratamento da hepatite C aprovados pela ANVISA foram Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir e o esquema 3D com Veruprevir/Ritonavir, Ombitasvir e Dasabuvir. Com exceção do último, todos os demais estão presentes no PCDT recentemente publicado no Diário Oficial da União.

Recomendações no Estadiamento e Tratamento da Hepatite C

Sempre que possível utilizar métodos não invasivos no estadiamento da doença. A biópsia do fígado na hepatite crônica C fica reservada para casos com suspeita clínica de associação com outra doença hepática, nos casos de discordância entre os resultados de métodos não-invasivos ou na impossibilidade técnica ou clínica do uso de métodos indiretos validados (recomendação A). Entre os métodos indiretos para estadiamento da fibrose dá-se preferência aos métodos mecânicos, particularmente a elastografia transitória pelo FibroScan[®] (recomendação A). Métodos acoplados ao ultrassom como ARFI e elastometria por *shear wave* apresentam sensibilidade semelhante ao FibroScan[®] e podem ser utilizados, mas com menor validação diagnóstica e técnica (Recomendação B).

APRI e FIB4 são escores que facilitam o acesso ao tratamento, mas apresentam menor acurácia que os métodos mecânicos e suas limitações devem ser conhecidas (recomendação B).

Escore comerciais (Fibrotest[®], Fibrometer[®], etc.) apresentam melhor acurácia diagnóstica quando comparados aos não comerciais, mas suas relações de custo-efetividade são questionáveis (Recomendação B).

Para o estadiamento não invasivo mais completo é aconselhado a utilização da associação de métodos indiretos, preferencialmente um método bioquímico com um método mecânico (Recomendação B).

Quem Tratar

Todos os indivíduos com hepatite C devem ser considerados candidatos em potencial ao tratamento antiviral.

A terapia oral *Interferon free* já disponibilizada no Brasil (Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Esquema 3D com ou sem Ribavirina) poderá ser priorizada para os pacientes portadores do vírus da hepatite C, virgens de tratamento ou previamente tratados, com fibrose significativa (Metavir \geq F2) e/ou manifestações extra-hepáticas importantes, com potencial de evolução para lesão em órgão alvo e/ou com impacto na qualidade de vida, que devem ser tratados, independente do grau de fibrose. Pacientes não respondedores parciais ou nulos poderão alcançar maiores chance de resposta virológica sustentada (RVS) com terapia oral livre de Interferon, mesmo na presença de fibrose avançada (Metavir F3/F4).

O tratamento também pode ser priorizado, independentemente do grau de fibrose, nas seguintes situações: coinfectados pelos vírus HIV e HBV, pacientes pré e pós-transplante de órgãos sólidos, e na presença de manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas associadas à hepatite C (Recomendação A). Também devem ter priorização pacientes do gênero feminino em idade fértil que desejem engravidar e pacientes com alto risco de transmissão da doença como hemodialisados, profissionais de saúde, encarcerados, usuários de drogas intra-venosas, homens que fazem sexo com homens, entre outros (Recomendação B)

Acompanhamento do paciente e avaliação virológica da resposta ao tratamento

Pacientes cirróticos com descompensação prévia e indicação de transplante hepático devem ser tratados, preferencialmente, em centros de referência para transplante, em virtude de possíveis complicações da doença, independentemente do tratamento empregado (Recomendação A).

O acompanhamento bioquímico dos pacientes deve ser feito ao final do primeiro mês de tratamento, incluindo avaliação hepática (AST, ALT, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, TAP e albumina), função renal (ureia e

creatinina), hemograma, glicemia de jejum, sódio e potássio. Esse perfil laboratorial mínimo deverá ser adaptado a cada caso e repetido de acordo com as necessidades individuais de cada paciente (Recomendação B).

Apesar de não haver relação entre o período de negatificação da carga viral com a resposta virológica à terapêutica, sugere-se a realização de uma carga viral na quarta semana, como forma de avaliar a adesão do paciente ao tratamento (Recomendação C). A RVS deve ser avaliada na 12^a semana após o final de tratamento (Recomendação B).

Tratamento do Monoinfectado, Genótipo 1 virgem de tratamento ou experimentado, sem complicações

Sofosbuvir associado a Simeprevir ou a Daclatasvir e o esquema Veruprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir (esquema 3D) são recomendados como a primeira linha de tratamento para esses pacientes (Recomendação A).

Pacientes não cirróticos podem ser tratados por 12 semanas com Sofosbuvir + Simeprevir ou Sofosbuvir + Daclatasvir, ambos sem Ribavirina, independente do subtipo do genótipo 1. O esquema 3D, por 12 semanas, também pode ser uma opção nestes casos, sendo usado sem Ribavirina para genótipo 1b e com Ribavirina para genótipo 1a (Recomendação A).

