Consenso sobre Hepatite C Crônica da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Apoio

MSD Roche Janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

CONSENSO SOBRE HEPATITE C CRÔNICA - 2014

Autoria: Sociedade Brasileira de Hepatologia

Coordenadores:

Edison Roberto Parise
Edna Strauss
Hugo Cheinquer

Participantes:

Adalgiza de Souza Paiva Ferreira (MA)
Ana Carolina F. N. Cardoso (RJ)
Ana Claudia de Oliveira (SP)
Claudio Figueiredo Mendes (RJ)
Deborah Maia Crespo (PA)
Edmundo Pessoa A. Lopes Neto (PE)
Fernando Lopes Gonçalves Júnior (SP)
Flair José Carrilho (SP)
Francisco José Dutra Souto (MT)
Gilda Porta (SP)
Gilmar Amorim de Sousa (RN)
Giovanni Faria Silva (SP)
Henrique Sergio Moraes Coelho (RJ)
Isaac Altikes (SP)
João Galizzi Filho (MG)
João Silva de Mendonça (SP)
José Eymard de Medeiros Filho (PB)
Leonardo de Lucca Schiavon (SC)
Maria Lucia Gomes Ferraz (SP)
Mario Guimarães Pessoa (SP)
Mario Kondo (SP)
Mário Reis Alvares-da-Silva (RS)
Monica Salum Valverde Viana (SP)
Paulo Lisboa Bittencourt (BA)
Paulo Roberto Abrão Ferreira (SP)
Renata de Mello Perez (RJ)
Rita de Cassia M. Silva (SP)
Rodrigo Sebba Aires (GO)

A coleta de evidências foi realizada por pesquisa nas bases de dados do PubMed, Embase, Lilacs e Cochrane.

Grau de recomendação segundo a força de evidência científica:

A - Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência;
B - Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência;
C - Relatos de casos e/ou estudos não controlados;
D - 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 hepatite crônica 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 a qualidade de vida do paciente.

A hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) acomete cerca de 180 milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se que no Brasil existam entre dois e três milhões de pacientes infectados, sendo que a maioria desconhece esse diagnóstico. Sem sintomas específicos, a hepatite C evolui de forma arrastada durante décadas. Além do desenvolvimento de cirrose, apresenta acentuada morbimortalidade devido às suas descompensações, e eventual evolução para o carcinoma hepatocelular, constituindo a causa mais frequente de indicação de transplante hepático em todo o mundo.

Os medicamentos disponíveis para o tratamento da hepatite C crônica no sistema público de saúde até o ano passado eram interferon alfa ou interferon peguilado e ribavirina. O tratamento da doença em sua fase aguda, evento, felizmente, raro, embora não tenha sido abordado especificamente, não sofreu quaisquer mudanças nos últimos anos. A partir de 2013 foram incluídos os inibidores de protease de primeira geração, boceprevir e telaprevir, no tratamento da hepatite C crônica com genótipo 1. Embora em outros países já estejam disponíveis os medicamentos antivirais de ação direta, chamados de segunda onda, esses medicamentos ainda não foram nem aprovados pela Anvisa, nem incorporados ao Sistema Único de Saúde, o que impossibilita a recomendação desses medicamentos nos Consensos das Sociedades Médicas. Entretanto, todo consenso tem o dever de buscar a melhor evidência científica e a melhor terapêutica disponíveis para os pacientes portadores da doença (no caso, a hepatite C crônica). Levando em conta essas questões, estaremos apresentando as evidências científicas disponíveis, mas as recomendações estarão restritas às medicações aprovadas e em uso no território nacional.

A. AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

A importância do estadiamento para auxiliar na decisão sobre o tratamento ou não dos pacientes infectados já foi bem estabelecida. Estudos têm demonstrado que, mesmo nos pacientes com doença hepática pelo HCV aparentemente discreta quando de sua apresentação, a progressão para formas mais graves da doença pode ocorrer de maneira mais rápida que a esperada.[1,2] Entretanto nos portadores de fibrose com grau 2 pela classificação do Metavir, a progressão da doença já está caracterizada, assim como a necessidade do tratamento. Além disso, o grau de fibrose do órgão, especialmente a presença de cirrose, tem relação direta com a resposta ao tratamento.[3,4]

A1. BIÓPSIA HEPÁTICA

A biópsia do fígado ainda representa o padrão-ouro no diagnóstico e no estadiamento da hepatite C crônica, fornecendo dados sobre estadiamento e atividade da doença, concomitância de doenças hepáticas e processos metabólicos associados, além de ter valor na avaliação prognóstica e no monitoramento terapêutico.[5-7] Entretanto, por ser método invasivo, apresenta alguns riscos, como letalidade de 0,03% e morbidades, que alcançam de 1% a 2% dos casos, principalmente a hemorragia. Além disso, apresenta algumas limitações, como os erros de amostragem ligados ao local de coleta e tamanho do fragmento hepático, diferentes classificações de estadiamento, discordância entre patologistas (examinadores), especialmente para os graus intermediários de fibrose. Uma das formas de se evitar muitos desses problemas e ser considerada padrão-ouro, a biópsia por agulha deve obter amostra superior a 1,5 cm de comprimento e a largura maior que 1 mm, perfazendo um total de espaços porta superior a 10.[5-8]

A biópsia hepática continua sendo o padrão-ouro para o estadiamento da hepatite C crônica, mas deixa de ser a primeira opção, podendo ser substituída por métodos não invasivos, na maioria dos pacientes. Também não tem mais sentido a recomendação anterior de repetir a biópsia, a cada três ou cinco anos, no acompanhamento evolutivo de casos leves, sem tratamento. Tendo-se uma biópsia de base, o acompanhamento se faz por métodos não invasivos, sempre que possível. Em termos de terapêutica, o estadiamento também pode ser dispensado nos pacientes com doença avançada (cirrose com hipertensão portal) demonstrável nos exames de imagem e/ou pela endoscopia mostrando varizes de esôfago ou esofagogástricas).[7]

A2. MÉTODOS NÃO INVASIVOS

Os métodos não invasivos utilizados para avaliar o estadiamento da fibrose têm apresentado boa acurácia, e vários deles estão validados, sendo utilizados na prática clínica em substituição à biópsia. De forma semelhante ao que ocorre com a interpretação da biópsia hepática, as extremidades do estadiamento, ou seja, graus ausente ou leve de fibrose, ou, então, fibrose avançada e, principalmente, cirrose, são mais consistentes e concordantes entre os observadores e os diferentes métodos. A necessidade de estadiamento da doença perde força à medida que novas terapêuticas aumentam a taxa de cura e reduzem significantemente os riscos de efeitos colaterais graves. Assim, hoje deve ser suficiente a identificação de pacientes com formas progressivas de doença (F2 ou mais) e a presença de cirrose que demanda vigilância epidemiológica para o carcinoma hepatocelular e complicações da doença.

A utilização dos métodos não invasivos em substituição à biópsia engloba tanto métodos mecânicos como métodos bioquímicos (biomarcadores) e, também, associação das duas modalidades.

A2.1. MÉTODOS NÃO INVASIVOS MECÂNICOS

Os três métodos mecânicos não invasivos mais importantes e disponíveis nos dias de hoje são a elastografia hepática transitória avaliada através do FibroScan®, a elastografia pela Acoustic Radiation Force (ARFI)® e a elastografia por ressonância nuclear magnética.

A elastografia hepática transitória avaliada através do FibroScan® é o método, dentre os três citados previamente, com o maior número de publicações, principalmente em hepatite C crônica, sendo, consequentemente, o mais validado. Ele utiliza a combinação de duas ondas emitidas pela mesma sonda, sendo uma delas

o ultrassom e a outra uma onda de baixa frequência. A emissão dessas ondas ocorre de forma longitudinal e simultânea, permitindo a estratificação dos graus de fibrose. Os pontos de corte dos diferentes graus de fibrose hepática estão bem estabelecidos há alguns anos, através de estudos que incluíram grande número de pacientes, de diferentes etnias e biotipos. Além disso, possibilita identificar pacientes com maior propensão às diferentes complicações da hepatite C crônica, fato que permite abordagem clínica mais completa, além de conferir valor prognóstico ao exame. Finalmente, esse método já foi estudado e padronizado para praticamente todas as doenças do fígado e em pacientes pós-tratamento antiviral e até em pacientes transplantados.[7-13]
São limitações do método: pouca experiência do examinador, elevações das ALT acima de cinco vezes o limite superior de normalidade, ascite e obesidade, que podem diminuir a acurácia do método.[12] Ademais, a discriminação dos graus intermediários de fibrose representa uma limitação parcial do procedimento. São considerados critérios ótimos para a confiabilidade do exame uma taxa de sucesso superior a 60% e IQR/M (variação interquartil dividido pela média dos valores) menor ou igual a 21%.[12]
O ARFI®, ou força de radiação acústica, é um exame associado com a propagação de ondas acústicas. Em resumo, o tecido hepático é perturbado por um curto impulso acústico seguido de um feixe de ultrassom, e o resultado é obtido pela comparação entre as imagens. Apesar de muito promissor em apresentar resultados comparáveis ao da elastometria pelo FibroScan®[14] e apresentar o menor custo entre os métodos mecânicos, esse método ainda necessita de mais ampla validação. As áreas para melhor avaliação do parênquima e os pontos de corte precisam ser estabelecidos com maior precisão para definir os diferentes graus de fibrose. Como os valores dos pontos de corte para os diferentes graus de fibroses são muito próximos, acabam havendo mudanças na classificação do grau de fibrose de um trabalho para outro.[15] Além disso, falta ao exame universalidade no estudo das outras doenças hepáticas, valor prognóstico e maior volume de publicações.
A elastografia por ressonância nuclear magnética é, dos três métodos, o menos estudado. Os poucos estudos disponíveis têm seus resultados baseados em pequeno número de pacientes e com características não homogêneas. Dessa forma, são necessários novos estudos com esse procedimento para validação e definição do seu papel na prática clínica.

A2.2. MÉTODOS QUE UTILIZAM TESTES BIOQUÍMICOS E COMBINAÇÃO DE MÉTODOS

Inúmeros testes bioquímicos foram idealizados por diversos investigadores na tentativa de avaliar o estadiamento da hepatite C crônica, Fibrotest®, Fibrometer®, escores de Forns e Apri, FIB-4, Hepascore, ELF etc., dentre estes os mais validados são, sem dúvida, o Apri (índice da relação AST/plaquetas), o Fibrotest® e o Fibrometer®. O Apri score é o mais simples de todos, reprodutível, de mais baixo custo e de mais fácil execução, porém, como método isolado não deve ser recomendado. O Fibrotest® tem sido extensivamente utilizado na França e em outros países e tem sido validado para aplicação em várias doenças hepáticas. O Fibrometer® é o método mais recente, e estudos comparando-o aos outros métodos bioquímicos indicam que ele tem acurácia semelhante ou ligeiramente superior à do Fibrotest®.
Vários estudos comparativos realizados independentemente não conseguem demonstrar diferenças muito significativas entre os diversos métodos bioquímicos e também demonstram que isoladamente esses testes não são substitutos adequados à biópsia hepática.[16,17] Essa é a razão de tentar-se a combinação entre métodos bioquímicos entre si[18] (especialmente o Fibrotest® + Apri) ou, principalmente, de métodos bioquímicos com método mecânico[19,20] (especialmente a elastografia pelo FibroScan® com Fibrotest® ou Fibrometer®). Essa associação entre método bioquímico e físico demonstrou reduzir de maneira muito significativa a necessidade de biópsia quando comparada à combinação de métodos bioquímicos entre si na avaliação do estadiamento da doença.[16-18]

RECOMENDAÇÕES

Sempre que possível, utilizar métodos não invasivos. A biópsia do fígado na hepatite C crônica fica reservada para casos com suspeita clínica de associação de hepatite C com outra doença hepática (esteato-hepatite, hepatite autoimune, doença metabólica e outras); nos casos de discordância entre os resultados de métodos não invasivos ou na impossibilidade técnica ou clínica do uso de métodos indiretos validados e fidedignos (recomendação A).
Dentre os métodos indiretos para estadiamento da fibrose dá-se preferência aos métodos mecânicos, particularmente a elastografia pelo FibroScan® (recomendação A). O Arfi® pode ter sensibilidade semelhante à do FibroScan®, mas sua incorporação no estudo do portador da hepatite C ainda aguarda estudos que melhor definam a metodologia e a reprodutibilidade do exame. Resultados promissores têm sido apresentados com esse método.
Para o estadiamento não invasivo mais completo é aconselhada a utilização da associação de métodos indiretos, preferencialmente um método bioquímico com método mecânico (recomendação B).

