

**Vantagens da atual terapia com agentes antivirais
diretos para hepatite C crônica no Brasil.**

**Advantages of current therapy with direct antiviral
agents for chronic hepatitis C in Brazil.**

Novo tratamento para hepatite C

**AGENTES ANTIVIRAIS DIRETOS MOSTRARAM
SUPERIORIDADE NA EFICÁCIA DO TRATAMENTO DE
HEPATITE C.**

Categoria: Artigo Original (TCC)

Autores:

André Lanza Rizzo¹

Matheus Arroyo Reche de Souza²

Carolina Colombelli Pacca³

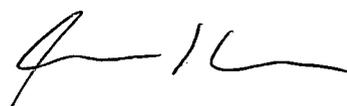
Patricia da Silva Fucuta⁴

¹Acadêmico do 10 período do curso de medicina da Faculdade Ceres;
lanzarizzo@gmail.com; Av. Francisco Malzoni 340 Nova Matão, Matão
SP

²Acadêmico do 10 período do curso de medicina da Faculdade Ceres

³Doutora em Ciências e Professora de Medicina Faculdade Ceres

⁴Doutora em Ciências e Professora de Medicina Faculdade Ceres.



Resumo

Esse estudo revisa a história do tratamento do vírus da hepatite C, destacando as vantagens do novo esquema terapêutico atualmente adotado pelo Sistema Único de Saúde, no Brasil, baseado nas medicações daclatasvir, sofosbuvir e simeprevir. Este novo esquema terapêutico apresentou vantagens importantes em relação ao tratamento anterior, ou seja, a terapia baseada em interferon. Segundo os artigos revisados, o tratamento possibilita vantagens posológicas, menor tempo de tratamento, maior número de indicações, maior efetividade e menor taxa de efeitos colaterais. Com essa nova linhagem de tratamento espera-se uma elevada taxa de cura, melhora na qualidade de vida do paciente e redução na incidência das complicações relacionadas a doença hepática crônica terminal associada ao HCV.

Abstract: This study reviews the history of the treatment of hepatitis C virus, highlighting the benefits of the new therapeutic system currently adopted by the Brazilian Unified Health System, based on the medications daclatasvir, sofosbuvir and simeprevir. This new therapeutic scheme presented important advantages over the previous treatment, that is, a therapy instead of interferon. According to the revised articles, the treatment provides dosage advantages, shorter treatment times, more indications, greater effectiveness and lower rate of side effects. With this new treatment line, a high cure rate, an improvement in the patient's quality of life, and a reduction in the

incidence of complications related to HCV associated terminal chronic liver disease are expected.

Palavras-chave: Hepatite C; tratamento; daclatasvir; sofosbuvir; simeprevir.

Introdução

Nos anos de 1999 e 2010, foram confirmados 69.952 casos de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) no Brasil. Desse número, o Estado de São Paulo foi responsável por 58,7% (41.033).^{1,2}

O HCV apresenta material genético do tipo RNA de fita simples (família *flaviviridae* e gênero *hepacivirus*) e pode ser classificado em seis principais genótipos (1 a 6), diversos subtipos e em outras diferentes cepas (cerca de 100). No Brasil estão presentes, principalmente, os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3, levando-se em consideração que os genótipos 1a e 1b são os maiores causadores de infecções na população mundial, representando em torno de 60% dessas.¹⁻⁴

Diante da variedade de subtipos e a grande capacidade mutagênica do HCV, concomitante com demais fatores relacionados ao hospedeiro e ao ambiente, há uma evolução crônica da doença em cerca de 60-85% dos indivíduos infectados (sem tratamento), que se dá de maneira lenta (anos ou décadas). Em sua grande maioria, a hepatite C é assintomática ou com sintomatologia inespecífica, passando para uma hepatite crônica ativa, cirrose, podendo chegar até hepatocarcinoma.^{1,2,4}