Pacientes cirróticos compensados (Child A), independente do subtipo do genótipo 1, podem ser tratados com Sofosbuvir + Simeprevir, por 12 semanas (com Ribavirina opcional) ou Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina, por 12 semanas. Pacientes com cirrose, quando tratados com Sofosbuvir + Daclatasvir, devem ter seu tratamento prolongado para 24 semanas no caso de serem intolerantes a Ribavirina (Recomendação A).

Na utilização do esquema 3D, deve ser levado em conta o subgenótipo viral e a resposta a tratamentos anteriores. Para cirróticos genótipos 1b, independentemente de serem *naïves* ou não o tratamento será por 12 semanas, sem necessidade de incluir Ribavirina. Cirróticos com genótipo 1a deverão sempre receber Ribavirina e o tempo de tratamento para os pacientes considerados “respondedores nulos” deverá ser obrigatoriamente de 24

semanas, enquanto os não respondedores “recidivantes” ou “respondedores parciais” poderão ser tratados por 12 semanas. Pacientes com cirrose descompensada não devem receber essa medicação (Recomendação A).

Pacientes previamente tratados com inibidores de protease de primeira geração (Boceprevir e Telaprevir) ou com cirrose avançada (Child B ou C) devem ser tratados preferencialmente com associação Sofosbuvir + Daclatasvir por 24 semanas, com Ribavirina (Recomendação B).

Tratamento do paciente VHC genótipo 2

Para pacientes com genótipo 2 virgens de tratamento, com ou sem cirrose, o tratamento recomendado é a associação de Sofosbuvir com Ribavirina durante 12 semanas (Recomendação A).

Para pacientes intolerantes a Ribavirina a associação Sofosbuvir + Daclatasvir pode ser indicada, por 12 semanas (Recomendação B).

Em pacientes experimentados, especialmente os cirróticos, pode-se considerar a extensão do tratamento (Sofosbuvir + Ribavirina) para 16 semanas ou a utilização de Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina, por 12 a 24 semanas (Recomendação B).

Tratamento do paciente VHC genótipo 3

Para pacientes não cirróticos, virgens de tratamento ou experimentados, o tratamento recomendado é a associação de Sofosbuvir com Daclatasvir, durante 12 semanas (Recomendação A).

Pacientes cirróticos, virgens de tratamento ou previamente experimentados, devem ser tratados com esquema com Sofosbuvir + Daclatasvir, com ou sem Ribavirina, durante 24 semanas (Recomendação A).

Na utilização de Sofosbuvir + Daclatasvir, por 12 semanas, é obrigatória a utilização de Ribavirina (Recomendação B).

Sofosbuvir + PegInterferon + Ribavirina por 12 semanas é outra alternativa terapêutica para pacientes tolerantes a Interferon (Recomendação B).

Tratamento do genótipo 4

O tratamento dos pacientes com Genótipo 4 pode ser realizado com a associação de Sofosbuvir + PEG-Interferon + Ribavirina ou Sofosbuvir + Daclatasvir, por 12 semanas (Recomendação A).

Também pode-se utilizar esquema com Sofosbuvir + Simeprevir por 12 semanas (Recomendação B)

Em cirróticos recomenda-se sempre a associação de RBV

Tratamento dos genótipos 5 e 6

O tratamento dos pacientes com genótipos 5 e 6 deve ser realizado com a associação de Sofosbuvir, PEG-Interferon e Ribavirina, por 12 semanas (Recomendação C).

Pacientes intolerantes a Peg-Interferon podem ser tratados com Sofosbuvir e Daclatasvir, por 12 semanas. Nos pacientes com cirrose recomenda-se associar Ribavirina (Recomendação C).

Tratamento em pacientes com Doença Renal Crônica e Transplante Renal

Em portadores de Insuficiência Renal Crônica (IRC) em tratamento conservador e com clearance de creatinina >30ml/min, o esquema recomendado é a associação de Sofosbuvir + Simeprevir ou Sofosbuvir + Daclatasvir, não sendo necessário ajuste de doses. O uso de Ribavirina associado aos esquemas em pacientes cirróticos deve ser feito com cautela (Recomendação C).

Em pacientes com Genótipo 1, sob regime de hemodiálise, o esquema com maior segurança de uso, pelos estudos existentes até o momento, é o esquema 3D - associação Veruprevir-Ritonavir, Dasabuvir e Ombitasvir (Recomendação B).