B. TRATAMENTO DO PACIENTE COM HEPATITE C CRÔNICA (HCC)

Conforme anteriormente citado, o principal objetivo do tratamento da HCC é prevenir a morte por cirrose e/ou carcinoma hepatocelular (CHC).[21,22] A melhor maneira de avaliar o sucesso do tratamento é a obtenção de resposta virológica sustentada (RVS), a qual equivale à cura da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) e diminui a chance de evolução para cirrose, insuficiência hepática, transplante de fígado e CHC.[21-26] Indivíduos com fibrose avançada (Metavir F3/F4), mesmo com RVS, ainda podem apresentar complicações da doença, incluindo aparecimento de CHC, razão pela qual devem continuar em acompanhamento médico periódico.[24-26]
O tratamento atual da hepatite C no Brasil envolve combinações de interferon peguilado (PEG), ribavirina (RBV), telaprevir (TVR) ou boceprevir (BOC). A tabela 1 resume os tipos de resposta virológica observados durante ou após o tratamento.

B1.1. MANEJO DO HCV GENÓTIPO 1 EM PACIENTES VIRGENS DE TRATAMENTO

O tratamento triplo desses pacientes foi validado em estudos de registro dos inibidores de protease, sendo duas as drogas disponíveis, que detalhamos a seguir:

Tabela 1. Tipos de resposta virológica ao tratamento da hepatite C crônica.

Nomenclatura	Definição
Resposta virológica rápida (RVR)	HCV RNA indetectável na semana 4 do tratamento
Resposta virológica rápida estendida (RVRe)	telaprevir (TVR): HCV RNA indetectável nas semanas 4 e 12 do tratamento; boceprevir (BOC): HCV RNA indetectável nas semanas 8 e 24 do tratamento
Resposta virológica precoce completa (RVPc)	HCV RNA indetectável na semana 12 do tratamento
Resposta virológica precoce parcial (RVPp)	Queda do HCV RNA ≥ 2log UI/ml na semana 12 do tratamento em comparação com os níveis basais
Resposta virológica lenta (RVL)	Queda do HCV RNA ≥ 2log UI/ml na semana 12 do tratamento em comparação com os níveis basais, seguido por sua negativação até a semana 24
Não respondedor (NR)	NR parcial: queda do HCV RNA > 2log UI/ml na semana 12 do tratamento, porém detectável na semana 24; NR nulo: queda do HCV RNA < 2log UI/ml na semana 12
Escape (ESC)	Retorno do HCV RNA durante o tratamento, após ter sido indetectável
Resposta virológica ao final do tratamento (RVFT)	HCV RNA indetectável ao término do tratamento
Recidiva (REC)	Retorno do HCV RNA após o término do tratamento em pacientes com RVFT
Resposta virológica sustentada (RVS)	HCV RNA indetectável a partir de 12 semanas após o término tratamento

B1.2. BOCEPREVIR EM PACIENTES VIRGENS DE TRATAMENTO COM HCV GENÓTIPO 1

No estudo SPRINT-2[27], 1.097 pacientes HCV genótipo 1 virgens de tratamento foram randomizados para três grupos, todos iniciando com quatro semanas de PEG/RBV (fase de *lead-in*), seguidas de: grupo 1: placebo + PEG/RBV por 44 semanas; grupo 2: BOC + PEG/RBV por 24 semanas, com 20 semanas de PEG/RBV adicionais no subgrupo com HCV RNA detectável entre as semanas 8 e 24; grupo 3; BOC + PEG/RBV fixo por 44 semanas. O BOC 200 mg foi usado após refeições na dose de quatro comprimidos a cada oito horas. O percentual de RVS foi de 38%, 63% e 66% nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente. Nos grupos de terapia tripla, pacientes com e sem queda do HCV RNA ≥ 1 log na semana 4 de PEG/RBV apresentaram RVS de 80% e 33%, respectivamente. Nesses mesmos grupos, pacientes com e sem HCV RNA indetectável na semana 8 obtiveram RVS em 89% e 38%, respectivamente. Nos pacientes com F3/F4, o tratamento por 48 semanas proporcionou cerca de 15% a mais de RVS em comparação com a terapia guiada pela resposta. Quanto à segurança, os eventos adversos sérios nos três grupos ocorreram em, respectivamente 9%, 11% e 12% dos casos.

B1.3. TELAPREVIR EM PACIENTES VIRGENS DE TRATAMENTO COM HCV GENÓTIPO 1

No estudo ADVANCE[28], 1.095 pacientes HCV genótipo 1 virgens de tratamento foram randomizados para três grupos: grupo 1: TVR + PEG/RBV por 12 semanas seguido de PEG/RBV por de 12 a 36 semanas dependendo se o HCV RNA estava indetectável ou não nas semanas 4 e 12 do tratamento; grupo 2: TVR + PEG/RBV por oito semanas seguido de PEG/RBV por de 12 a 36 semanas dependendo se o HCV RNA estava indetectável ou não nas semanas 4 e 12; grupo 3: grupo-controle com placebo + PEG/RBV por 48 semanas. O percentual de RVS foi de 75%, 69% e 44% nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente. No grupo tratado com TVR + PEG/RBV por 12 semanas, pacientes com e sem HCV RNA indetectável na semana 4 apresentaram RVS de 84% e 56%, respectivamente. Nesse mesmo grupo, pacientes com e sem RVRe (HCV RNA indetectável na semana 4 e 12) apresentaram RVS em 89% e 54%, respectivamente. Quanto à segurança, os chamados eventos adversos sérios ocorreram em, respectivamente, 9%, 9% e 7% dos casos.

No estudo ILLUMINATE[29], a possibilidade de encurtar o tratamento baseado na terapia guiada pela resposta foi analisada em 540 pacientes HCV genótipo 1 virgens de tratamento tratados com TVR + PEG/RBV por 12 semanas, seguido de PEG/RBV por período variável. Na semana 20 do tratamento, indivíduos com RVRe (HCV RNA indetectável nas semanas 4 e 12) foram randomizados para 4 *versus* 28 semanas adicionais de PEG/RBV, sendo a RVS semelhante nos dois grupos (92% *versus* 88%, respectivamente). No entanto, no grupo sem RVRe, todos receberam 28 semanas adicionais de PEG/RBV, alcançando RVS de 64%. Os eventos adversos foram semelhantes aos encontrados no estudo de registro ADVANCE.[28] Pacientes com cirrose e RVRe tiveram redução de 30% na chance de RVS, sendo recomendado que tratem pelo tempo fixo de 48 semanas independentemente da cinética viral favorável.[29] Nunca se deve diminuir a dose ou recomeçar o uso desses fármacos (inibidores da protease) após sua interrupção.[27-29] Não existem estudos individuais comparando a terapia com BOC *versus* TVR, de modo que não se pode comprovar a superioridade de um em relação ao outro.

RECOMENDAÇÕES

O tratamento-padrão atual para pacientes virgens de tratamento com HCV genótipo 1 é a terapia tripla com PEG/RBV associado a BOC ou TVR (recomendação A). As doses recomendadas são: PEG-IFN alfa-2a 180 mcg ou PEG-IFN alfa-2b 1,5 mcg/kg uma vez por semana por via subcutânea. A ribavirina deve ser usada por via oral na dose de 1.000 mg a 1.250 mg por dia de acordo com o peso abaixo ou acima de 75 kg.

Quando o inibidor de protease escolhido para o tratamento for o boceprevir, deve-se usar BOC 200 mg após as refeições na dose de quatro comprimidos cada oito horas. Quando o inibidor de protease escolhido for o telaprevir, usar TVR 375 mg na dose de dois comprimidos de oito em oito horas ou três comprimidos a cada 12 horas, cerca de 30 minutos após a refeição, com pelo menos 20 g de gordura[30] (recomendação A).

BOC e TVR não podem ser usados em monoterapia, pelo alto risco de desenvolvimento de variantes com resistência viral (recomendação A).

Nunca se deve diminuir a dose ou recomeçar o uso desses fármacos (inibidores da protease) após sua interrupção (recomendação D).

Pacientes com RVRe podem encurtar o tratamento com terapia tripla sem perder RVS, desde que não tenham fibrose avançada (Metavir F3/F4) (recomendação B).
As regras de parada por futilidade terapêutica (altíssima probabilidade de não resposta) compreendem as seguintes situações:
BOC: HCV RNA >1.000 UI/ml na semana 8, >100 UI/ml na semana 12 ou detectável na semana 24 (recomendação A).
TVR: HCV RNA maior que 1.000 UI/ml na semana 4 ou 12, ou detectável na semana 24 (recomendação A).

B2. MANEJO DO HCV GENÓTIPO 1 EM PACIENTES EXPERIMENTADOS

Pacientes experimentados compõem três grupos distintos com relação à resposta ao tratamento prévio, geralmente com interferon peguilado e ribavirina:
– **Recidivantes** (HCV-RNA indetectável ao final do tratamento, mas sem alcançar RVS);
– **Respondedores parciais** (queda maior que 2 log na semana 12 de tratamento, mas sem nunca alcançar HCV-RNA negativo);
– **Respondedores nulos** (queda < 2log na sem 12).
Até pouco tempo atrás não havia opções adequadas para esse grupo de pacientes tratados com PEG+RBV, uma vez que o retratamento com o mesmo esquema já utilizado, mesmo com maiores doses e tempo mais prolongado, atingiam taxas de resposta inferiores a 15%.

B2.1. BOCEPREVIR EM PACIENTES EXPERIMENTADOS COM HCV GENÓTIPO 1

No estudo RESPOND-2[31] foram randomizados 403 pacientes com HCV genótipo 1 e falha prévia a PEG/RBV para três grupos de tratamento na relação 1:2:2 – grupo 1: placebo + PEG/RBV por 44 semanas; grupo 2: *lead-in* seguido de BOC + PEG/RBV por 32 semanas adicionais, com 12 semanas de PEG/RBV no subgrupo com HCV RNA detectável na semana 8; grupo 3: *lead-in* seguido de BOC + PEG/RBV por período fixo de 44 semanas adicionais. Nos grupos de terapia tripla, pacientes com e sem queda do HCV RNA ≥ 1 log na semana 4 de PEG/RBV (*lead-in*) apresentaram RVS de 73% a 79% *versus* 33% a 34%, respectivamente. Nos mesmos grupos, pacientes com HCV RNA indetectável na semana 8 alcançaram RVS de 86% no grupo 2 (terapia guiada pela resposta) e 88% no grupo 3 (terapia fixa).
O percentual de RVS nos três braços do estudo variou de acordo com o tipo de falha prévia a PEG/RBV: 1) nos REC, a RVS foi de 29%, 69% e 75%, respectivamente; 2) nos NR parciais, a RVS foi de 7%, 40% e 52%, respectivamente. Não foram incluídos NR nulos nesse estudo. Os achados relativos à segurança foram semelhantes aos descritos no estudo de registro de pacientes virgens de tratamento SPRINT-2.[27]

B2.2. TELAPREVIR EM PACIENTES EXPERIMENTADOS COM HCV GENÓTIPO 1

No estudo REALIZE[32] foram randomizados 663 pacientes com HCV genótipo 1 e falha prévia a PEG/RBV para três grupos de tratamento: grupo 1: TVR + PEG/RBV por 12 semanas, seguido de PEG/RBV por 36 semanas adicionais; grupo 2: PEG/RBV por quatro semanas (*lead-in*), seguido de TVR + PEG/RBV por 12 semanas e PEG/RBV por 36 semanas; grupo 3: grupo-controle com placebo + PEG/RBV por 48 semanas. A chance de RVS nos três braços do estudo, respectivamente, variou de acordo com o tipo de falha prévia a PEG/RBV: 1) REC: 83%, 88% e 24%; 2) NR parciais: 59%, 54% e 15%; 3) NR nulos: 29%, 33% e 5%. Pacientes NR nulos com cirrose apresentaram RVS <15% com terapia tripla. Os achados relativos à segurança foram semelhantes aos descritos em pacientes virgens de tratamento.[28,29]
Os estudos com BOC mostraram benefício do *lead-in* (quatro semanas de Peg-IFN + RBV antes do início do IP) sobre a RVS, enquanto os de TVR não demonstraram esse benefício.[32] Entretanto, o *lead-in* fornece importante informação sobre a predição de resposta. A queda > 1log na carga viral após o *lead-in* se associa com maior probabilidade de alcançar RVS, enquanto queda <1log diminui muito a chance de resposta.[31,32]
Em pacientes previamente tratados a determinação de IL28B antes do tratamento é de pouca utilidade, sendo útil para tomada de decisão em apenas casos selecionados.[31,32]

