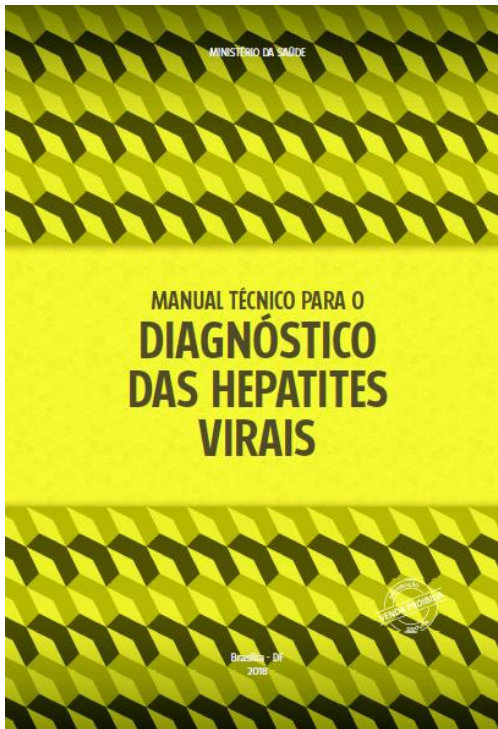




apresentam

# **Hepatite C: Diagnóstico e Tratamento**

**Aline Vitali Grando**



Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do Hiv/Aids e das Hepatites Virais  
Coordenação-Geral de Vigilância e Prevenção de Ist, Aids e Hepatites Virais  
Coordenação de Vigilância das Ist, Aids e Hepatites Virais

DESPACHO

COVIG/CGVP/.DIAHV/SVS/MS

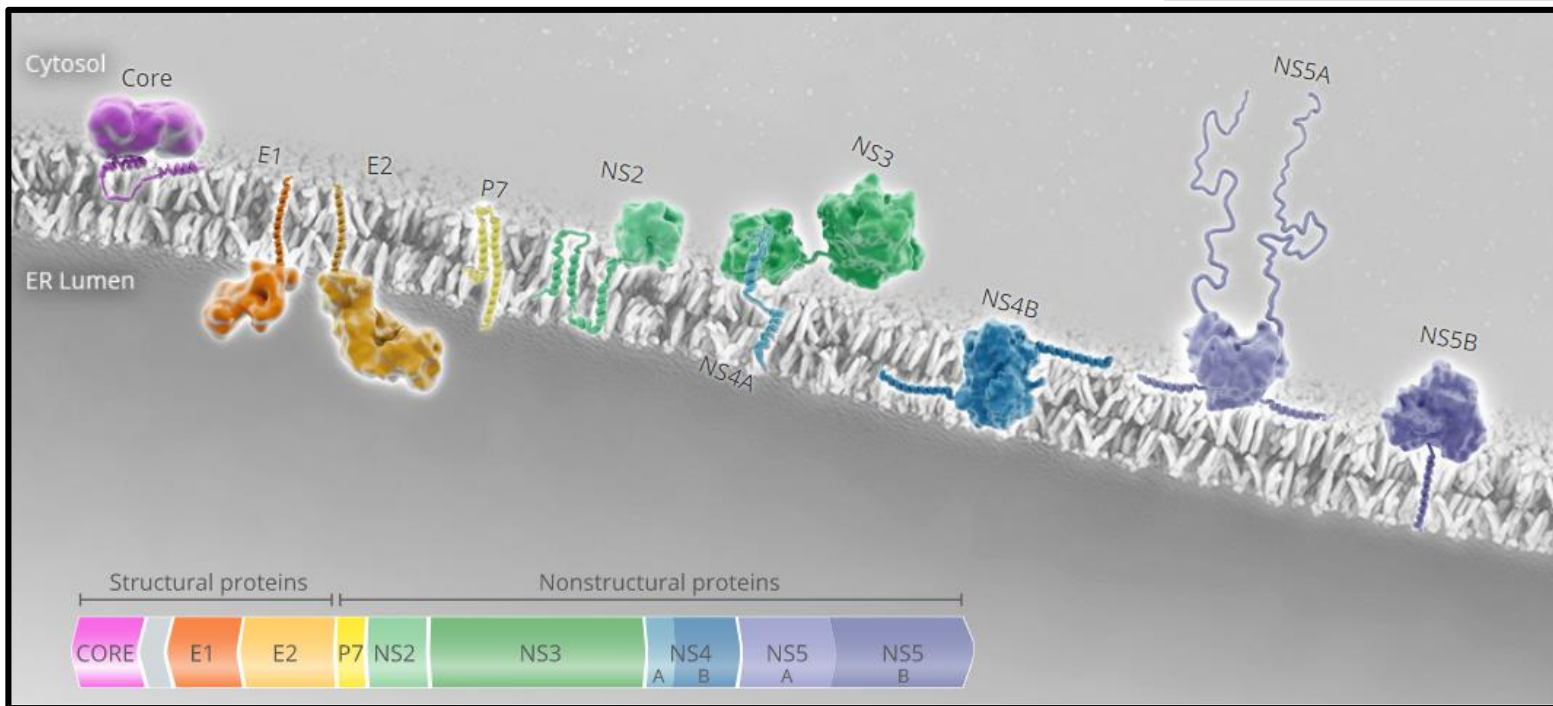
Brasília, 20 de março de 2019.

