



The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid



Consenso

Recomendações das Sociedades Brasileiras de Hepatologia (SBH) e Infectologia (SBI) para o tratamento da hepatite C no Brasil com novos medicamentos antivirais de ação direta (DAAs)

Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) e Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)

Grau de recomendação segundo a força de evidência científica:

- A – Recomendação baseada em estudos experimentais ou observacionais de consistência, havendo pouca probabilidade de ser modificada por novas evidências;
- B – Recomendação baseada em estudos experimentais ou observacionais de menor consistência, passível de ser modificada diante de novas evidências;
- C – Recomendação baseada em relatos de casos e/ou estudos não controlados;
- D – Recomendação apoiada em opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivos

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

Os objetivos do tratamento são: reduzir a progressão da doença, prevenir as complicações causadas pela 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.

O controle da doença no Brasil deve ser o objetivo maior a ser perseguido e alcançado, mas somente poderá ser atingido quando a maioria dos pacientes estiver diagnosticada e o acesso ao tratamento for universal. Enquanto isso não ocorre, é tarefa

das sociedades médicas, das instituições governamentais e da sociedade civil buscar meios para tornar esse objetivo realidade.

Introdução

A hepatite crônica pelo VHC acomete cerca de 180 milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se que, no Brasil, existam atualmente 2 milhões de pacientes infectados, e a maioria deles desconhece seu diagnóstico. Sem sintomas específicos, a hepatite C evolui de maneira arrastada, usualmente silenciosa, durante décadas. Contudo, ao agravar-se, pode progredir para o desenvolvimento de cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular, constituindo a causa mais frequente de indicação de transplante hepático no mundo ocidental e também no Brasil.

Os novos medicamentos aprovados pela ANVISA para tratamento da hepatite C foram sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir e o esquema 3D, com veruprevir/ritonavir, ombitasvir e dasabuvir. Com exceção do último, todos os demais estão presentes nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, recentemente publicados no Diário Oficial da União.

Recomendações no estadiamento e tratamento da hepatite C

Sempre que possível, utilizar métodos não invasivos no estadiamento da doença. A biopsia do fígado na hepatite C crônica fica reservada para casos com suspeita clínica de associação com outra doença hepática, nos casos de discordância entre os resultados de métodos não invasivos

ou na impossibilidade técnica ou clínica do uso de métodos indiretos validados (Recomendação A). Entre os métodos indiretos para estadiamento da fibrose, dá-se preferência aos métodos mecânicos, particularmente a elastografia transitória pelo FibroScan® (Recomendação A). Métodos acoplados ao ultrassom, como ARFI e elastometria por *shear wave*, apresentam sensibilidade semelhante ao FibroScan® e podem ser utilizados, mas com menor validação diagnóstica e técnica (Recomendação B).

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

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

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

Quem tratar

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

A terapia oral *Interferon free*, já disponibilizada no Brasil (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, esquema 3D com ou sem ribavirina), poderá ser priorizada para os pacientes portadores do VHC, virgens de tratamento ou previamente tratados, com fibrose significativa (metavir \geq F2) e/ou manifestações extra-hepáticas importantes, com potencial de evolução para lesão em órgão alvo e/ou com impacto na qualidade de vida, que devem ser tratados, independentemente do grau de fibrose. Pacientes não respondedores parciais ou nulos poderão alcançar maiores chance de resposta virológica sustentada (RVS) com terapia oral livre de interferon, mesmo na presença de fibrose avançada (metavir F3/F4).

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

Acompanhamento do paciente e avaliação virológica da resposta ao tratamento

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

O acompanhamento bioquímico dos pacientes deve ser feito ao final do primeiro mês de tratamento, incluindo avaliação hepática (AST, ALT, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, TAP e albumina), função renal (ureia e creatinina), hemograma, glicemia de jejum, sódio e potássio. Esse perfil laboratorial mínimo deverá ser adaptado a cada caso e repetido de acordo com as necessidades individuais de cada paciente (Recomendação B).

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

Tratamento do paciente mono infectado com VHC genótipo 1, virgem de tratamento ou experimentado, sem complicações

Sofosbuvir associado a simeprevir ou daclatasvir e o esquema veruprevir + ritonavir coformulado com ombitasvir + dasabuvir (esquema 3D) são recomendados como a primeira linha de tratamento para esses pacientes (Recomendação A).

Pacientes não cirróticos podem ser tratados por 12 semanas com sofosbuvir + simeprevir ou sofosbuvir + daclatasvir, ambos sem ribavirina, independentemente do subtipo do genótipo 1. O esquema 3D por 12 semanas também pode ser uma opção nesses casos, sendo usado sem ribavirina para genótipo 1b e com ribavirina para genótipo 1a (Recomendação A). No caso de portadores de genótipo 1a, cirróticos, respondedores nulos (ou não respondedor sem padrão de resposta conhecido) a tratamento prévio, o tempo de uso da medicação deve ser ampliado para 24 semanas.