RECOMENDAÇÕES

O tratamento-padrão atual para pacientes experimentados com HCV genótipo 1 é a terapia tripla com PEG/RBV associado a BOC ou TVR nas mesmas doses empregadas para os pacientes virgens de tratamento (recomendação A).
Pacientes com recidiva a PEG/RBV e RVRe na terapia tripla podem encurtar o tratamento, desde que não tenham cirrose (recomendação B).
Pacientes com cirrose e os não respondedores a PEG/RBV devem optar pela duração fixa de 48 semanas, sempre que possível (recomendação B).
Recomenda-se *lead-in* em cirróticos, em respondedores nulos e nos casos que não se conhece o padrão de resposta anterior. Se não houver queda > 1 log após o *lead-in* o tratamento deve ser interrompido, devido ao alto valor preditivo negativo dessa avaliação (recomendação B).
A terapia guiada pela resposta (TGR) consiste em adequar a duração do tratamento com base na cinética viral, podendo ser indicada para recidivantes e respondedores parciais. Não deve ser indicada para cirróticos e/ou respondedores nulos ou quando não se conhece o padrão de resposta anterior (recomendação B).
No caso do BOC, a TGR pode ser utilizada se HCV-RNA indetectável nas semanas 8 e 12. Duração do tratamento: 36 semanas. Se HCV-RNA for detectável na semana 8 e indetectável na semana 12, o BOC pode ser descontinuado na semana 36, e o Peg-IFN e a RBV serão mantidos até a semana 48 (recomendação B).
No caso do TVR, a TGR pode ser utilizada se o HCV-RNA for indetectável nas semanas 4 e 12, a duração total do tratamento poderá ser de 24 semanas, sendo as 12 primeiras semanas com terapia tripla (recomendação B).
As regras de parada devem ser rigorosamente observadas, para evitar a emergência de variantes com resistência (recomendação B).
O tratamento com TVR deve ser interrompido se HCV-RNA > 1.000 UI/mL nas semanas 4 e 12 ou se detectável na semana 24 ou qualquer momento em diante.
O tratamento com BOC deve ser interrompido se HCV-RNA > 1.000 na semana 8 (ou queda < 3log em relação à carga viral basal) devido à baixa probabilidade de resposta. E deve ser interrompido se

HCV-RNA>100 UI/mL na semana 12 ou detectável na semana 24, ou em qualquer momento daí em diante.
O tratamento deve ser interrompido a qualquer momento se houver elevação ≥ 1 log em relação ao nadir de HCV-RNA.

B3. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA HCV GENÓTIPO 1 JÁ DISPONÍVEIS EM OUTROS PAÍSES

Dois novos antivirais de ação direta foram aprovados nos Estados Unidos e na Europa: sofosbuvir (SOF, inibidor de polimerase) e simeprevir (SMV, inibidor de protease). Quanto ao SOF, o estudo de fase 3 NEUTRINO[33] selecionou 327 pacientes HCV virgens de tratamento com genótipo 1, 4, 5 e 6 para receber SOF (400 mg uma vez ao dia por via oral) + PEG/RBV por período fixo de 12 semanas. RVS ocorreu em 89% dos pacientes com genótipo 1 e 97% nos demais, sendo superior aos 60% de RVS atribuídos ao grupo de controles históricos, que foi calculado com base nos resultados dos estudos de registro do BOC e TVR. Dos 17% com cirrose, 80% obtiveram RVS. Apenas 2% dos pacientes interromperam prematuramente o tratamento por eventos adversos. Quanto ao SMV, os resultados combinados dos estudos de fase 3 QUEST-1[34] e QUEST-2[35] mostraram RVS em 80% dos pacientes HCV genótipo 1 virgens de tratamento selecionados para receber SMV (1.500 mg uma vez ao dia por via oral) + PEG/RBV por período fixo de 12 semanas, seguidos por PEG/RBV por de 12 a 36 semanas, de acordo com a terapia guiada pela resposta. Do total de pacientes tratados com SMV, 88% alcançaram RVRe e encurtaram o tratamento para 24 semanas, com RVS de 88%. Apenas 3% dos pacientes interromperam prematuramente o tratamento por eventos adversos. Além disso, o estudo COSMOS[36,37] analisou o uso do esquema livre de interferon constituído por SMV + SOF ± RBV, por 12 a 24 semanas, mostrando RVS >90% mesmo em cirróticos previamente NR nulos a PEG/RBV. Pacientes com falha a TVR ou BOC não foram incluídos no estudo COSMOS. Esse aspecto deve ser considerado ao decidir entre TVR ou BOC em pacientes com baixa chance de RVS.

B4. QUAIS PACIENTES COM HCV GENÓTIPO 1 DEVEM SER PRIORIZADOS PARA TRATAMENTO COM ESQUEMA TRIPLO?

Todos os indivíduos com hepatite C devem ser considerados candidatos em potencial ao tratamento antiviral.[21,22] No entanto, pacientes com doença leve (Metavir F0 e F1), na ausência de manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas podem aguardar terapias futuras com maior chance de RVS e menor percentual de eventos adversos. [2,38,39] Assim, a terapia tripla disponível no Brasil (TVR ou BOC + PEG/RBV) deve ser priorizada para os pacientes HCV genótipo 1, virgens de tratamento ou recidivantes, com fibrose significativa (Metavir ≥ F2) e/ou manifestações extra-hepáticas importantes. Pacientes não respondedores parciais ou nulos têm baixa chance de RVS com terapia tripla, especialmente na presença de fibrose avançada (Metavir F3/F4). Nesse caso se pode optar por fazer o *lead-in* e seguir com terapia tripla apenas nos pacientes com queda >1 log na semana 4 do tratamento com PEG/RBV.[32]
Outra alternativa para pacientes em uso de BOC é a utilização da regra de parada na semana 8 (quatro semanas de uso do esquema triplo). Pacientes com queda <3log da carga viral em relação ao início do tratamento, apresentam chances nulas de resposta e devem suspender o tratamento enquanto pacientes com queda >3 logs poderiam prosseguir.[40]
A decisão de esperar por terapias futuras deve levar em conta a possibilidade de erro na avaliação da fibrose hepática, bem como a possibilidade de progressão rápida da doença. Pacientes não tratados devem ser acompanhados periodicamente em serviços especializados, no sentido de minimizar a chance de que ocorra progressão inadvertida da fibrose. Além disso, deve-se levar em conta a segurança da terapia tripla em pacientes com doença avançada, como será discutido a seguir no manejo dos efeitos colaterais.

B5. ALGUNS PACIENTES COM HCV GENÓTIPO 1 PODERIAM USAR TERAPIA DUPLA?

Pacientes com genótipo 1, virgens de tratamento com fibrose leve (Metavir F0 a F2) e RVR no *lead-in* costumam apresentar RVS >90% com terapia dupla ou tripla. No entanto, mesmo nesses pacientes, a terapia tripla deve ser preferida sempre que o tratamento estiver indicado, pela possibilidade de encurtá-lo com TVR ou BOC + PEG/RBV para 24 semanas.
São consideradas condições prioritárias ao tratamento portar hepatite C com fibrose grau 2 de Metavir (pela melhor resposta ao tratamento), possuir fibrose grau 3 e 4 (pela necessidade de tratamento a curto prazo, mas observando as restrições apresentadas na parte de efeitos adversos dos inibidores de protease), ser paciente com crioglobulinemia sintomática, coinfectado pelo vírus HIV e da hepatite C e paciente com recidiva do vírus no pós-transplante hepático, que apresentem algum grau de fibrose. As recomendações para a terapêutica antiviral dos dois últimos grupos de pacientes serão feitas nos capítulos a eles destinados.

RECOMENDAÇÕES

A terapia tripla disponível no Brasil (TVR ou BOC + PEG/RBV) deve ser oferecida prioritariamente para os pacientes HCV genótipo 1, virgens de tratamento ou não respondedores (especialmente os recidivantes) à terapêutica anterior com interferon (alfa ou peguilado) e ribavirina, com fibrose significativa (Metavir ≥ F2) e/ou manifestações extra-hepáticas importantes (recomendação A).

B6. CONTROLE DE EFEITOS COLATERAIS NO TRATAMENTO COM INIBIDORES DE PROTEASE

Nos estudos de registro dos inibidores de protease, os efeitos colaterais mais significativos em relação ao tratamento com interferon peguilado, foram:
– **boceprevir:** anemia e disgeusia[27,31];
– **telaprevir:** *rash* cutâneo, prurido, anemia e manifestações anorretais.[28,29,32]
Além disso, ambos os medicamentos apresentam ampla interação medicamentosa com compostos utilizados na clínica médica diária.

B6.1. ANEMIA

A anemia, definida como níveis de hemoglobina inferiores a 10 mg/dl, é um evento adverso reconhecidamente comum em pacientes submetidos a tratamento com PEG-IFN e ribavirina, cuja frequência e gravidade se intensificaram quando da associação com os inibidores de protease. Nos estudos de fase 3, ocorreu em cerca de 50% dos pacientes com boceprevir (7% e 11%), sendo utilizadas como estratégia de controle inicialmente a redução de dose de ribavirina (26% dos pacientes), seguida por administração de eritropoetina (43%), e finalmente hemotransfusão (3%). Nos estudos de telaprevir[28,29,32] a anemia esteve presente em aproximadamente 32% dos pacientes, com redução de dose de ribavirina em 22% e transfusão em aproximadamente 5%. O uso de eritropoetina (EPO) não foi permitido nesses estudos. Os resultados mostraram que não houve impacto negativo nas taxas de RVS com redução da dose de ribavirina quando comparado ao uso de eritropoetina ou com pacientes que não reduziram a dose do medicamento.

A análise retrospectiva de dois estudos de fase 3 com telaprevir concluiu que a redução da dose de ribavirina não impactou negativamente nas taxas de RVS.[41] Estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico foi realizado para comparar a redução de dose de ribavirina com a utilização de EPO em pacientes com anemia causada pelo boceprevir, e os autores concluem que a redução de dose deve ser a primeira estratégia para o controle da anemia, pois não afeta negativamente a RVS.[42] A subanálise desse estudo demonstrou que não houve impacto na redução da dose de ribavirina em relação ao tempo de tratamento em que ela ocorreu, à carga viral estar ou não indetectável e ao percentual de redução da dose, desde que ela não ultrapassasse 50% da dose inicial planejada.[43] Também não se observou impacto da redução da dose de RBV em pacientes com e sem cirrose, mas deve-se ressaltar que dados de apenas 60 pacientes cirróticos estavam disponíveis para a análise.[44]

Posteriormente, com a publicação dos primeiros resultados do estudo CUPIC[45], ficou claro que a incidência e a gravidade da anemia e dos outros efeitos colaterais eram muito mais acentuadas nesses pacientes cirróticos que nos estudos iniciais. O percentual de uso de eritropoetina e de transfusão sanguínea foi, em média, respectivamente, 50% e 10%.[45]

De qualquer forma, a redução da ribavirina passo a passo, com redução de 200 mg (no Brasil, na maioria dos casos, será necessária redução de 250 mg) de cada vez passou a ser a primeira linha adotada no manejo da anemia, deixando-se a administração de EPO para os casos sem resposta a esse procedimento.[44,46,47]

B6.2. DISGEUSIA

Definido como transtorno do paladar, esse evento adverso ocorreu com maior frequência nos pacientes que tomaram boceprevir em relação aos grupos- controle nos estudos de registro da droga, mas não foi um fator importante na limitação do tratamento. Não há nenhuma evidência quanto a estratégias para controle desse sintoma.[22,46,47]

B6.3. MANIFESTAÇÕES ANORRETAIS

Sintomas como hemorroidas, prurido anal e sensação de queimação anal ocorreram mais frequentemente em pacientes que receberam telaprevir em relação aos grupos-controle nos estudos de registro, geralmente nas duas primeiras semanas de uso do medicamento. Embora geralmente em graus moderados, essas manifestações podem eventualmente apresentar gravidade, resultando em interrupção do medicamento. Nos casos de prurido anal, a correção da quantidade de gordura ingerida com o medicamento pode resolver o problema, enquanto a utilização de fibras na dieta, pomadas retais anestésicas e/ou com corticosteroides e uso de loperamida nos pacientes com diarreia são algumas das medidas utilizadas nos demais sintomas.[22,46,47]

B6.4. PRURIDO E MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Reações adversas cutâneas com PEG-IFN e ribavirina são bem conhecidas e incluem prurido generalizado, xerose cutânea e eczemas. Quando se associa um inibidor de protease, essas reações podem se tornar mais frequentes e mais graves. Nos estudos clínicos, os tratamentos com telaprevir resultaram em eventos adversos cutâneos mais comuns, com surgimento de *rash* em 55% dos pacientes, embora em mais de 90% destes o *rash* tenha sido leve ou moderado (grau 1 ou 2); *rash* grau 3 ocorreu em 4,8%, e as chamadas reações adversas cutâneas graves, como DRESS e Síndrome de Stevens-Johnson, em menos de 1% dos casos, o mesmo resultado observado no estudo CUPIC.[45]

A gravidade do *rash* cutâneo é classificada de acordo com a extensão do acometimento corporal, conforme tabela abaixo. Para o cálculo da área corporal (AC) acometida utiliza-se a regra estabelecida para o tratamento de queimaduras, onde períneo 1%, braços 9% (cada um), cabeça 9%, pernas 18% (cada uma), tronco 18% (para região anterior ou posterior e 36% para ambas), perfazendo 100% da área corporal.[47] A conduta a ser tomada com relação ao tratamento também está apresentada na tabela 2.