NOTA INFORMATIVA Nº 13/2019-COVIG/CGVP/.DIAHV/SVS/MS (retificada em 20/03/2019)

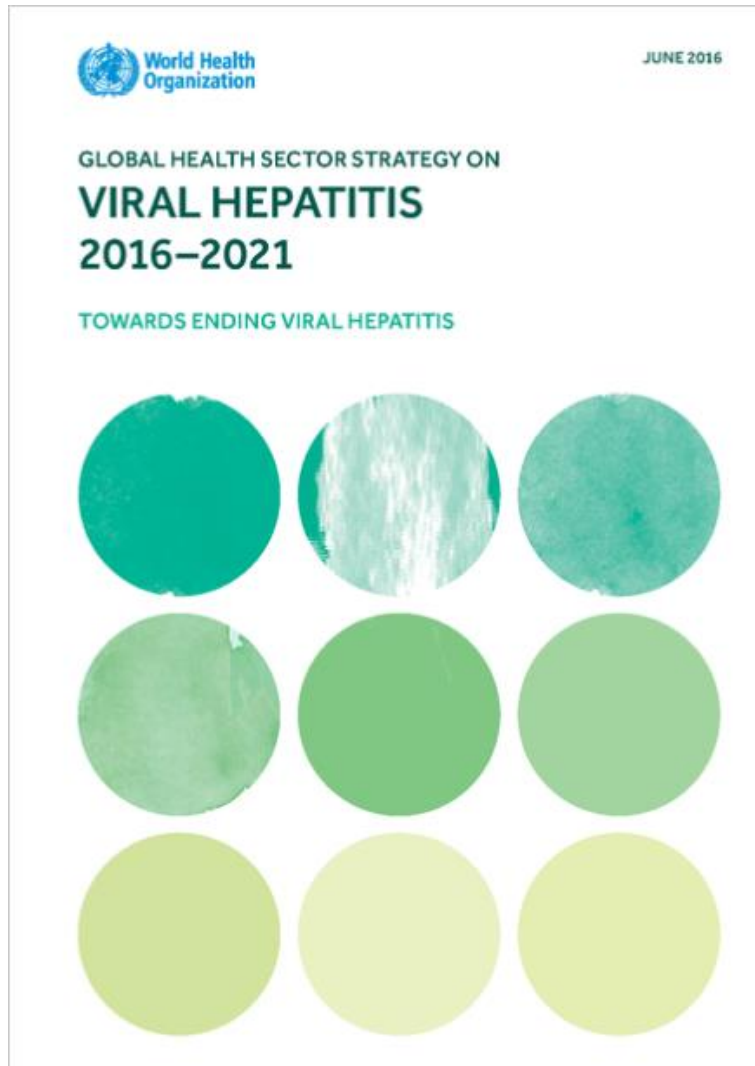
<http://www.aids.gov.br/pt-br>

# Estrutura do HCV

- ✓ Gênero *Hepacivirus* genus
- ✓ Família *Flaviviridae*
- ✓ RNA



# Eliminação do HCV



Estratégias globais para alcançar a eliminação da hepatite C como problema de saúde pública até 2030

- ✓ Desenvolver ações de saúde para o diagnóstico da hepatite C na população acima de 40 anos de idade e grupos prioritários
- ✓ Linha de cuidado para HV
- ✓ Fortalecer a vigilância epidemiológica das HV