O HCV tem seu processo de replicação no citoplasma do hepatócito, com uma taxa de replicação que pode ser bastante elevada, variando de 10^{10} a 10^{12} vírions por dia, sua detecção no soro se dá em níveis de 10^5 a 10^7 virions /ml. O HCV é transmitido principalmente através de via percutânea, hemotransfusões e transplantes de doadores infectados, pode ocorrer também transmissão por contato entre sangue contaminado e mucosa, porém com menos eficiência, pelas baixas concentrações em outros fluidos; há uma pequena chance de transmissão diante de relação sexual ou contato perinatal. Atualmente, a principal forma responsável pela transmissão do HCV

é o uso de drogas, principalmente injetáveis. Outras formas como transfusão de sangue e hemoderivados, acidente de trabalho, troca de outros fluidos corpóreos e transmissão vertical ainda que menos frequentes que o uso de drogas, também são responsáveis.^{1,2,5-7}

A infecção aguda é definida como aquela que permanece por até, no máximo, 6 meses; cerca de 20 a 25% dos pacientes terão esta infecção autolimitada, apresentando resolução da mesma; o restante evolui para a infecção crônica, mantendo-se estável ou evoluindo para cirrose e posteriormente carcinoma hepatocelular. Essa progressão pode ser classificada de três maneiras, segundo sua velocidade de progressão da hepatite crônica para a cirrose: rápida (menos 20 anos), intermediária (20-50 anos), lenta (mais de 50 anos). Vários fatores podem contribuir para a maior velocidade de progressão da fibrose hepática, como idade superior a 40 anos, sexo masculino, ingestão de álcool, coinfeções com HIV ou hepatite B, imunossupressão e outros fatores que interferem na função hepática.^{1,2,7-9}

O diagnóstico da hepatite C, assim como de todas as hepatites virais é de suma importância para a sociedade, visto que há um prejuízo crescente desses pacientes e de seus comunicantes, além de gerar um gasto excessivo para o sistema único de saúde (SUS). Esse diagnóstico visa uma melhor estratégia de vigilância e prevenção dos agravos decorrentes do HCV, através do tratamento antiviral.^{1,6,10}

Esse trabalho tem como objetivo descrever o tratamento da hepatite C crônica, relatando a eficácia, segurança, vantagens e desvantagens dos esquemas atuais adotados no Brasil, bem como fazer referência ao antigo "tratamento padrão", ou seja, a terapia baseada em interferon (IFN).

Método

Levantamento bibliográfico de artigos científicos, publicações online e livros abordando a hepatite C crônica e seu tratamento, em plataformas de pesquisa *online* (BVS, LiLacs, SciELO, PubMed), bem como dos protocolos de tratamento recomendados pelo Ministério da Saúde do Brasil, utilizando os seguintes descritores: hepatite C crônica, vírus da hepatite C, tratamento, interferon, ribavirina, agentes antivirais diretos.

Resultados

A história do tratamento para o HCV se inicia no final dos anos 1990, com o uso do interferon alfa, utilizado em monoterapia com injeções subcutâneas três vezes por semana, que levava a uma baixa resposta virológica sustentada (RVS, negatificação sustentada do vírus por pelo menos 6 meses após o término do tratamento), de menos de 10% dos pacientes infectados com genótipo 1 e 31% daqueles infectados com genótipo não-1 do HCV¹¹⁻¹⁴. O fenômeno da interferência viral já havia sido descrito muito tempo antes, pelos autores Issacs e Lindenmann, em 1957. O interferon, pertencente à superfamília das citocinas, possui um efeito crucial na resposta imune inata antiviral, sendo a primeira linha de defesa contra os vírus. Entre seus diversos efeitos, os interferons induzem síntese de proteínas efetoras de estado antiviral, aumentam a expressão de MHC I e II, estimulam atividade das células *natural killers* e maturação das células dendríticas, modulam a síntese de imunoglobulinas, induzem o rearranjo do receptor de cel T / maturação de cels T citotóxicas, e promovem padrão de resposta TH1 ao invés de TH2^{15,16}.