Tabela 2. Classificação, definição e conduta nas reações cutâneas com telaprevir.[22,46,49]

Severidade	Definição	Conduta
Grau 1	Leve, erupção cutânea localizada	Monitorar até a resolução
Grau 2	Erupção difusa, envolvendo ≤ 50% AC	Monitorar até a resolução
Grau 3	Erupção difusa e severa, envolvendo > 50% AC ou rash com importantes sinais ou sintomas sistêmicos	Suspender o telaprevir imediatamente. Se não melhorar em 7 dias suspender todo tratamento ou antes disso, se o quadro piorar
Grau 4	Scar*– atentar p/ exantema rapidamente progressivo com febre, acometimento de linfonodos e de mucosas, lesões em alvo e bolhas de descamação da epiderme	Permanente e imediata suspensão de todo tratamento

*Scar (Severe Cutaneous Adverse Reaction) – termo que compreende reações adversas cutâneas intensas com morbidade significativa (síndrome Dress e Stevens-Johnson, eritema multiforme maior e pustulose eritematosa).

Algumas medidas são recomendadas para prevenir as reações cutâneas, tais como: evitar exposição ao sol, usar filtros solares com bom fator de proteção, usar roupas leves, de algodão preferencialmente, tomar banho com sabonete hidratante e usar creme hidrante na pele com frequência.[48]

Nos casos de prurido é preconizado o uso de antialérgicos orais, como desloratadina, hidroxizine etc. Na pele, recomenda-se uso de corticoides tópicos, especialmente clobetazol, e é importante ter o parecer de um dermatologista nos casos mais graves.[46,48]

B6.5. EVENTOS ADVERSOS GRAVES

O tratamento com PEG-IFN e riba em pacientes com cirrose hepática avançada, especialmente aqueles com sinais de descompensação hepática, pode acarretar elevado risco de complicações graves, inclusive com risco de óbito. Assim, essa terapêutica antiviral está contraindicada em pacientes com *Child-Pugh* C ou B9.[50-53] Com o advento da terapia tripla com boceprevir e telaprevir, o risco parece ter se estendido para portadores de cirrose compensada, sendo maior entre os que apresentam níveis de plaquetas abaixo de 100.000 células/mm3 e albuminemia inferior a 3,5g/dL.[45] Quase metade dos pacientes (44%) com essa combinação de fatores tiveram complicações graves (infecção grau 3 ou 4, falência hepática, transplante de fígado), com óbito em até 2,4% contra complicações em apenas 3,4% dos pacientes com esses parâmetros acima do valor de corte, 4,3% naqueles com quantidade de plaquetas < 100.000/mm^3 e 7,1% nos que apresentavam apenas albuminemia <3,5g/dL.

B6.6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Concentrações séricas adequadas dos IPs são essenciais para o sucesso do tratamento. Interações medicamentosas que possam reduzir esses níveis resultam em menor eficácia e desenvolvimento de resistência, enquanto uma exposição aumentada poderia levar a maior risco de eventos adversos graves.

As enzimas do citocromo P450 (CYP) são responsáveis pelo metabolismo das drogas, e sua inibição se traduz no mais importante mecanismo de interação medicamentosa. Cerca de 60% de todos os medicamentos são metabolizados pelo CYP3A. Assim, múltiplas interações medicamentosas devem ser consideradas quando do uso de boceprevir ou telaprevir, já que ambos são substratos e inibidores da CYP3A.

A possibilidade de interação medicamentosa pode ser pesquisada no site *www.hep-druginteractions.org*, e os medicamentos com maior risco de reação adversa grave em relação a essa interação medicamentosa são os apresentados na tabela 3. Embora essas sejam as interações mais comuns e graves, outras potencialmente perigosas podem ocorrer, exigindo consulta constante.

Tabela 3. Medicamentos absolutamente contraindicados no tratamento com inibidores de protease de primeira geração pela possibilidade de grave interação medicamentosa[22,46,47].

Classe	Classe/indicação	Medicamentos
Inibidores/ substratos do CYP3 A	Antagonista alfa-1 adrenérgicos derivados do ergot motilidade TGI estatinas neuroléticos sedativos inibidor fosfodiesterase anticoncepcionais orais	alfuzocin, dehidroergotamina, ergonovine etc. cisapride atorvastatina, sinvastatina, lovastatina pimozide triazolam, midazolam sildenafil, tadalafil dospinerone
Indutores do CYP 3A	Anticonvulsivantes antimicrobianos produtos herbários	carbamazepina, fenitoina e fenobarbital rifampicina erva-de-são-joão

RECOMENDAÇÕES

Nos casos com anemia (Hb ≤ 10g/dl) a redução da ribavirina (de 200 mg a 250 mg de cada vez) deve ser a primeira conduta a ser tomada. Caso não ocorra aumento da hemoglobina em duas semanas, considerar início de EPO, 40.000 UI por semana. Manter dose de ribavirina igual ou maior que 50% daquela inicialmente prevista (recomendação B). É aconselhada a monitorização dos níveis de hemoglobina a cada duas semanas nos primeiros dois meses do tratamento (recomendação C). A hemotransfusão deve ser indicada quando a hemoglobina estiver abaixo de 8,5 g/dl (recomendação B).

Nas manifestações anorretais do telaprevir conferir e acertar a quantidade de gordura na dieta para a ingestão do telaprevir e utilizar cremes anestésicos e/ou corticosteroides tópicos para alívio dos sintomas. Evitar utilizar telaprevir em pacientes com quadros anorretais significativos (recomendação C).

Nos casos de *rash* cutâneo graus 1 ou 2, o tratamento antiviral deve ser mantido, e recomenda-se utilizar cremes emolientes, corticosteroides tópicos e anti-histamínicos sistêmicos, com reavaliação diária do paciente para controle da evolução (recomendação B). Nos casos com *rash* grau 3 o telaprevir deve ser imediatamente interrompido, mantendo-se PEG-IFN e ribavirina, considerando também sua interrupção se não houver melhora em sete dias (recomendação A). Em casos com reações cutâneas graves (grau 4, DRESS ou Síndrome de Stevens-Johnson), descontinuar todo o tratamento e internar o paciente (recomendação A).

Pacientes com cirrose hepática descompensada não devem ser tratados com esquemas contendo interferon (recomendação A). Cirróticos compensados com contagem de plaquetas < 100.000/mm^3 e níveis séricos de albumina < 3,5g/dL, somente devem receber terapêutica antiviral com esquema triplo em serviços de referência, com programa de transplante ativo e avaliando cuidadosamente os riscos do tratamento (recomendação B).

Rever todas as medicações em uso pelo paciente antes de se iniciar a terapia tripla e coletar informações disponíveis quanto à possibilidade de coadministração com o boceprevir ou telaprevir (recomendação A).

C. MANEJO DO HCV GENÓTIPO 2 E 3

No Brasil, a prevalência global aproximada do HCV genótipo 2 e 3 é de 5% e 30%, respectivamente.[54] O tratamento atualmente recomendado para esses pacientes é PEG/RBV[22,55-58] O PEG (alfa-2a 180 mcg ou alfa-2b 1,5 mcg/kg) deve ser administrado uma vez por semana por via subcutânea, combinado com RBV de 1.000 a 1.250 mg/dia, de acordo com o peso abaixo ou acima de 75 kg. Os inibidores de protease TVR e BOC não estão recomendados para HCV genótipos 2 ou 3.

C1. TRATAMENTO COM INTERFERON E RIBAVIRINA EM PACIENTES VIRGENS DE TRATAMENTO

A taxa de resposta virológica ao tratamento com administração de interferon peguilado (PEG-INF) é superior ao interferon convencional (IFNc) biossimilar brasileiro, associado a RBV em todos os grupos de pacientes com genótipo 2 e 3, incluindo aqueles com Metavir F0-F2.[59] Ainda, estudo aberto, randomizado em 36 centros avaliando dois grupos, um recebendo PEG-IFN e outro IFNc encontraram menor fadiga incapacitante e melhor índice de qualidade de vida (SF-36) com a administração de PEG-INF.[60] Sullivan *et al.*[61], utilizando o modelo Markov, demonstraram que o PEG-IFN é mais efetivo quando comparado ao tratamento com IFNc. Além disso, para o paciente existe o desconforto da aplicação três vezes por semana. Finalmente estudos de retratamento com PEG-INFe ribavirina de pacientes não respondedores a INFc e ribavirina encontram no Brasil taxas de sucesso muito mais acentuadas que em outras partes do mundo.[62-65]

Não se recomenda usar interferon convencional para o tratamento de qualquer paciente com hepatite C crônica, tanto pela possibilidade de menor eficácia quanto pelo desconforto da aplicação três vezes por semana, que afeta a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

Quanto à dose de ribavirina, estudo de Hadziyannis *et al.* não mostrou diferença significativa no percentual de RVS entre RBV usada na dose fixa de 800 mg ao dia *versus* a dose variável de 1.000 a 1.200 mg ao dia ajustada pelo peso.[55] Da mesma forma, estudo multicêntrico envolvendo 1.831 pacientes com genótipo 2 ou 3 também não encontrou diferença na RVS com dose fixa de RBV *versus* dose ajustada pelo peso (65% e 68%, respectivamente).[56] No entanto, outros autores encontraram maior chance de RVS nos pacientes com a dose ajustada pelo peso.[58] Embora o assunto seja controverso, é mais prudente iniciar com a dose de RBV de 1.000 ou 1.250 mg ao dia ajustada pelo peso abaixo ou acima de 75 kg, particularmente em pacientes com fatores preditivos de má resposta, tais como genótipo 3, obesidade e/ou fibrose avançada.[22]

C1.1. TEMPO DE TRATAMENTO

Diversos estudos e metanálises comprovam que pacientes com genótipos 2 ou 3 e RVR podem diminuir o tempo de tratamento de 24 para de 12 a 16 semanas sem perda significativa da RVS, desde que tenham carga viral baixa pré-tratamento (< 400.000 UI/ml a 800.000 UI/ml).[57,65-68] O estudo ACCELERATE[57], envolvendo 1.469 pacientes com genótipo 2 ou 3, randomizou os indivíduos com RVR para receber 16 ou 24 semanas de PEG/RBV. A RVS foi significativamente menor no grupo tratado por menor tempo (62% *versus* 70%, p< 0,001), porém a RBV foi usada na dose fixa de 800 mg ao dia, o que pode ter comprometido os resultados. Portanto, nos pacientes com HCV genótipo 2 ou 3, é recomendável obter o HCV RNA na semana 4 de PEG/RBV, pois a presença ou não de RVR pode influenciar na decisão sobre a duração do tratamento, particularmente nos pacientes com baixa tolerância aos medicamentos.

São identificados como fatores preditores de má resposta (e que reduziriam a chance de resposta dos pacientes que encurtassem o tempo de tratamento) carga viral basal superior a 800.000 UI/ml, presença de fibrose avançada (Metavir F3 e F4), resistência insulínica e sobrepeso (IMC maior que 25).[57,58,66]

Pacientes com genótipo 2 ou 3 sem RVR apresentam baixa chance de RVS, variando entre 26% e 41%.[57,69] O prolongamento do tratamento para 36 ou 48 semanas nesses pacientes sem RVR é assunto controverso. Os estudos indicam percentual de RVS entre 10% e 20% maior nos pacientes que toleram o tratamento mais prolongado, principalmente por diminuição da recidiva.[58,67,70] Quando os resultados são analisados por intenção de tratamento, a superioridade da RVS no grupo de maior duração não se confirma, pois existe maior percentual de interrupção prematura dos medicamentos nesse grupo de pacientes tratados por mais tempo.[67] Portanto, a decisão de prolongar o tratamento nos pacientes sem RVR deve levar em conta a tolerância do paciente à terapia.

C1.2. EXISTE DIFERENÇA NA RESPOSTA TERAPÊUTICA ENTRE OS GENÓTIPOS 2 E 3?

Metanálise de 12 estudos envolvendo o uso de PEG/RBV por 24 semanas, mostrou RVS de 74% em pacientes com genótipo 2 *versus* 68% com genótipo 3.[68] Essa diferença foi significativa apenas nos pacientes com carga viral basal maior que 400.000 UI/m, sendo que, nesse grupo, a RVS foi de 75% nos pacientes com genótipo 2 e de 58% nos pacientes com genótipo 3. Vários estudos demonstram o importante impacto do grau de fibrose e da carga viral na resposta dos portadores do genótipo 3[70-72], com taxas de RVS em torno de 45% nos pacientes com cirrose.