Pacientes cirróticos compensados (Child A), independentemente do subtipo do genótipo 1, podem ser tratados com sofosbuvir + simeprevir por 12 semanas (com ribavirina opcional) ou sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas. Pacientes com cirrose, quando tratados com sofosbuvir + daclatasvir, devem ter seu tratamento prolongado para 24 semanas no caso de serem intolerantes à ribavirina. O esquema 3D por 12 semanas pode ser usado sem ribavirina no genótipo 1b e com ribavirina no 1a (Recomendação A).

Pacientes previamente tratados com inibidores de protease de primeira geração (boceprevir e telaprevir) ou com cirrose avançada (Child B ou C) devem ser tratados preferencialmente com associação sofosbuvir + daclatasvir por 24 semanas, com ribavirina, se for tolerada (Recomendação B).

Tratamento do paciente com VHC genótipo 2

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

Para pacientes intolerantes à ribavirina, a associação sofosbuvir + daclatasvir pode ser indicada por 12 semanas (Recomendação B).

Em pacientes cirróticos experimentados, pode-se considerar a extensão do tratamento (sofosbuvir + ribavirina) para 16

semanas ou a utilização de sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 a 24 semanas (Recomendação B).

Tratamento do paciente com VHC genótipo 3

Para pacientes não cirróticos, virgens de tratamento ou experimentados, o tratamento recomendado é a associação de sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas (Recomendação A).

Pacientes cirróticos, virgens de tratamento ou previamente experimentados, devem ser tratados com esquema com sofosbuvir + daclatasvir, com ou sem ribavirina, durante 24 semanas (Recomendação B).

Na utilização de sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas é obrigatória a utilização de ribavirina (Recomendação B).

Sofosbuvir + peg-interferon + ribavirina por 12 semanas é outra alternativa terapêutica para pacientes tolerantes ao interferon (Recomendação B).

Tratamento do paciente com VHC genótipo 4

O tratamento dos pacientes com genótipo 4 pode ser realizado com a associação de sofosbuvir + peg-interferon + ribavirina por 12 semanas (Recomendação A).

Para pacientes intolerantes ao interferon, o tratamento pode ser realizado com os esquemas (Recomendação B):

- sofosbuvir + simeprevir por 12 semanas;
- sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas.

Obs: Em cirróticos, recomenda-se a associação com ribavirina.

Tratamento dos pacientes com VHC genótipos 5 e 6

O tratamento dos pacientes com genótipos 5 e 6 deve ser realizado com a associação de sofosbuvir + peg-interferon + ribavirina por 12 semanas (Recomendação C).

Pacientes intolerantes ao peg-interferon podem ser tratados com sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas. Nos pacientes com cirrose, recomenda-se associar ribavirina (Recomendação C).

Tratamento em pacientes com doença renal crônica e transplante renal

Para portadores de insuficiência renal crônica (IRC) em tratamento conservador e com *clearance* de creatinina > 30 mL/min, o esquema recomendado é a associação de sofosbuvir + simeprevir ou sofosbuvir + daclatasvir, sem a necessidade de ajuste das doses. O uso de ribavirina associado aos esquemas em pacientes cirróticos deve ser feito com cautela (Recomendação C).

Pelos estudos existentes até o momento, o esquema com maior segurança de uso em pacientes com genótipo 1 sob regime de hemodiálise é o esquema 3D – associação veruprevir-ritonavir, dasabuvir e ombitasvir (Recomendação B).

Por fim, a associação de sofosbuvir + simeprevir (em genótipo 1) ou sofosbuvir + daclatasvir (em todos os genótipos) deve

ser avaliada com cautela em pacientes com doença renal terminal, uma vez que esquemas seguros de diferentes doses de sofosbuvir ainda não estão estabelecidos para essa população (Recomendação D).

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

Tratamento da hepatite C crônica em pacientes coinfectados com VHC-HIV

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

O tratamento da hepatite C crônica em coinfectados com o HIV deve ser realizado seguindo as mesmas orientações aplicáveis aos mono infectados pelo VHC (Recomendação A).

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

É condição obrigatória a adequação da terapia antirretroviral (TARV), conforme as informações atualizadas de interações medicamentosas com os DAAs, visando à segurança e à eficácia do tratamento das duas infecções (Recomendação A).

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

Tratamento da hepatite C crônica no pós-transplante hepático

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

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

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

Quando indicada a associação com ribavirina, seu uso deve ser iniciado em dose mais baixa e elevado de modo progressivo, de acordo com a tolerância do paciente (Recomendação C).