Posteriormente, a associação com ribavirina melhorou de certa forma essa baixa taxa de RVS, que passou para 32% (genótipo 1) e 64% (genótipo não-1), o que levou à recomendação de que o tratamento padrão, naquele momento, fosse a terapia combinada IFN + ribavirina. A ribavirina foi inicialmente sintetizada como um análogo

de guanosina em 1970 e aprovada para uso no tratamento do vírus sincicial respiratório, em crianças. Sua ampla atividade antiviral fez com que os estudos se iniciassem para o vírus C, como monoterapia com ribavirina, logo no início dos anos 1990. Os possíveis mecanismos de ação envolvem a inibição direta da replicação do HCV pela incorporação errônea do trifosfato de ribavirina pela RNA polimerase, levando à interrupção da cadeia do RNA. Porém, para este efeito inibitório seja mais potente, é necessária altíssima concentração da droga, além do que é clinicamente alcançável. Outro efeito desta droga é a inibição da enzima inosina-monofosfato-desidrogenase, o que leva à depleção de guanosina-trifosfato (GTP), necessário para a síntese do RNA viral. A ribavirina pode também levar ao aumento da frequência de mutações do HCV, diminuindo a habilidade deste vírus em escapar da resposta imune do hospedeiro (erro catastrófico e mutagênese letal). Diversos estudos também demonstraram a capacidade da ribavirina em alterar o balanço TH1/TH2, em favor de maior resposta TH1^{11,12}.

A peguilação da molécula de IFN (Peginterferon) aumentou a meia-vida da droga, que pode passar a ser administrada 1 vez por semana por via subcutânea e, em combinação com ribavirina, elevou a taxa de RVS para, aproximadamente, 50% dos pacientes com genótipo 1 e 80% daqueles com genótipo não-1 do HCV, com período de tratamento de 24 a 48 semanas^{17,18}.

Mais recentemente, os avanços no entendimento da imunopatogenia do vírus C possibilitaram o desenvolvimento de novas drogas contra esta infecção, que têm como alvo as etapas do ciclo de vida celular deste vírus. Assim, desenvolveram-se os chamados agentes antivirais diretos (DAAs), que atuam diretamente sobre o vírus, impedindo sua replicação.

Os inibidores da protease NS3-4A de primeira geração telaprevir e boceprevir foram os primeiros utilizados em terapia tripla, com

PegIFN e ribavirina, em 2011, apenas para pacientes com genótipo 1 do HCV, após a publicação dos dados mostrando taxas de RVS de 68% para boceprevir e de 75% para telaprevir³¹⁻³². Mas na vida real as taxas foram menores (em torno de 50%) e esta terapia tripla foi acompanhada de importantes efeitos colaterais, como anemia, rash cutâneo e alterações psiquiátricas.

A Figura 1 mostra as taxas de resposta virológica no tratamento da hepatite C crônica, ao longo do tempo, desde a monoterapia com IFN até os inibidores de protease de primeira geração.

O desenvolvimento dos DAAs continuou com drogas cada vez melhores, mostrando excelentes taxas de RVS, em média de 80 a 100% e com eventos adversos mais leves, como insônia, cefaleia, náusea, fadiga e anemia, o que trouxe grande vantagem em relação à terapia baseada em interferon.

Em 2015, o Brasil entrou para um seleto grupo de países utilizando as seguintes drogas: daclatasvir (inibidor da NS5A), sofosbuvir (um análogo nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV) e simeprevir (inibidor de protease de segunda geração), agora denominada terapia livre de interferon e com altas taxas de RVS.^{3,21,22} Além do sucesso terapêutico, a facilidade posológica é outro grande diferencial deste tratamento, com comprimidos administrados uma vez ao dia, por 12 a 24 semanas.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a Hepatite C, publicado no Brasil em 2015, optou por descontinuar o uso dos inibidores de protease boceprevir e telaprevir, já que o novo esquema trouxe grandes vantagens em relação ao utilizado anteriormente no país.^{21,22}