C2. MANEJO DO HCV GENÓTIPO 2 E 3 EM PACIENTES EXPERIMENTADOS

A conduta em pacientes com HCV genótipo 2 ou 3 e falha prévia a tratamento antiviral deve levar em conta diversos fatores, tais como:

- Tipo de tratamento (IFN convencional em monoterapia, IFN/RBV, PEG/RBV etc.);
- Aderência ao esquema terapêutico proposto;
- Grau de tolerância aos medicamentos;
- Tipo de falha virológica (recidivante, não respondedor, indeterminado etc.);
- Estágio da fibrose;
- Existência de manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas.

Com esses dados em mãos pode-se decidir entre tratar agora ou aguardar a chegada de novas drogas.

Pacientes com genótipo 2 ou 3 e falha a IFN convencional + RBV podem obter sucesso com 48 semanas de PEG/RBV, sendo a RVS observada em cerca de 20% a 40% dos NR e, aproximadamente, de 50% a 70% dos recidivantes. Pacientes com genótipo 2 ou 3 recidivantes a 24 semanas de PEG/RBV apresentaram RVS superior a 50% quando tratados novamente com PEG/RBV por 48 semanas.[73,74] No entanto, pacientes não respondedores a PEG/RBV apresentam baixa chance de RVS quando tratados novamente com PEG/RBV e devem aguardar terapias futuras. O valor preditivo negativo do HCV RNA detectável na semana 12 para ausência de RVS foi de cerca de 90% nos pacientes com HCV genótipo 2 ou 3 submetidos a nova tentativa de tratamento.[75]

C3. QUAIS PACIENTES COM GENÓTIPO 2 E 3 DEVEM SER PRIORIZADOS PARA TRATAMENTO?

Pacientes com genótipo 2 e 3 virgens de tratamento apresentam boa chance de RVS com apenas 24 semanas de PEG/RBV, sendo indicado o tratamento independentemente do grau de fibrose em indivíduos motivados e sem comorbidades significativas. Pacientes com fibrose significativa (Metavir ≥ F2) e falha prévia a IFN convencional ou recidivantes a PEG/RBV podem ter RVS entre 50% e 70% com 48 semanas de PEG/RBV. Porém, pacientes não respondedores a PEG/RBV ou sem motivo para tratar no momento devem aguardar terapias futuras.

C 4. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA HCV GENÓTIPO 2 OU 3 JÁ DISPONÍVEIS EM OUTROS PAÍSES

Dentre os novos antivirais de ação direta recentemente aprovados nos Estados Unidos e na Europa, o SOF (inibidor de polimerase) é o único com ação comprovada contra HCV genótipo 2 e 3.[76] Nos pacientes com genótipo 2, tanto virgens de tratamento quanto experimentados, o estudo VALENCE[77] mostrou RVS >90% com apenas 12 semanas de SOF/RBV. O uso de PEG não parece mais necessário nesse grupo, com a possível exceção de pacientes com cirrose e falha prévia a PEG/RBV, onde SOF/RBV + PEG por 12 semanas mostrou maior chance de RVS comparado a SOF/RBV por 12 semanas (93% *versus* 88%, respectivamente). Na maioria dos pacientes com genótipo 3, tanto virgens de tratamento quanto experimentados, o estudo VALENCE[77] mostrou RVS >90% com 24 semanas de SOF/RBV. O uso de PEG também não parece mais necessário nesse grupo, com exceção de pacientes com cirrose e falha prévia a PEG/RBV, onde SOF/RBV + PEG por 12 semanas mostrou maior chance de RVS comparado a SOF/RBV por 24 semanas (83% *versus* 60%, respectivamente[78]). No genótipo 2 virgem de tratamento e com recidiva pós-tratamento prévio com PEG-RBV, a associação de sofosbuvir (SOF) e ribavirina por 12 semanas apresenta RVS de 94%. Mesmo esquema é indicado para não respondedores, podendo ser ampliado para 16 semanas em cirróticos não respondedores prévios a PEG/RBV, assim como terapia tripla (PEG/RBV/SOF) por 12 semanas.[76,77]

RECOMENDAÇÕES

Pacientes portadores do genótipo 2 e 3 devem ser tratados com interferon peguilado e ribavirina por 24 semanas (recomendação B).
Pacientes com hepatite C crônica genótipos 2 e 3 com fatores preditores de má resposta (carga viral basal maior que 800.000 UI/ml, fibrose avançada, Metavir F3 e F4, resistência insulínica e sobrepeso com IMC > 25), devem ter a dose de ribavirina calculada pelo peso 15 mg por kg ao dia (recomendação C).
Pacientes com hepatite C crônica genótipos 2 e 3 sem fatores preditores de má resposta e que apresentam RVR na quarta semana de tratamento podem ter o tratamento encurtado para de 12 a 16 semanas, se a tolerância do paciente ao tratamento for uma questão relevante (recomendação B).
Pacientes com hepatite C crônica genótipos 2 e 3 que apresentam transição para cirrose (F3) ou cirrose e que não apresentam RVR na quarta semana devem ter o tratamento estendido para 48 semanas (recomendação B).
Não respondedores a INFc e RBV podem ser retratados com PEG -INF e RBV (recomendação A).
Recidivante a terapia prévia com PEG-INF e RBV por 24 semanas se beneficiam de retratamento com PEG-INF e RBV por 48 semanas (recomendação A).

D. TRATAMENTO DOS GENÓTIPOS 4, 5 E 6

Estima-se que no Brasil a ocorrência desses genótipos seja muito baixa, sendo descritos casos isolados.
Os protocolos controlados e randomizados para o tratamento do HCV genótipo 4, combinando PEG-IFN α 2a ou 2b + ribavirina (15 mg/kg), por 48 semanas, envolvem pequeno número de pacientes e demonstram taxas de RVS oscilando entre 40% e 70%. Meta-análise comparando PEG-IFN *versus* IFN-padrão revelou maior eficácia do PEG [79-82] Os fatores preditores de resposta são semelhantes aos do genótipo-1, incluindo para o genótipo 4 a mesma associação com o polimorfismo de interleucina 28b.[83] Nos pacientes com genótipo 4, aumento da RVS foi observado em estudos iniciais com a associação de pioglitazona, nitazoxanida ou vitamina D ao esquema duplo PEG-IFN + ribavirina.[79-82,84]
Estudos clínicos sobre a atividade antiviral dos inibidores de protease de primeira geração demonstraram que apenas o telaprevir foi capaz de reduzir significativamente a atividade viral nos portadores do HCV genótipo 4.[84] Mas apenas um estudo com reduzido número de pacientes tratados com telaprevir foi publicado posteriormente, o que impede que haja evidência suficiente para indicar o emprego dessa terapêutica nesses pacientes.[22,85]
Poucos estudos randomizados e controlados são encontrados a respeito da terapia do genótipo 5 do HCV e envolvem pequena quantidade de pacientes. Os melhores resultados são observados com a associação do PEG-IFN α 2a ou 2b + ribavirina (15 mg/kg), por 48 semanas, revelando taxa de RVS em torno de 60%.[80,81,86]
As taxas de RVS da terapia para o genótipo 6 com a associação PEG-IFN α 2a ou 2b + ribavirina (15 mg/kg), por 48 semanas, oscilam em torno de 60% a 90%. Com base em estudos randomizados e controlados comparando tratamento por 24 e 48 semanas descobriu-se que a terapia guiada pela resposta (taxa de RVR 70%) pode ser opção para o encurtamento do tratamento (24 semanas) do genótipo 6 do HCV.[80,81,86,87]
Estudos iniciais com esquema triplo incluindo PEG + riba + sofosbuvir em 28 pacientes com genótipo 4 revelaram RVS em 27 deles (96%). No estudo NEUTRINO foram tratados com sofosbuvir, interferon peguilado e ribavirina 28 pacientes com genótipo 4 e sete portadores dos genótipos 5 e 6, com taxas de RVS de 96% e 100%, respectivamente. Esse estudo inicial sugere grande potencial de tratamento com esse esquema terapêutico para os portadores desses genótipos pouco habituais.

RECOMENDAÇÕES

O tratamento do HCV-genótipos 4, 5 e 6 deve ser realizado com a associação de PEG-interferon e ribavirina (15 mg/kg), por 48 semanas (recomendação B).
Para o HCV genótipo 6 a terapia guiada pela resposta pode encurtar o tratamento para 24 semanas quando houver RVR (recomendação B).

E. MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS C

As principais manifestações extra-hepáticas (MEH) associadas à hepatite C crônica (HCC) são a crioglobulinemia mista (CM), as alterações do metabolismo da glicose e as lesões dermatológicas. As manifestações da CM associada à HCC incluem vasculite, púrpura palpável, fadiga, artralgia e mialgia, síndrome sicca, neuropatia, complicações renais, tais como a glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e os linfomas.[88] Estudos prospectivos, randomizados controlados demonstraram significante melhora da CM e suas manifestações em pacientes que experimentaram resposta virológica sustentada (RVS) à terapia com interferon e ribavirina (RBV). Em metanálise de estudos clínicos, o uso do interferon peguilado (INF-PEG) mostrou-se mais efetivo que o interferon convencional em associação à RBV.[89] O uso de inibidores de proteases (IPs) tem sido avaliado em poucos estudos com casuísticas pequenas. Nesses estudos o IP associado à INF-PEG e RBV foi capaz de aumentar as taxas de RVR e de 24 semanas e reduzir os níveis circulantes de crioglobulinas, quando comparado ao INF-PEG e RBV.[90]

Vários estudos de metanálise têm demonstrado que a resistência insulínica (medida pelo HOMA-IR) interfere negativamente na progressão da doença e na taxa de RVS desses pacientes, quando tratados com terapia dupla (interferon peguilado + ribavirina), independentemente do genótipo viral.[91] O uso de sensibilizadores de insulina pré ou durante o tratamento antiviral mostra resultados conflitantes sobre seu impacto na RVS, apesar de promover melhora nos índices de RI e no diabetes.[92] No que se refere ao tratamento com IPs, estudos que analisaram a presença de RI pré-tratamento antiviral observaram que o HOMA-IR, em análises multivariadas, não esteve associado à RVS durante terapia tripla com telaprevir.[93]

As lesões dermatológicas mais importantes, não associadas à CM, são o líquen plano, a porfiria cutânea tarda e a psoríase. Essas lesões podem estar relacionadas à infecção pelo vírus C ou mesmo serem desencadeadas ou exacerbadas pelo tratamento antiviral que tem o INF em combinação. Em geral, essas manifestações da infecção pelo vírus C têm impacto negativo na evolução da doença hepática e constituem-se em indicação para o tratamento antiviral.[94]

RECOMENDAÇÕES

A presença de manifestações extra-hepáticas associadas à hepatite C crônica representa indicação de tratamento antiviral, independentemente do grau de fibrose hepática (recomendação A).

O uso dos IPs em associação ao INF-PEG e RBV deve ser considerado nos portadores de genótipo 1, devido à maior chance de resposta ao tratamento antiviral (recomendação B).

F. TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA NA INFÂNCIA

A hepatite C na infância é considerada uma doença leve, na grande maioria das vezes assintomática, com níveis normais ou pouco elevados das aminotransferases, e pouca inflamação e fibrose à histologia. Entretanto pode haver progressão da doença ainda na infância, e risco de hepatocarcinoma em adultos jovens[95]. Além disso recentemente foi publicado significante impacto econômico em 10 anos se não ocorrer desafios no tratamento ainda na infância. A maioria dos estudos mostrando evidência foi realizado em adultos. Na infância há sete estudos abertos não comparativos e apenas um randomizado controlado utilizando Peg-IFN e ribavirina[95-99]. Há apenas um trabalho de meta-análise[96] na infância onde os autores analisaram a eficácia de duas combinações de tratamento com os resultados sorológicos, os efeitos adversos e a tolerância das drogas. A maioria dos estudos avaliando todos os genótipos mostrou resposta virológica precoce (EVR) em 70% dos casos e RVS em 58%, taxa de recaída 7%, suspensão das drogas por "breakthrough" 4% e suspensão por outras causas 4%. A resposta EVR e RVS foi significantemente melhor nos genótipos 2/3 (87 e 89% respectivamente) comparando aos genótipos 1//4 (61% e 52% respectivamente) e com baixa carga viral no genótipo 1 (<600.000UI/ml). Alteração do crescimento foi relatado em quase todos os estudos porém os dados foram inconsistentes. Em geral poucos pacientes tiveram desaceleração de crescimento e após a suspensão das drogas há retorno normal do crescimento.[100] A recomendação é dar Peg IFN e ribavirina por 48 semanas nos genótipos 1 e 4 e 24 semanas para os genótipos 2 e 3 (1A; A1). Se o HCV-RNA não ficar indetectável na semana 24 recomenda-se suspender as drogas. Ainda não há relatos da utilização dos inibidores de proteases em pacientes menores de 18 anos.