Por fim, a associação de Sofosbuvir + Simeprevir (em genótipo 1) ou Sofosbuvir + Daclatasvir (em todos os genótipos) deve ser avaliada com cautela em pacientes com doença renal terminal, uma vez que esquemas seguros de diferentes doses de Sofosbuvir ainda não estão estabelecidos para

essa população (Recomendação D).

Em candidatos a transplante renal, o tratamento pode ser feito após o transplante, com os mesmos esquemas adotados para transplantados de fígado, desde que a função renal não indique clearance inferior a 30ml/min. Interações medicamentosas com os imunossuppressores devem ser analisadas com cautela (Recomendação D).

Tratamento da hepatite C crônica em pacientes coinfetados HCV-HIV

O rastreamento da infecção pelo HCV é obrigatório em todos os pacientes portadores do HIV (Recomendação A).

O tratamento da hepatite C crônica em coinfetados com o HIV deve ser realizado seguindo as mesmas orientações aplicáveis aos monoinfetados pelo HCV (Recomendação A).

É condição recomendável o melhor controle virológico e imunológico da infecção pelo HIV antes do tratamento da infecção pelo HCV (Recomendação A).

É condição obrigatória a adequação do TARV, conforme as informações atualizadas de interações medicamentosas com os DAAs, visando a segurança e eficácia do tratamento das duas infecções (Recomendação A). Nesse contexto, a associação Sofosbuvir + Daclatasvir, com ou sem Ribavirina, por apresentar menor grau de interações medicamentosas, torna-se a preferencial nos coinfetados HIV/HCV. Ainda assim, há necessidade de ajustes das doses de Daclatasvir, acerca da miligramagem, dependendo do esquema antirretroviral utilizado (ver Quadro 1).

Trocas da TARV devem ser realizadas de maneira segura e, se necessário, com o aconselhamento do infectologista de referência em genotipagem do HIV (Recomendação A).

Tratamento da HCV no Pós-Transplante Hepático

Tratamento baseado em Interferon peguilado deve ser evitado no pós-transplante (Recomendação A).

Os mesmos esquemas terapêuticos livres de Interferon recomendados para os diferentes genótipos podem ser aplicados ao paciente transplantado hepático (Recomendação B).

Salvo casos excepcionais a terapêutica antiviral deverá ser iniciada após a comprovação da recidiva viral e após estabilização das condições clínicas do paciente (Recomendação A).

Quando indicada a associação com Ribavirina, seu uso deve ser iniciado em dose mais baixa e progressivamente elevada, de acordo com a tolerância do paciente (Recomendação C).

Níveis séricos de tacrolimus e ciclosporina devem ser monitorizados, especialmente nos casos tratados com o esquema 3D, em decorrência das interações medicamentosas com Ritonavir e Veruprevir (Recomendação B).

Recomendações Pós-Tratamento

Após o término do tratamento, pacientes com fibrose inicial poderão ser dispensados de acompanhamento e aconselhados sobre as possibilidades de reinfecção - especialmente as populações de risco (Recomendação B).

Pacientes com fibrose avançada (F3) e cirrose hepática (F4) devem permanecer em acompanhamento, pelo risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, com realização de ultrassonografia hepática a cada 6 meses. Os cirróticos com descompensação prévia também devem ser acompanhados em serviço especializado, pela possibilidade de nova descompensação da doença e necessidade de transplante, especialmente aqueles com comorbidades ou doenças associadas (Recomendação B).

QUADRO 1: Esquemas e tempo de tratamento para os diferentes genótipos e perfis da doença

| Perfil da Doença | Esquema Terapêutico | Tempo de Tratamento |
|---|--|---------------------|
| Genótipo 1a Virgem ou experimentado sem complicações | SOF + SIM SOF + DAC (Preferencial em HIV+*) 3D** + RBV | 12 semanas |
| Genótipo 1b | SOF + SIM | |

| | | |
|---|---|---|
| Virgem ou experimentado sem complicações | SOF + DAC (Preferencial em HIV+*) 3D** | 12 semanas |
| Genótipo 1a Cirrótico compensados (Child A) | SOF + SIM (± RBV) SOF + DAC + RBV (Preferencial em HIV+*) SOF + DAC (Opção em HIV+*) 3D** + RBV (responder nulo) 3D + RBV (experimentado) | 12 semanas 12 semanas 24 semanas 24semanas 12/24semanas |
| Genótipo 1b Cirrótico compensados (Child A) | SOF + SIM (± RBV) SOF + DAC + RBV (Preferencial em HIV+*) SOF + DAC (Opção em HIV+*) 3D** | 12 semanas 12 semanas 24 semanas 12 semanas |
| Genótipo 1a e 1b Cirróticos avançados (Child B e C) e previamente tratados com Boceprevir e Telaprevir | SOF + DAC (± RBV) | 24 semanas |
| Genótipo 2 Virgem com ou sem cirrose | SOF + RBV SOF + DAC (Intolerantes à RBV) | 12 semanas |
| Genótipo 2 Experimentados | SOF + RBV SOF + DAC + RBV | 16 semanas |
| Genótipo 3 Não cirróticos virgens ou experimentados | SOF + DAC | 12 semanas |
| Genótipo 3 Cirróticos virgens ou experimentados | SOF + DAC (± RBV) SOF + DAC + RBV SOF + PegIn + RBV | 24 semanas 12 semanas 12 semanas |
| Genótipo 4 | SOF + PegIn + RBV SOF + DAC (Em cirróticos associar RBV) | 12 semanas |
| Genótipo 5 e 6 | SOF + PegIn + RBV SOF + DAC (Em cirróticos associar RBV) | 12 semanas |