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

Recomendações pós-tratamento

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

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

Possibilidade de resistência nas falhas de tratamento com DAAs

Os ensaios clínicos e os estudos de “vida real” com esses medicamentos mostram taxas de sucesso (RVS) em torno de 95% e 90%, respectivamente. Portanto, cerca de 5% a 10% dos pacientes poderão necessitar de retratamento, em consequência das falhas que costumam cursar com viremia. Esses vírus constantemente são representações de quasiespecies do VHC contendo mutações de resistência aos fármacos utilizados, ditas RAVs (*resistance antiviral variants*). A persistência dessas populações de vírus contendo essas RAVs, após a interrupção do tratamento, pode variar conforme a classe farmacológica considerada.

O sofosbuvir tem uma elevada barreira genética à resistência viral, e variantes resistentes do VHC, clinicamente significativas, só excepcionalmente foram relatadas com seu uso. Além do mais, quando elas foram detectadas, desapareceram rapidamente após a interrupção do tratamento. Desse modo, as estratégias de retratamento deveriam incluir sofosbuvir. Em contraste, pacientes expostos a um inibidor de protease (simeprevir ou veruprevir), a um inibidor de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir) ou a um inibidor não nucleosídico da polimerase do VHC (dasabuvir), se não conseguem alcançar RVS, costumam apresentar emergência de RAVs voltadas às respectivas classes. As RAVs relacionadas aos inibidores de polimerase não nucleosídicos podem demorar um pouco mais para desaparecer. As relacionadas aos inibidores da NS5A têm alta capacidade replicativa e permanecem dominantes por longo tempo.

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

nas. Pacientes sem necessidade urgente de tratamento devem aguardar até que mais opções terapêuticas alternativas e mais dados tornem-se disponíveis. A utilização, na prática clínica, de testes para detecção de resistência do VHC aos DAAs ainda não foi suficientemente estudada. A diretriz americana recomenda sua utilização em pacientes com falha prévia aos NS5A ou ao esquema 3D, para pacientes com genótipo 1 e necessidade imediata de tratamento (<http://www.hcvguidelines.org/full-report/retreatment-box-summary-recommendations-patients-whom-previous-treatment-has-failed>. Acessado em 10/02/2016). Novos esquemas terapêuticos deverão ser submetidos à aprovação no Brasil nos próximos anos, e poderão colaborar para os retratamentos da hepatite C que falhem aos esquemas atuais.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

B I B L I O G R A F I A

- Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147:359-65.
- Berzigotti A, Castera L. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis. *J Hepatol*. 2013;59:180-2.
- Aqel BA, Pungpapong S, Leise M, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62:1004-12.
- Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Effectiveness of sofosbuvir-based regimens in genotype 1 and 2 hepatitis C virus infection in 4026 U.S. Veterans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:559-73.
- 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.
- 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.
- Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, et al. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1074-84.
- Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. 2013;57:1182-91.
- 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.
- Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015;148:108-17.

- Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*. 2015;148:100-7.
- 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;53:1013-21.
- Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, Diário Oficial da União, Brasil. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_v1.pdf
- Doss W, Shiha G, Hassany M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. *J Hepatol*. 2015;63:581-5.
- Eron JJ, Lalezari J, Slim J, et al. Safety and efficacy of ombitasvir-450/r and dasabuvir and ribavirin in HCV/HIV-1 co-infected patients receiving atazanavir or raltegravir ART regimens. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19500.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63:199-236.
- Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268:2420-5.
- Fazel Y, Lam B, Golabi P, Younossi Z. Safety analysis of sofosbuvir and ledipasvir for treating hepatitis C. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:1317-26.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-603.
- Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64:301-7.
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983-92.
- Foster GR, McLauchlan J, Irving W, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV Genotypes 1 and 3. In: International Liver Congress 2015. The European Association for the Study of the Liver (EASL). Abstract O002. *J Hepatol*. 2015;62:S190-S1.
- Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. BOSON Study Group. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015;149:1462-70.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960-74.
- Gonzalez HC, Jafri SM, Gordon SC. Role of liver biopsy in the era of direct-acting antivirals. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:307.
- Hézode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385:2502-9.
- Hezode C, de Ledinghen V, Fontaine H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. In: International Liver Congress 2015. The European Association for the Study of the Liver (EASL). Abstract LP05. *J Hepatol*. 2015;62(Suppl 2):S265-S6.
- Kai Y, Hikita H, Tatsumi T, et al. Emergence of hepatitis C virus NS5A L31V plus Y93H variant upon treatment failure of daclatasvir and asunaprevir is relatively resistant to ledipasvir and NS5B polymerase nucleotide inhibitor GS-558093 in human hepatocyte chimeric mice. *J Gastroenterol*. 2015;50:1145-51.
- Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013;381:2100-7.
- Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, et al. Long-term follow-up of treatment-emergent resistance-associated variants in NS3, NS5A and NS5B with paritaprevir/r-, ombitasvir- and dasabuvir-based regimens. In: International Liver Congress 2015. The European Association for the Study of the Liver (EASL). Abstract O057. *J Hepatol*. 2015;62(S2):S220.
- Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, et al. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir/ABT-450/r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. *Hepatology*. 2014;60:1134a-5a.
- Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:401-8.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-87.
- Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*. 2015 Dec 24. doi: 10.1002/hep.28422. [Epub ahead of print]
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384:1756-65.
- Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2007;46:775-82.
- Liu S, Watcha D, Holodniy M, Goldhaber-Fiebert JD. Sofosbuvir-based treatment regimens for chronic, genotype 1 hepatitis C virus infection in U.S. incarcerated populations: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:546-53.
- McPhee F, Hernandez D, Yu F, et al. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology*. 2013;58:902-11.
- Modi AA, Nazario H, Trotter JF, et al. Safety and efficacy of simeprevir plus Sofosbuvir with or without Ribavirin in patients with decompensated genotype 1 hepatitis C cirrhosis. *Liver Transpl*. 2016;22:281-6.
- Molina JM, Orkin C, Iser DM, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2015;385:1098-106.

- Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and Simeprevir in Hepatitis C genotype 1- patients with End-Stage Renal Disease on hemodialysis or GFR < 30mL/min. *Liver Int.* 2015 Nov 19. doi: 10.1111/liv.13025. [Epub ahead of print]
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015;61:1127-35.
- Oliveira AC, El-Bacha I, Vianna MV, Parise ER. Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C. *Ann Hepatol* (accepted).
- Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014;21:762-8.
- Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:804-11.
- Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related Child's class A cirrhosis. *Gastroenterology.* 2015;148:762-70.
- Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. *Dig Liver Dis.* 2014;46:923-7.
- Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, et al. Sofosbuvir plus pegylated interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. *Hepatology.* 2015;62:129-34.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1973-82.
- Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for HCV Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant Recurrence *Hepatology.* 2016 Jan 11. doi: 10.1002/hep.28446. [Epub ahead of print]
- Poynard T, Munteanu M, Luckina E, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol.* 2013;58:928-35.
- Castera L. Noninvasive Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35:291-303.
- Saab S, Greenberg A, Li E, et al. Sofosbuvir and simeprevir is effective for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver Int.* 2015;35:2442-7.
- Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, et al. Baseline and Post-Baseline Resistance Analyses of Phase 2/3 Studies of Ledipasvir/Sofosbuvir ± RBV. In: 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA Nov 7-11. [Abstract 1926] *Hepatology.* 2014;60:1128A.
- Saxena V, Nyberg L, Pauly M, et al. Safety and Efficacy of Simeprevir/ Sofosbuvir in Hepatitis C-Infected Patients With Compensated and Decompensated Cirrhosis. *Hepatology.* 2015;62:715-25.
- 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.
- Sebastiani G, Alberti A. How far is noninvasive assessment of liver fibrosis from replacing liver biopsy in hepatitis C? *J Viral Hepat;* 2012;19(Suppl 1):18-32.
- Shiffman ML, James AM, Long AG, Alexander PC. Treatment of chronic HCV with sofosbuvir and simeprevir in patients with cirrhosis and contraindications to interferon and/or ribavirin. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1179-85.
- Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA.* 2015;313:1223-31.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211-21.
- Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al.; PHOTON-1 Investigators. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA.* 2014;312:353-61.
- Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2013;57:221-9.
- Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N, et al. Infrequent development of resistance in genotype 1-6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1666-74.
- Usluer G, Erben N, Aykin N, et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:1873-8.
- 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.
- Verlinden W, Bourgeois S, De Maeyer M, et al. Validation of APRI and FIB-4 score in an Antwerp cohort of chronic hepatitis C patients. *Acta Gastroenterol Belg.* 2015;78:373-80.
- Wang C, Sun JH, O'Boyle DR 2nd, et al. Persistence of resistant variants in hepatitis C virus-infected patients treated with the NS5A replication complex inhibitor daclatasvir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2054-65.
- Wehmeyer MH, Jordan S, Lüth S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based triple therapy in hepatitis C genotype 4 infection. *Dig Liver Dis.* 2015;47:811-4.
- WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014, 124 pp. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines/en/>.
- Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al.; ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med.* 2015;373:714-25.
- Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015;61:41-5.
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al.; VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370:1993-2001.
- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370:1604-14.