RECOMENDAÇÕES

Crianças maiores de três anos com infecção crônica pelo HCV-RNA e manifestações extra-hepáticas ou com doença progressiva (F2 ou mais da classificação Metavir) devem receber tratamento com interferon peguilado e ribavirina durante 48 semanas nos genótipos 1 e 4, e 24 semanas para os genótipos 2 e 3 (recomendação A).

G. PACIENTES COINFECTADOS COM VÍRUS DAS HEPATITES B E C

Estimam-se entre 7 e 20 milhões de pessoas portadoras de coinfecção VBH/HCV no mundo. Diversos aspectos conferem relevância clínica para a coinfecção do vírus B com o vírus C, que podem ser caracterizadas em:[101-103]

- Infecção aguda simultânea pelo VHB e HCV – menor número de relato de casos comparados aos de monoinfecção.
- Coinfecção pelo VHB e HCV em pacientes com doença hepática crônica – associado à apresentação clínica mais grave.
- Superinfecção do HCV em pacientes portadores de hepatite B crônica – talvez a principal causa de hepatite fulminante ou subfulminante nessa população, além da possibilidade de maior evolução cirrogênica e desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC).
- Superinfecção pelo VHB em paciente com infecção pelo HCV – também como na situação anterior, a superinfecção se caracteriza pela apresentação clínica mais grave.
- Infecção oculta pelo HBV em pacientes portadores do HCV – definida pela presença do HBV-DNA em pelo menos dois exames de reação de cadeia de polimerase (PCR). A infecção oculta do VHB tem se mostrado prevalente em pacientes com doença hepática avançada.

A coinfecção HBV-HCV é caracterizada pela flutuação dinâmica da viremia. A supressão da replicação do VHB pelo HCV em pacientes infectados, de forma aguda ou crônica, é um fenômeno bem des-

crito na literatura, havendo o bloqueio da expressão circulatória do VHB, porém com a persistência do antiHBc no soro e do HBV-DNA no hepatócito, relacionando, nesses casos, a maior progressão da doença hepática e a oncogênese.

A combinação de interferon peguilado com ribavirina seria o esquema preferencial terapêutico nos pacientes com replicação considerada dominante pelo HCV. Podendo também haver a indicação de uso de inibidores de polimerase do HBV nos casos de HBV-DNA em níveis superiores a 2.000 UI/ml.[104-107] Tem sido descrita a recidiva de replicação do VHB após a eliminação do HCV, sendo, portanto, necessário o monitoramento de ambos os vírus, mesmo em pacientes inicialmente com supressão do HBV-DNA.[108]

Não há informações sobre o uso de inibidores de protease nessa população de pacientes, mas não haveria contraindicação para seu uso nos coinfectados com HCV genótipo 1 que poderiam se beneficiar da maior eficácia desse tratamento.[22] Importantes interações medicamentosas podem ser observadas entre o telaprevir e o tenofovir, que devem ser lembradas no tratamento desses pacientes.[109]

Porém, é importante garantir a cobertura de imunização para hepatite B em todo paciente portador de hepatite C e investigar a presença de hepatite D nos portadores de vírus B.

RECOMENDAÇÕES

Indicar imunização para hepatite B em todo portador de hepatite C (recomendação A).

Pacientes coinfectados com hepatite C devem ser tratados com interferon peguilado e ribavirina, seguindo as mesmas regras dos monoinfectados (recomendação B).

Se houver replicação do HBV em níveis significativos antes, durante ou após o tratamento do HCV, a terapêutica com análogos nucleosídeos/nucleotídeos está indicada (recomendação C).

Monitorar a carga viral de ambos os vírus durante e após o término do tratamento, mesmo em pacientes inicialmente com HBV-DNA não detectável, pois é significativo o número de pacientes com recidiva de replicação viral nesses casos (recomendação B).

H. TRATAMENTO DOS PACIENTES COINFECTADOS PELOS VÍRUS DA HEPATITE C E DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

Cerca de 10% e 30% dos indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são coinfectados pelo vírus da hepatite C (HCV). Os coinfectados apresentam progressão acelerada da doença hepática. A progressão é ainda mais rápida entre indivíduos com imunodepressão grave (contagem de linfócitos TCD4(+) < 200 células/mm^3).

A terapêutica antirretroviral (TARV) é fortemente recomendada para os coinfectados e deve ser introduzida previamente ao tratamento da hepatite C, especialmente naqueles com contagem de LT-CD4+ ≤ 500 células/mm^3.

As indicações para tratar o HCV, no coinfectado pelo HIV, são similares às do monoinfectado pelo HCV. A realização de biópsia hepática pré-tratamento é opcional. A presença de fibrose ≥F1 (Metavir) já pode ser considerada indicação de tratamento.[110,111]

A combinação de PEG-IFN-alfa e ribavirina, quando utilizada no tratamento dos coinfectados pelo HIV/HCV, é utilizada nas mesmas doses dos monoinfectados. É fundamental utilizar-se doses de ribavirina de 15 mg/kg ao dia. Vários estudos no passado usaram doses reduzidas dessa droga, e acabaram diminuindo as taxas de resposta virológica sustentada. O tratamento de todos os genótipos com essa terapêutica dupla é de 48 semanas. Pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 eventualmente poderiam ser tratados por 24 semanas se apresentassem RVR (resposta virológica rápida). Claramente essa regra não se aplica a pacientes com carga viral elevada, fibrose avançada e idade superior a 50 anos. Durante a terapia com PEG-IFN + RBV devem ser feitas adaptações no esquema TARV. Didanosina, estavudina e zidovudina estão contraindicadas na presença de ribavirina. O uso de abacavir, a despeito de possível interferência farmacológica com a ribavirina, está autorizado desde que a dose de ribavirina esteja otimizada (15 mg/kg peso).[22,110,111]

Estudos em pacientes coinfectados com o genótipo 1, usando telaprevir ou boceprevir mostram resultados superiores ao tratamento convencional em termos de resposta virológica (74% *versus* 45% de SVR para TVR e 63% *versus* 29% para BOC), mas com maior prevalência de efeitos colaterais.[111-113] Resultados também expressivos têm sido apresentados durante o retratamento de pacientes não respondedores a tratamento prévio com 88% de HCV-RNA indetectável ao final do tratamento com TVR e 63% na semana 16 com BOC.[114,115] Com a primeira droga, a semana 8 foi utilizada para decidir o tratamento por 48 semanas (semana 8 HCV-RNA indetectável) ou 72 semanas (HCV-RNA detectável) enquanto para o boceprevir foi utilizada a semana 12.[114,115] Como nos monoinfectados, a anemia foi o principal evento adverso nos pacientes, a despeito do uso de eritropoetina. Outro problema nessa terapêutica é a interação medicamentosa entre os IPs e as medicações do esquema TARV, devendo ser seguida a tabela abaixo na escolha dos antivirais (tabela 4)[116-119] (guias da Emea e DHHS).

O tratamento com inibidores de protease nos coinfectados deve ter duração fixa de 48 semanas, não se fazendo terapêutica guiada pela resposta, e deve ser aplicada a todo paciente com grau 2 ou mais de fibrose.[22,110]

Estudos com simeprevir demonstram taxas de RVS em torno de 70%, mas a interação medicamentosa ainda é um problema, impedindo a livre utilização de inibidores de protease e analógos não nucleotídeos no esquema TARV. Já o sofosbuvir parece não ter interação medicamentosa importante, e resultados de estudos de fase 3 com sofosbuvir em portadores de genótipo 2 e 3 (Photon 1) por 12 ou 24 semanas mostraram taxas de RVS de 67% e 87%, respectivamente.[120-122]

RECOMENDAÇÕES

Pacientes com síndrome da imunodeficiência humana (HIV) coinfectados pelo vírus C, genótipo 1, com fibrose, devem ser tratados com boceprevir ou telaprevir associados à interferon peguilado e ribavirina (recomendação B). Aqueles com genótipo 2 e 3 devem ser tratados com interferon peguilado e ribavirina em dose de RBV ajustada pelo peso (recomendação A). Pacientes em uso de medicação antirretroviral devem ter atenção maior em decorrência da possibilidade de interações medicamentosas importantes (recomendação A).

Tabela 4. Medicação permitida no esquema antir-retroviral em pacientes em uso de inibidores de protease (boceprevir e telaprevir).

	boceprevir	telaprevir
Análogos nucleosídeos	abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir	abacavir,emtricitabina, lamivudina, tenofovir
Análogos não nucleosídeos	rilpivirina	efavirenz (aumentar dose TPV=1125mg a cada 8hs) etravirina (200mg cada 12 hs)
Inibidores de protease	atazanavir/ritonavir#	atazanavir/ritonavir
Inibidores de integrase§	raltegravir	raltegravir
Inibidores de entrada	maraviroc*	maraviroc*
Inibidores de fusão	nenhum	nenhum

A Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) considera o uso de atazanavir/ritonavir em pacientes sem falha no tratamento prévio e sem resistência à droga de supressão do HIV no início do tratamento com boceprevir, mas esta terapêutica não é indicada pelo guia do DHHS (http://aidsinfo.nih.gov/guidelines). *Há aumento de exposição ao medicamento tanto com TVR (9,5 vezes) quanto com BOC (três vezes) mas o tratamento é bem tolerado com doses de Marviroc de 150mg duas vezes ao dia. § dolutegravir também não revelou interferência clinicamente significativa (Br J Clin Pharmacol 2014; doi: 10.1111/bcp.12428).

I. TRATAMENTO DA HEPATITE C EM PACIENTES RENAIS CRÔNICOS

Atualmente, a biópsia hepática é facultativa, e o tratamento pode ser indicado independentemente dos achados histológicos. Entretanto, é recomendável que a seleção de pacientes para tratamento seja criteriosa e individualizada, considerando a idade do paciente, as comorbidades, o impacto da doença hepática na vida do paciente e a perspectiva de transplante. A imunossupressão tende a agravar a lesão hepática, e o uso de interferon pode precipitar uma rejeição ao enxerto renal.

No tratamento dos pacientes com hepatite C crônica deve-se pesar o impacto da doença hepática. Os portadores de insuficiência renal crônica (IRC) em tratamento conservador devem ser tratados com esquema combinado de PEG-IFN e ribavirina, em dose ajustada conforme o *clearance* de creatinina.

Os pacientes em hemodiálise, especialmente os candidatos a transplante renal, devem ser submetidos a tratamento antiviral. Meta-análise[123] envolvendo estudos não comparativos não demonstrou superioridade do PEG-IFN em relação ao IFNc, entretanto, estudos que compararam o tratamento com os dois tipos de interferon demonstram maior taxa de RVS no grupo tratado com PEG-IFN, quando comparado ao IFNc.[124,125] O Inquérito Nacional de Hepatites Virais em Portadores de IRC (SBH, 2007) também observou uma tendência a maior taxa de RVS em pacientes tratados com PEG-IFN, quando comparados com aqueles tratados com IFNc (33% *versus* 21%; p= 0,06). Nesses casos, o ajuste de dose do PEG-IFN deve ser feito de acordo com o tipo de interferon peguilado: o PEG-IFN alfa-2a deve ser utilizado em dose de 135 mcg por semana, e o PEG-IFN alfa-2b, em dose de 1 mcg/kg por semana.

A associação de ribavirina pode contribuir para uma elevação nas taxas de RVS. Entretanto, por ser uma droga indutora de hemólise, a ribavirina pode causar quadros graves de anemia em renais crônicos. Assim, deve ser utilizada em dose baixa (250 mg a cada três dias ou em dias alternados ou ainda diariamente, de acordo com a tolerância do paciente) e seu emprego deve se restringir a situações em que uma cuidadosa monitorização de hemoglobina possa ser realizada e doses elevadas de eritropoetina estejam disponíveis.[126,127]

Embora boceprevir e telaprevir sejam drogas potencialmente promissoras para o tratamento da hepatite C em renais crônicos[128-130], ainda são escassos os dados sobre segurança e eficácia desses IPs nessa população e por isso devem ser usadas com cuidado. Ajustes da dose desses medicamentos não são necessários. Aguardamos estudos dos novos antivirais nesse importante grupo de pacientes, principalmente as associações de drogas sem IFN e/ou ribavirina.

RECOMENDAÇÕES

A biópsia hepática é facultativa, e o tratamento antiviral pode ser indicado independentemente de achados histológicos ou resultados de estadiamento por métodos mecânicos (recomendação D).

Infecções agudas pelo HCV em portadores de IRC devem ser tratadas com interferon em monoterapia (IFNc ou PEG) (recomendação B).

Em portadores de IRC em tratamento conservador, o esquema recomendado para o tratamento da hepatite C crônica é a associação de PEG-IFN e ribavirina, sendo necessário ajuste da dose pelo *clearance* de creatinina (recomendação D).

Nos pacientes em hemodiálise, a associação de PEG-IFN e ribaviriina (em baixa dose e com cuidadosa monitorização) pode representar a melhor opção (recomendação B). Nos casos em que não for possível o emprego da ribavirina com segurança, recomenda-se o tratamento com PEG-IFN em monoterapia.