Com o novo tratamento, pacientes que antes não eram tratados ou que não apresentavam condições clínicas de receber a terapia baseada em IFN e ribavirina, passaram a ser contemplados.^{21,23} A Tabela 1

mostra as indicações de tratamento da hepatite C, de acordo com o PCDT atualmente vigente no país.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em seu *guideline* de 2016, evidenciou que estudos clínicos e observacionais de coorte mostraram que esse novo esquema terapêutico é seguro e muito eficaz. Segundo a diretriz, a terapia com daclatasvir, sofosbuvir e simeprevir é mais rápida (em média 12 semanas), com maior facilidade de uso e com menos efeitos colaterais. Esses fatores colaboram de maneira substancial para maior adesão ao tratamento e eficácia. Ficou demonstrado que os pacientes preferiram o novo esquema de tratamento em relação ao anterior.^{23,24}

Quanto ao genótipo 1, as taxas de RVS com a combinação sofosbuvir + simeprevir, por 12 semanas, foram de 92% a 100% nos diversos estudos⁴; e na combinação sofosbuvir + daclatasvir, que foram de 76% a 100%.²⁵⁻²⁷ Os estudos em cirrose descompensada não são tão numerosos e parecem obter menor taxa de RVS, com taxa de 73% de sucesso.²⁸

Em relação ao genótipo 2, estudos com sofosbuvir + simeprevir mostraram taxa de RVS entre 88% e 97%.²⁹⁻³¹ Cabe lembrar que a Organização mundial de Saúde e a *European Association for the Study of the Liver* consideram adequado que pacientes cirróticos portadores do genótipo 2 tratados com sofosbuvir mais ribavirina recebam este tratamento por um período de 16 semanas.^{4,21,23,24}

Resultados animadores também foram conseguidos para os genótipos 3 e 4, com taxas de RVS de 86% a 96% e de 82% a 100%, respectivamente, nos diversos estudos.³²⁻³⁵

A Tabela 2 mostra a individualização do tratamento pelo genótipo do HCV, adotado no Brasil. Vários fatores são determinantes na escolha

do esquema terapêutico, como experimentação com medicamento anterior, *status* de fibrose avançada, insuficiência hepática e presença de comorbidades.^{21,23,36,37}

Conclusão

Após análise dos principais artigos e documentos atualizados sobre o novo esquema terapêutico para hepatite C, podemos concluir que a eficácia, a diminuição de efeitos colaterais e a facilidade posológica trazidas pelos DAAs foram notáveis em relação aos esquemas anteriormente utilizados, na terapia baseada em interferon. O desenvolvimento de novos DAAs se mantém e a expectativa é grande para que mais drogas sejam incorporadas ao arsenal terapêutico, e, felizmente, o objetivo agora, na abordagem da hepatite C, passa a ser a erradicação dos casos desta doença, com consequente redução da incidência das complicações relacionadas a doença hepática crônica terminal causada pelo HCV.

Referências

1. Ministério da saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções[Internet]. Brasília; 2011; acesso em 2016 outubro 10; Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfecoes.pdf
2. Raquel F., Josenilson A.S., Amani M. H., Vitor L.P. J. Hepatite C Crônica, uma doença metabólica[Internet]. Brasília: Revista de Medicina e Saúde de Brasília; 2012[acesso em: 2016 outubro 10]; Disponível em: <file:///C:/Users/mathe/Downloads/3278-12106-1-PB.pdf>
3. Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., Rodriguez-Torres, M., Hassanein, T., Gordon, S., . . . Hyland, R. H. (16 de May de 2014). Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *The New England Journal of Medicine*, 368, 1878-1887
4. Zeuzem, S., Dusheiko, G. M., Salupere, R., Mangia, A., Flisiak, R., Hyland, R. H., . . . Weiland, O. (22 de May de 2014). Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *The New England Journal of Medicine*, 370, 1993-2001.
5. Le Champion, A., Larouche, A., Fauteux-Daniel, S., & Soudevns, H. (6 de December de 2012). Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses*, 4(12), 3531-50.
6. Barone, A. A., & de Araújo, E. S. (2010). *Hepatite C*. São Paulo, SP, Brasil: Editora Manole
7. Santos, B. F., de Santana, N. O., & Franca, A. V. (7 de July de 2011). Prevalence, genotypes and factors associated with HCV infection among prisoners in Northeastern Brazil. *World Journal of Gastroenterology*, 17(25).