SOF=Sofosbuvir; SIM=Simeprevir; DAC=Daclatasvir; RBV=Ribavirina; ±=com ou sem; PegIn=Interferon Peguilado; *Atentar para interações medicamentosas entre Daclatasvir e antirretrovirais, que podem exigir mudança da dose do Daclastavir de 60mg/dia para 30mg/dia (quando associado a ATV-r ou DRV-r) ou 90mg/dia (quando associado a EFV) ou mudança da Terapia antirretroviral; **Esquema preferencial para pacientes com insuficiência renal em regime de hemodiálise ou com clearance de creatinina <30ml/min/1,73m²

Possibilidade de Resistência nas Falhas de Tratamento com DAAs

Os ensaios clínicos e os estudos de “vida real” com esses medicamentos mostram taxas de sucesso (RVS) em torno de 95% e 90%, respectivamente. Portanto, cerca de 5 a 10% dos pacientes poderão necessitar de retratamento, devido falhas que costumam cursar com viremia. Esses vírus constantemente

são representações de quasispecies do HCV contendo mutações de resistência aos fármacos utilizados, ditas RAVs (*resistance antiviral variants*). A persistência dessas populações de vírus contendo essas RAVs, após a interrupção do tratamento, pode variar conforme a classe farmacológica considerada.

O Sofosbuvir tem uma elevada barreira genética à resistência viral e variantes resistentes do HCV, clinicamente significativas, só excepcionalmente foram relatadas com seu uso. Além do mais, quando elas são detectadas, desapareceram rapidamente após a interrupção do tratamento. Deste modo, as estratégias de retratamento deveriam incluir Sofosbuvir. Em contraste, pacientes expostos a inibidor de protease (Simeprevir ou Paritaprevir), a um inibidor de NS5A (Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir) ou a um inibidor não nucleosídico da polimerase do HCV (Dasabuvir), se não conseguem alcançar RVS, costumam apresentar emergência de RAVs voltadas às respectivas classes. As RAVs relacionadas aos inibidores de polimerase não nucleosídicos podem demorar um pouco mais para desaparecer. As relacionadas aos inibidores da NS5A têm alta capacidade replicativa e permanecem dominantes prolongadamente.

Atualmente, não há dados para apoiar firmemente recomendações de retratamento, as quais devem ser baseadas em evidências indiretas, como: genótipo do HCV, perfil de resistência conhecido conforme as medicações administradas previamente, tipo e número de medicamentos utilizados, uso prévio de Ribavirina e duração do tratamento anterior. Ainda não se sabe se os testes que detectam resistência do HCV aos fármacos serão úteis antes do retratamento para a escolha do esquema subsequente, sendo necessários mais estudos para responder esta questão. Intuitivamente, os pacientes que falharam em um esquema contendo uma determinada classe de DAA deveriam ser retratados com uma combinação incluindo um medicamento com alta barreira contra resistência (atualmente, Sofosbuvir), além de um ou dois outros medicamentos, idealmente sem resistência cruzada com os já administrados. Com base nos resultados em populações de pacientes difíceis de curar, o retratamento deve ter duração de 12 semanas com Ribavirina ou estendido para 24 semanas, com ou sem Ribavirina (ainda sem dados disponíveis comparando estas abordagens). Particularmente em paciente com F3 e F4, é

desejável o tempo de 24 semanas. Pacientes sem necessidade urgente de tratamento devem aguardar até que mais opções terapêuticas alternativas e mais dados tornem-se disponíveis. Novos esquemas terapêuticos, como a associação Sofobusvir + Ledispavir ou Velpatasvir ou Grazoprevir + Elbasvir, deverão ser submetidos para aprovação em nosso país nos próximos meses e poderão colaborar para o tratamento dos portadores de hepatite C em nosso país.