Inibidores de protease podem ser utilizados com cautela nesses pacientes, mas apenas em serviços de referência.

J. TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS OU EM LISTA DE TRANSPLANTE

A recorrência do HCV no pós-transplante é tida como universal, e a grande maioria dos pacientes evolui para a cronicidade, com de 20% a 30% dos pacientes podendo apresentar cirrose ao cabo de apenas cinco anos de pós-operatório. A evolução para fase descompensada também é acelerada. Todos esses fatos culminam em uma clara tendência de menor sobrevida do enxerto dos pacientes transplantados por hepatite C nas casuísticas com acompanhamento mais prolongado. No entanto, no Brasil, como na maioria dos centros estrangeiros, a cirrose pelo HCV e suas complicações perfazem o maior contingente de pacientes a ser atendido pelo transplante. Em decorrência desses fatores deve-se tomar

duas atitudes com esses pacientes: prevenção da recorrência e tratamento da doença estabelecida na fase pós-operatória.[130,131]

A prevenção ideal seria só transplantar pacientes não virêmicos, utilizar doadores jovens (<50 anos) e órgãos com tempo de isquemia fria reduzido (<8 horas). Deve-se ainda evitar o tratamento de rejeição celular aguda seja com bolus de corticosteroides, seja com agente antilinfocítico, e minimizar a carga imunossupressora global.[131,132]

O tratamento antiviral do paciente na lista de espera deve ser reservado, nesse momento, apenas para indivíduos classificados como *Child-Pugh* A. A indicação de transplante hepático nessa fase compensada de cirrose ocorre principalmente naqueles que desenvolvem carcinoma hepatocelular. O tratamento pode ser individualizado em pacientes *Child* B com bons fatores preditivos de resposta e sem comorbidades. Entretanto ele é contraindicado em *Child-Pugh* C.[51,50]

Além do tratamento de alguns pacientes *Child-Pugh* B no estudo CUPIC, poucos relatos de tratamento com boceprevir e telaprevir de pacientes aguardando transplante hepático são encontrados na literatura. Pelos riscos elevados de toxicidade hematológica e de complicações graves (descompensações, infecções e óbitos) esses pacientes devem ser tratados apenas em centros especializados, com serviço de transplante ativo. Especialmente em risco estarão os pacientes com plaquetopenia inferior a 100.000 células/mm^3 e albuminemia inferior a 3,5g/dL.[133]

Considera-se adequado tratar a recorrência do HCV após um ano de transplante, com a hepatite crônica estabelecida e comprovada histologicamente (em especial quando tiver grau 2 ou mais da escala Metavir ou com hepatite colestática fibrosante), menores níveis de imunossupressão e menor risco de complicações cirúrgicas pós-operatórias. A toxicidade da combinação de peginterferon e ribavirina (mais frequente e mais severa que no imunocompetente) é fator que posterga o inicio de terapêutica antiviral nesses pacientes e frequentemente requer ajuste de doses dos medicamentos ou mesmo sua interrupção. Quando se faz a análise por ITT (*intention-to-treat*) obtemos RVS modesta (cerca de 30% de RVS). Mesmo assim, a RVS melhora o prognóstico destes pacientes em termos de progressão para cirrose, descompensação e mesmo perda do enxerto quando comparados aos que não respondem ao tratamento.[134]

Os inibidores de protease boceprevir e telaprevir interferem na metabolização da ciclosporina e do tacrolimus,[109,135] aumentando seus níveis séricos de maneira acentuada e expondo os pacientes a riscos de toxicidade medicamentosa. No caso de tratamento com boceprevir, a dose de ciclosporina (CsA) deverá ser reduzida para metade, administrada a cada 24 horas, e o tacrolimus (TAC) se utiliza de 1/10 da dose preconizada, a cada 24 horas. No caso de tratamento com telaprevir, a dose de CsA reduz-se para metade a cada 48 horas, e o TAC administra-se apenas 10% da dose a cada 48 ou 72 horas. É importante que a concentração sérica dos imunossupressores seja checada em intervalos regulares (a cada dois dias) até sua estabilização. Dados preliminares utilizando sofosbuvir e ribavirina na terapêutica de portadores com cirrose hepática e hipertensão portal no pré-transplante imediato mostrou que quase 70% desses pacientes não tiveram recidiva do vírus no pós-Tx, especialmente entre aqueles que entraram para o procedimento com HCV-RNA indetectável. Resultados também animadores foram observados com a administração de sofosbuvir em pacientes transplantados, além da boa tolerância do medicamento e da ausência de interação medicamentosa importante com as drogas imunossupressoras.[136,137]

Os IPs de primeira geração efetivamente aumentam a chance de resposta virológica nos pacientes imunossuprimidos[138-140] e, assim, devem ser usados na terapêutica desses pacientes. Entretanto, como requerem frequente monitorização pela carga adicional de morbidade aliada à dificuldade do manejo da imunossupressão, alguns especialistas reservam esse esquema tríplice para o pós-Tx de não respondedores a tratamento prévio com peg/riba ou em casos de hepatite colestática fibrosante, pela gravidade do quadro.

RECOMENDAÇÕES

Pacientes em lista de espera para transplante hepático devem ser tratados da hepatite C crônica quando clinicamente compensados (*Child-Pugh* A) (recomendação A).

No pós-transplante devem ser tratados os pacientes com evidência clínica de doença evolutiva e após o primeiro ano do transplante (recomendação B).

O esquema triplo com interferon peguilado, ribavirina e inibidores de protease é indicado pela maior eficácia (recomendação B).

No pós-transplante, pelas dificuldades no manejo clínico do paciente e no controle da imunossupressão sugere-se que esse tratamento seja reservado para os casos mais graves, como na hepatite colestática fibrosante e em não respondedores a tratamento prévio com peginterferon e ribavirina (recomendação D).

RECOMENDAÇÕES FINAIS

Uma segunda geração de medicamentos antivirais (sofosbuvir, simeprevir) já foi aprovada para o tratamento da hepatite C e estão em uso em outros países, tanto associados a interferon peguilado e/ou ribavirina, como combinados sem interferon.

Esses medicamentos, conforme apresentado durante este consenso, aliam eficácia mais elevada na obtenção de resposta virológica e melhor perfil de segurança, com redução acentuada dos efeitos colaterais e do tempo de tratamento. Em função dessas características, esses medicamentos representam uma importante evolução no tratamento da hepatite C crônica.

Levando em conta esses fatos, a Sociedade Brasileira de Hepatologia se propõe a atualizar este consenso tão logo essas drogas sejam aprovadas no Brasil.

Ao mesmo tempo, recomenda às autoridades de saúde do país a aprovação e incorporação dessas novas terapêuticas em regime de urgência.

A urgência do pedido se justifica, entre outros motivos, pela frequência e pela gravidade dos eventos adversos que pacientes com doença mais avançada apresentam no tratamento com os atuais inibidores de protease, pela dificuldade de conciliar esse tratamento com os medicamentos em uso pelos portadores da coinfecção com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e com os medicamentos imunossupressores utilizados pelos pacientes transplantados ou, ainda, por pacientes com doenças renais crônicas.

Pela falta de opções terapêuticas no retratamento dos portadores de genótipos 2 e 3 que não responderam ao tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina e que assistem, impotentes, à progressão de sua doença.

REFERÊNCIAS

1. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. Gut. 2004;53:451-55.
2. Williams MJ, Lang-Lenton M, Trent HCV Study Group. Progression of initially mild hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. J Viral Hepat. 2011;18:17-22.
3. Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. Hepatology. 2010;51:388-97.
4. Prati GM, Aghemo A, Rumi MG et al. Hyporesponsiveness to PegIFNα2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. J. Hepatol. 2012;56:341–47.
5. Sebastiani G, Alberti A. How far is noninvasive assessment of liver fibrosis from replacing liver biopsy in hepatitis C? J Viral Hepat. 2012;19:18-32.
6. Bhogal H, Sterling RK. Staging of Liver Disease: which option is right for my patient? Infect Dis Clin N Am. 2012; 26:849-6.
7. Gonzalez HC, Jafri SM, Gordon SC. Role of liver biopsy in the era of direct-acting antivirals. Curr Gastroenterol Rep. 2013;15:307.
8. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample the milder the disease. J Hepatol. 2003;39:239-44.
9. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2005;41:48-54.
10. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens SJE, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology. 2008;134:960-74.
11. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011;140:1970-9.
12. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2009; 49:1083-9.
13. Castéra L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B and C. Gastroenterology. 2012;142:1293–130.
14. Bota S, Herkner H, Sporea I, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis.Liver Int. 2013;33:1138-47.
15. Berzigotti A, Castera L. Hepatology Snapshot - Update on ultrasound imaging of liver fibrosis. J. Hepatol. 2013;59:180-2.
16. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, FibroTest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128:343-50.
17. Degos F, Perez P, Roche B, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). J Hepatol. 2010;5:1013-21.
18. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2009;49:1821-7.
19. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol. 2008;48:835-47.
20. Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, et al. A new combination of blood test and fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2011;106:1255-63.
21. AASLD, IDSA, IAS–USA.Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. [Acesso em 2014 abr 27]. Disponível em: http://www.hcvguidelines.org.
22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C vírus infection. Journal of Hepatology. 2014;60:392-420.
23. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med. 2007;147:677-84.
24. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. Hepatology. 2010;51:2069-76.
25. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology. 2010;52:833-44.
26. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012;308:2584-93.
27. Poordad F, McCone J, Jr. Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011; 364:1195-206.
28. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;364:2405-16.
29. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;365:1014-24.
30. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2014;146:744-53.
31. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364:1207–17.
32. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011; 364: 2417–28.
33. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013; 368: 1878–87.
34. Jacobson I, Dore G, Foster G, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection in treatment naive patients: results from QUEST-1, a Phase III Trial. J Hepatol. 2013;58:S574.
35. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with Peginterferon alpha 2a or alpha 2b and ribavirin in treatment naive HCV genotype 1 patients: QUEST-2, a randomized Phase III trial. J Hepatol. 2013;58:S568.
36. Sulkowski MS, Jacobson I, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi Z, Corregidor A, Fevery B, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype-1 prior null responders with METAVIR F0-2: COSMOS study subgroup analysis. In: 49th Annual Meeting of EASL, London, UK, April 9-13, 2014.
37. Lawitz M, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, et al. Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype-1 prior null-responder / treatment-naïve patients (COSMOS study): primary endpoint (SVR12) results in patients with METAVIR F3-4 (Cohort 2). 49th Annual Meeting of EASL. London, UK, April 9-13, 2014.
38. Shiffman ML, Benhamou Y. Patients with HCV and F1 and F2 fibrosis stage: treat now or wait? Liver Int. 2013;33:105-10.
39. Aronsohn A, Jensen D. Informed deferral: a moral requirement for entry into the hepatitis C virus treatment warehouse. Hepatology. 2012;56:1591-2.
40. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. J Hepatol. 2014 Apr 18. pii: S0168-8278(14)00203-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.022
41. Sulkowski MS, Roberts S, Afdhal N, et al. Ribavirin dose modification in