8. Alter, M. (7 de May de 2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 13(17), 2436-2441
9. Poynard, T., & Afdhal, N. (2010). Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *Antiviral Therapy*, 15(3), 281-91.
10. Alessandro L.S., Rodrigo R.V., Vanderson E.A., Elaine T. S., Luiz A.S., Bruno D. H., Andréia P. G. Hepatites virais: B, C e D: atualização[Internet]. *Revista brasileira de clinica médica*; 2012[acesso em: 2016 outubro 10]; Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n3/a2889.pdf>
11. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Moussalli J, Olivi M, Vidaud M, Ratzu V et al. Modeling the Impact of Interferon Alfa Treatment on Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Dynamic View. *Gastroenterology* 1999;116:378-386.
12. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffmann M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
13. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Linq MH, Cort S, Albrecht JK 1998. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic infection with hepatitis C. *N Engl J Med* 339: 1485-1492.
14. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo C, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J 1998. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352: 1426-1432
15. Barone, A. A., & de Araújo, E. S. (2010). *Hepatite C*. São Paulo, SP, Brasil: Editora Manole

16. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436 18 aug doi:10.1038/nature04082
17. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
18. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634-651.
19. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IR, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1195-206.
20. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2011;364(245):2405-16.
21. Ministério da saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília; junho 2015; acesso 2016 outubro 10.
22. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis Working Party. (2007). APASL consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*(22), 615-633
23. World Health Organization; Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016.
24. European Association for the Study of the Liver; EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015; *Journal of Hepatology* 2015; 63:199–236
25. Poordad, F. et al. Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study. In: Annual Meeting of the

European Association for the Study of The Liver, 50., 2015, Vienna, Austria. Vienna: EASL, 2015.

26. Wyles, D. et al. Daclatasvir Plus Sofosbuvir for Treatment of HCV Genotypes 1-4 in HIV-HCV Coinfection: The ALLY-2 Study. In: Annual Meeting of the European Association for the Study of The Liver, 50., 2015, Vienna, Austria. Vienna: EASL, 2015.
27. Sulkowski, M. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 370, n. 3, p. 211- 221, Jan. 2014a.
28. Saxena, V. et al. Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C Infected Patients with Compensated and Decompensated Cirrhosis. *Hepatology*, [S.l.], v. 62, n. 3, p. 715-725, Sep. 2015a.
29. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD practice guidelines: recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. [S.l.]: AASLD, 2014.
30. Jacobson, I. et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *The New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 368, p. 1867-1877, May 2013.
31. Gilead Sciences. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection Who Are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon (POSITRON). May 2014. Disponível em: . Acesso em: 21 set. 2015
32. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N et al. Alloral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015; 61(4):1127-35.
33. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015 ;149(6):1462-70
34. Bristol-Myers Squibb. 12-Week On-Treatment Results from Large Phase IIb Study (COMMAND-1) of Bristol-Myers Squibb's NS5A Inhibitor Daclatasvir Support Anti HCV Activity and Safety Profile

Observed in Earlier Studies. 2011. Disponível em: . Acesso em: abr. 2015.

35. Hézode, C. et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*, [S.l.], v. 64, n. 6, p. 948-956, June 2015.
36. Goldman L., Ausiello D. *Cecil: Medicina*. 24^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2014.
37. Lawitz, E., Matusow, G., DeJesus, E., Yoshida, E., Felizarta, F., Ghalib, R., Witek, J. (22-26 de April de 2015). A Phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2. Acesso em 11 de June de 2015, disponível em Conference Reports for NaTaP: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_76.htm

Tabela 1. Indicações para tratamento da hepatite C crônica no Brasil.

Coinfecção com o HIV.

Manifestações extra-hepáticas: porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa.

Crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (olhos, pulmão, sistema nervoso periférico e central), glomerulonefrite, vasculites e panarterite nodosa.

Sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática (varizes de esôfago, ascite).

Insuficiência hepática e ausência de carcinoma hepatocelular, independente da necessidade de transplante hepático).

Insuficiência renal crônica.

Púrpura Trombocitopênica Idiopática.

Pós-transplante de fígado.

Fibrose hepática avançada (classificação METAVIR F3 ou F4).

Biópsia hepática com resultado classificação METAVIR F2 há mais de 3 anos.

HIV, vírus da imunodeficiência humana.

Referência: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite C Crônica, Ministério da Saúde do Brasil, 2015.

Tabela 2. Recomendações para o tratamento da hepatite C crônica.

| Genótipo do HCV | Taxas de RVS |
|--|--------------|
| Genótipo 1 | 76% - 100% |
| Monoinfecção HCV Sofosbuvir + simeprevir 12 semanas Sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas | |
| Coinfecção HIV/HCV Sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas | |
| Cirrose Child-Pugh B e C; pacientes experimentados; coinfecção HIV/HCV com cirrose Child B ou C Sofosbuvir + daclatasvir 24 semanas | |
| Genótipo 2 | 88% - 97% |
| Sofosbuvir + ribavirina 12 semanas | |
| Genótipo 3 | 86% - 96% |
| Sofosbuvir + PegIFN + ribavirina 12 semanas Sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas | |
| Genótipo 4 | 82% - 100% |
| Daclatasvir + PegIFN + ribavirina 24 semanas Sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas | |

HCV, vírus da hepatite C; RVS, resposta virológica sustentada; HIV, vírus da imunodeficiência humana; PegIFN, peginterferon.

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, 2015.

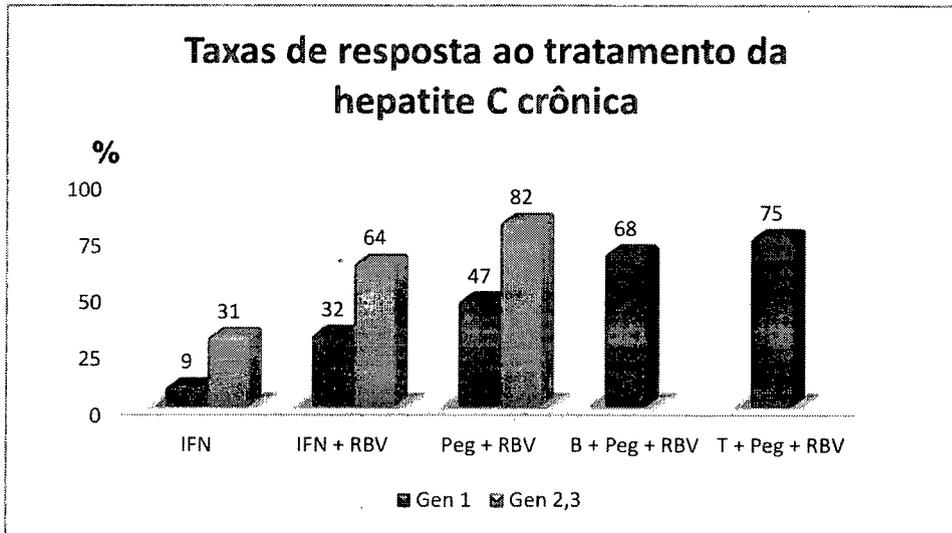


Figura 1. Taxas de resposta virológica sustentada no tratamento da hepatite C crônica, desde a monoterapia com interferon até os inibidores de protease de primeira geração.

RVS, resposta virológica sustentada; IFN, interferon; RBV, ribavirina; Peg, peginterferon; B, boceprevir; T, telaprevir.