treatment-naïve and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: no impact on sustained virologic response in phase 3. J Hepatol. 2011;56:5459–60.
42. Poordad F, Lawitz E, Reddy R, et al. Effects of Ribavirin dose reduction VS Erythropoietin for Boceprevir-Related anemia in patients with chronic hepatitis C vírus genotype 1 infection – A Randomized Trial. Gastroenterology. 2013;145:1035-1044.
43. Lawitz E, Zeuzem S, Nyberg LM, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/RBV) in treatment-naïve chronic HCV genotype 1 patients with compensated cirrhosis: sustained virologic response (SVR) and safety subanalyses from the Anemia Management Study. Hepatology 2012;56:216A.
44. Romero-Gómez M, Berenguer M, Molina E, Calleja JL. Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: challenges, opportunities and recommendations. J Hepatol. 2013;59:1323-30.
45. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme J Hepatol. 2013;59:434-41.
46. Hezode C. Boceprevir and Telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. Liver International. 2012;1:32-38.
47. Jacobson I M, Pawlotsky J-M, Afdhal NH, et al. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. J. Viral Hepatitis. 2012;19:1–26.
48. Incivek [package insert]. Cambridge,MA: Vertex, 2011.
49. Cacoub P, Bourliere M, Lübbe J et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. J.Hepatol. 2012;56:455-63.
50. Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to preventrecurrence of hepatitis C after liver transplantation. J Hepatol 2003;39:389–96.
51. Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation:a retrospective study. J Hepatol. 2009;50:719–28.
52. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F, International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C. Liver Transpl. 2003;9:S1–S9.
53. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD practice guideline: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology. 2004;39:1147-71.
54. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. Braz J Med Biol Res. 2005;38:41-9.
55. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004;140:346-55.
56. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. Hepatology. 2007;46:971-81.
57. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and Ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med. 2007;357:124-34.
58. Mangia A, Bandiera F, Montalto G, et al. Individualized treatment with combination of Peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3. J Hepatol. 2010;53:1000-5.
59. Vigani AG, Gonçales ES, Pavan MH, et al. Therapeutic effectiveness of biosimilar standard interferon versus pegylated interferon for chronic hepatitis C genotypes 2 or 3. Braz J Infect Dis. 2012;16:232-6.
60. Rasenack J, Zeuzem S, Feinman SV, et al. Peginterferon alpha-2a (40kD) [Pegasys] improves HR-QOL outcomes compared with unmodified interferonalpha-2a [Roferon-A]: in patients with chronic hepatitis C. Pharmacoeconomics. 2003;21:341-9.
61. Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naive chronic hepatitis C. Pharmacoeconomics. 2004;22:257-65.
62. Parise E, Cheinquer H, Crespo D, et al: Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. Braz J Infect Dis. 2006,10:11–6.
63. Gonçales FL Jr, Moma CA, Vigani AG, et al. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? BMC Infect Dis. 2010;10:212.
64. Artico S, Amaral KM, Gonçalves CB, Picon PD. The effectiveness of retreatment with peginterferon alfa and ribavirin in patients with chronic viral hepatitis C genotype 2 and 3: a prospective cohort study in Brazil. BMC Infect Dis. 2012;12:377.
65. Pessôa MG, Cheinquer H, Almeida PR, et al. Re-treatment of previous non-responders and relapsers to interferon plus ribavirin with peginterferon alfa-2a (40KD), ribavirin ± amantadine in patients with chronic hepatitis C: randomized multicentre clinical trial. Ann Hepatol. 2012;11:52-61.
66. Slavenburg S, Weggelaar I, van Oijen MG, Drenth JP. Optimal length of antiviral therapy in patients with hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a meta-analysis. Antivir Ther. 2009;14: 1139-48.
67. Willems B, Hadziyannis SJ, Morgan TR, et al. Should treatment with peginterferon plus ribavirin be intensified in patients with HCV genotype 2/3 without a rapid virologic response. J Hepatol. 2007;46:S6.
68. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, et al. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:397-404.
69. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha 2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. Hepatology. 2008;47:1837-45.
70. Cheinquer H, Shiffman ML, Zeuzem S, et al. The outcome of 24 vs. 48 weeks of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin on sustained virologic response rates in patients infected with genotype 2 or 3 hepatitis C virus who do not achieve a rapid viral response: the N-CORE study. 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 9-12, 2012.
71. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHESYS cohort confirm results from randomized clinical trials. Hepatology. 2012;56:2039-50.
72. Silva GF, Villela-Nogueira CA, Mello CE, et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response rate in HCV-related advanced fibrosis, a real life study. Braz J Inf Dis. 2014,18:48-52.
73. Lagging M, Rembeck K, Rauning Buhl M, et al. Retreatment with peg-interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection with prior relapse. Scand J Gastroenterol. 2013;48:839-47.
74. Yoshida EM, Sherman M, Bain VG, et al. Re-treatment with peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have relapsed or not responded to a first course of pegylated interferon-based therapy. Can J Gastroenterol. 2009;23:180-4.
75. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. Gastroenterology. 2009;136:1618-28.
76. Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. Therap Adv Gastroenterol. 2014;7:131-40.
77. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks for Patients With HCV Genotype 2 or 3: the VALENCE Trial 64th Annual Meeting of the American Association for the

Study of Liver Diseases. Washington, DC, November 1-5, 2013.
78. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir in Combination With PegIFN and Ribavirin for 12 Weeks Provides High SVR Rates in HCV-Infected Genotype 2 or 3 Treatment- Experienced Patients with and without Compensated Cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 Study. 64rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Washington, DC Nov.
79. Aljumah AA, Murad MH. Pegylated versus standard interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4: A systematic review and meta-analysis. Hepatol Res. 2013;43:1255-63.
80. Wantuck JM Ahmed A, Nguyen MH. Review article: the epidemiology and therapy of chronic hepatitis C genotypes 4, 5 and 6. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39:137-47.
81. Antaki N, Craxi A, Kamal S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. Liver Int. 2010;30:342-55.
82. Khattab MA, Ferenci P, Hadziyannis SJ, et al. Management of hepatitis C virus genotype 4: Recommendations of An International Expert Panel. J Hepatol 2011;54:1250-62.
83. Liu T, Sha K, Yang L, et al. IL-28B polymorphisms correlated with treatment response in HCV-4 mono-infected patients: a meta-analysis. PLoS One. 2014;18:9
84. Esmat G, El Raziky M, El Kassas M, Hassany M, Gamil ME. The future for the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C. Liver Int. 2012;32:146-50.
85. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, et al. Telaprevir activity in treatment-naive patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. J Infect Dis. 2013;208:1000-7.
86. D`Heygere F, George C, Van Vlierberghe H, et al. Efficacy of interferon-based antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 5: a meta-analysis of two large prospective clinical trials. J Med Virol. 2011; 83:815-9.
87. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Hepatitis C genotype 6: A concise review and response-guided therapy proposal. World J Hepatol. 2013;5:496-504.
88. Parise ER, Oliveira AC, Ferraz ML, et al. Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C: clinical aspects and response to treatment with interferon alpha and ribavirin. Rev Inst Med Trop. 2007;49:67-72.
89. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Antiviral therapy of syntomatic HCV-associated mixed cryoglobulinemia: meta-analysis of clinical studies. J Med Virol. 2013;85:1019-27.
90. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, et al. Peg-Inf/ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. Ann Rheum Dis. 2013;00:1-7.
91. Laurito MP, Parise ER. Association between insulin resistance and sustained virologic response in hepatitis C treatment, genotype 1 *versus* 2 and 3: systemic literature review and meta-analysis. Braz J Infect Dis. 2013;17:555-63.
92. Harrison SA, Hamzeh FM, Han J, Pandya PK, Sheikh MY, Vierling JM. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin. Hepatology. 2012;56:464-73.
93. Serfaty L, Forns X, Goeser T, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1. Gut. 2012;61:1473-80.
94. Berk DR, Mallory SB, Keefe EB, Ahmed A. Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5142-51.
95. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatites C infection in infants, children, and adolescentes. JPGN; 2012;54:838-55.
96. Druyts E, Thorlund K, Wu P, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatites C in children and adolescentes: a systematic review and meta-analysis. Clin Infec Dis. 2013;56:961-67.
97. Schwarz KB et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescentes with chronic hepatites C. Gastroenterology. 2011;140:450-58.
98. Sokal E M, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, et al . Peginterferon alfa -2a plus ribavirin fro chronic hepatites C vírus infection in children and adolescents. J Hepatol. 2010;52:827-31.
99. Wiśniewska-Ligier M, Pawłowska M, Pilarczyk M, et al. Efficacy of pegylated interferon α-2b and ribavirin in chronic hepatitis C virus (genotypes 1 and 4) infection. JPGN. 2013;57:694-9.
100. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. Hepatology. 2012;56:523-31.
101. Branco F, Mattos AA, Coral GP, et al. Occult Hepatitis B vírus infection in patients with chronic liver disease due to hepatites C vírus and hepatocellular carcinoma in Brazil. Arq Gastrol. 2007;44:58-63.
102. Sagnelli E, Coppola N, Messina V, et al. HBV superinfection in hepatites C vírus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. Hepatology. 2002;36:1285-91.
103. Liu Z, Hou J. Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) dual infection. Int. J. Med. Sci. 2006;3:57-62.
104. Chen LW, Chien RN, Yen CL, et al. Therapeutic effects of pegylated interferon plus ribavirin in chronic hepatites C patients with occult hepatites B vírus dual infection. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:259-63.
105. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et l. Peginterferon alfa-2a plus riba virin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viroses. Gastroenterology. 2009;136:496-504.
106. Pothoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. Expert Opin Pharmacother. 2010;11:919-28.
107. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. J Hepatol. 2008;49:688–94.
108. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. Scand J Gastroenterol. 2009;44:1487–90.
109. Liverpool Hep iCharts. hep-druginteractions. www.hep-druginteractions.org/
110. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 7.0, 2013. Treatment of HCV in Persons with HCV/HIV Co-infection. Disponível em: http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf
111. Naggie S, Sulkowski MS. Management of patients coinfected with HCV and HIV: a close look at the role for direct-acting antivirals. Gastroenterology. 2012;142:1324-34.
112. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013;159:86-96.
113. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, et al. Boceprevir vs. placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013;13:597–605.
114. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, Vincent C, Pol S, Valantin MA, Lacombe K, et al. High Early Virological Response with Telaprevir-PegIFN-RBV in treatment-experienced, HCV genotype 1, HIV coinfected patients: ANRS HC26 TelapreVIH Study. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Atlanta, march 3-6, 2013.
115. Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, Renault A, Quertainmont Y, Rosenthal E, et al. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High EVR with Boceprevir+peg-IFN+ RBV in HCV/HIV-co-infected Patients with Previous Failure to peg-IFN+RBVCROI 2013. [Abstract 37]. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, March 3-6, 2013.

116. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. Hepatology. 2012;55:1620–28.
117. Rhee E, Feng H-P, Xuan F, Lin W, Smith C, Zhu Y, Butterton J. Absence of a significant pharmacokinetic interaction between the hepatitis c virus protease. [Abstract 537]. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Atlanta, march 3-6, 2013.
118. Rockstroh J, Bhagani S. Managing HIV/hepatitis C co-infection in the era of direct acting antivirals BMC Med. 2013;11:234. doi: 10.1186/1741-7015-11-234.
119. Wilby KJ, Greanya ED, Ford JA, Yoshida EM, Partovi N. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: implications for HIV and transplant patients. Ann Hepatol. 2012;11:179-85.
120. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, et al. Simeprevir with pegylated interferon/ribavirin in patients co-infected with chronic hepatitis C virus and HIV-1. Week 24 interim analysis of the TCM 435-C212 Study. [Abstract 154LB]. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Atlanta, march 3-6, 2013.
121. Rodriguez-Torres M, Gonzalez M, Rossi S, et al.: HIV/HCV coinfected and HCV monoinfected patients have similar early HCV viral kinetics with the potent HCV nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir (SOF). [Abstract H1921a]. In: 52nd International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 9-12 September 2012, San Francisco.
122. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lalezari JP, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart MC. et al. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). [Abstract 212]. In: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington DC, 2013.
123. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. J Viral Hepat. 2011;18:263-9.
124. Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, et al. Pegylated interferon alpha-2a *versus* standard interferon alpha-2a for treatment-naive dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. Gut. 2008;57:525-30.
125. Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F, et al. Low-dose peginterferon alfa-2a is safe and produces a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:242–48.
126. Liu CH, Huang CF, Liu CJ, et al. Pegylated interferon-alpha2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013;159:729-38.
127. Liu CH, Liang CC, Liu CJ, et al. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. Gut. 2009; 58:314–16.
128. Treitel M, Marbury T, Preston RA, et al. Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. Clin Pharmacokinet. 2012;51:619–28.
129. Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, et al. The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. J Hepatol 2011;54:S492.
130. Basu PP, Siriki R, Shah NJ, et al. Telaprevir with adjusted dose of ribavirin in naïve CHC-G1: efficacy and treatment in CHC in hemodialysis population. Target C (RCT). J Hepatol. 2013;58:S30–S31.
131. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. Gastroenterology. 2002;122:889–96.
132. Ciria R, Pleguezuelo M, Khorsandi SE, et al. Strategies to reduce hepatitis C virus recurrence after liver transplantation World J Hepatol. 2013;5:237–50.
133. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis. Gastroenterology. 2014 Apr 3. pii: S0016-5085(14)00449-1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.051.
134. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. JHepatol. 2008;49:274–87.
135. Garg V, Van Heeswijk R, Lee JE, et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. Hepatology. 2011;54:20–27.
136. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault N, Brown R Jr, Fenkel JM. et al. Pretransplant Sofosbuvir and Ribavirin to Prevent Recurrence of HCV Infection after Liver Transplantation. [Abstract 213]. In: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013). Washington, DC, November 1-5, 2013.
137. Charlton MR, Gane EJ, Manns MP, Brown RS Jr, Curry MP, Kwo Paul, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of Established Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. [Abstract LB-2]. In: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013). Washington, DC, November 1-5, 2013.
138. Pungpapong S, Aqel BA, Koning L, et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. Liver Transpl. 2013,19:690–700.
139. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée JC, Samuel D. Management of HCV transplant patients with triple therapy. Liver Int. 2014 ;34:46-52.
140. Werner CR, Egetemeyr DP, Nadalin S, et al. Treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C post-liver transplantation: single center experience with telaprevir-based triple therapy. Z Gastroenterol. 2014;52:27-34.

Apoio

MSD Roche janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Apoio

MSD

Roche

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson-Johnson