# Eliminação do HCV

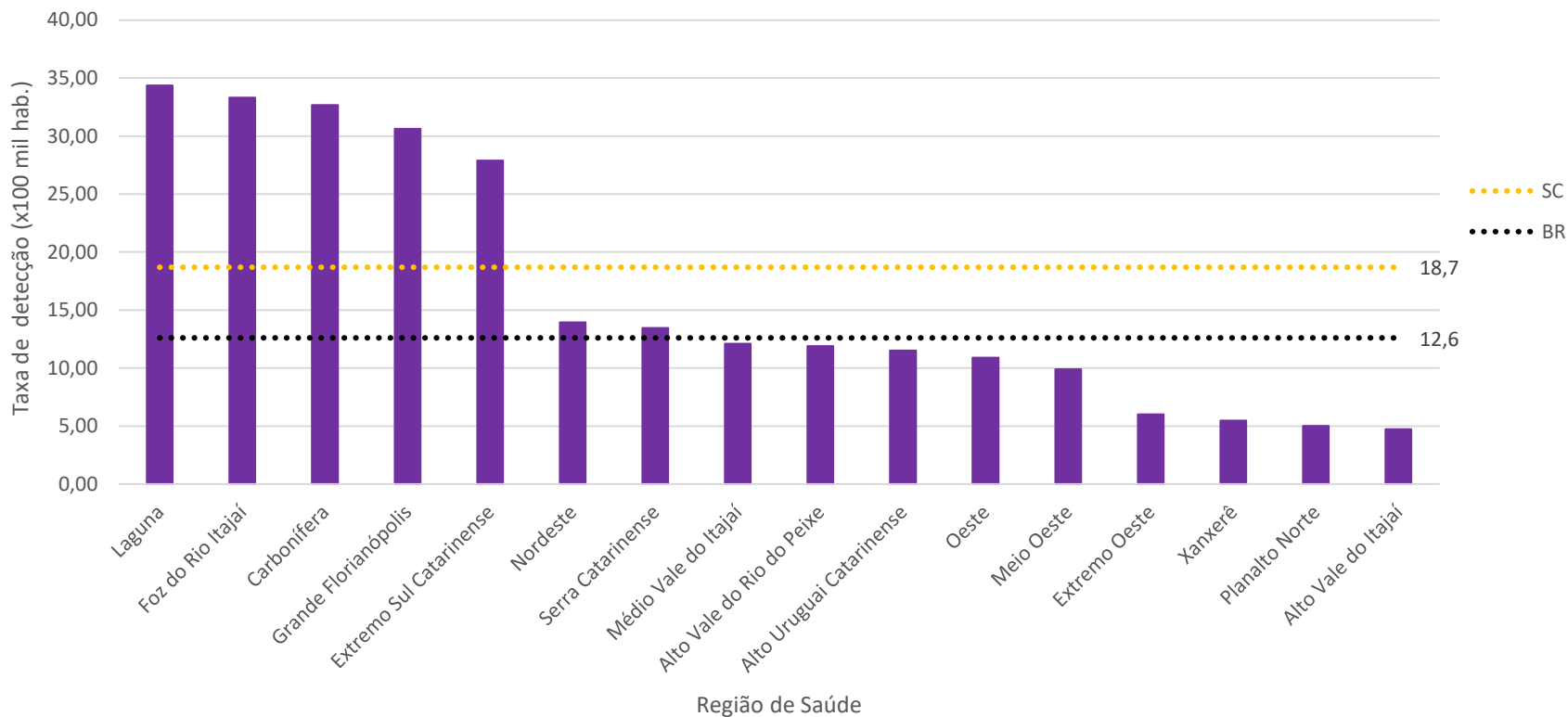
**Tabela 1:** Estimativa da prevalência hepatite C no Brasil

| Casos de hepatite C no Brasil – 2017 | Número    | Prevalência |
|--------------------------------------|-----------|-------------|
| Anti HCV reagente (15-69 anos)       | 1.083.000 | 0,71%       |
| HCV-RNA detectável (casos virêmicos) | 657.000   | 60,7%       |

Fonte: Benzaken et al., 2018.

Brasil: De 1999 a 2018: **228.695** casos confirmados de hepatite C.

# Taxa de detecção Hepatite C – SC, 2018



Fonte: Sinan/ DIVE/SUV/SES

Notas: Taxa de detecção calculada por 100.000 habitantes  
Casos confirmados no SINAN até 15 de julho de 2019.

# Quem e quando testar?

## Ao menos uma vez na vida

- ✓ Idade  $\geq$  40 anos
- ✓ Antecedente de uso de álcool e outras drogas
- ✓ Transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1993
- ✓ Transplantados
- ✓ Antecedente de exposição percutânea/parenteral materiais biológicos que não obedecem às normas da vigilância sanitária
- ✓ Crianças nascidas de mães com hepatite C
- ✓ Parcerias sexuais ou contactantes domiciliares de pessoa com HCV
- ✓ Pessoas privadas de liberdade
- ✓ Com diabetes, doenças cardiovasculares, antecedentes psiquiátricos, doença renal ou imunodepressão
- ✓ Doença hepática sem diagnóstico, elevação de ALT e/ou AST



# Quem e quando testar?

## **A cada ano**

- ✓ Pessoas vivendo com HIV
- ✓ Histórico de IST
- ✓ Vida sexual ativa com uso inconsistente de preservativo
- ✓ Pessoas trans
- ✓ Trabalhadores(as) do sexo
- ✓ Em situação de rua
- ✓ Usuários de álcool e outras drogas

## **A cada 3 meses**

- ✓ Em uso de PrEP

## **A cada 6 meses**

- ✓ Em hemodiálise

# Diagnóstico Laboratorial

**Tabela 2:** Período de incubação, prevalência de forma icterica e cronificação da infecção pelos diferentes vírus causadores das hepatites virais

| Agente etiológico | Período de incubação  | Forma icterica   | Cronificação  |
|-------------------|---|--|---|
| HAV               | 15 a 45 dias  | 5% a 10% em menores de 6 anos;<br>70% a 80% em adultos | Não existem relatos de formas crônicas  |
| HBV               | 30 a 180 dias   | 30%  | 90% em recém-nascidos;<br>5% a 10% após 5 anos de idade   |
| HCV               | 15 a 150 dias   | Cerca de 20%   | 70% a 85%   |
| HDV               | Semelhante ao da hepatite B, porém menor na superinfecção: 15 a 56 dias | Variável   | Variável  |
| HEV               | 15 a 60 dias (média de 42 dias)   | Variável   | Relatos de cronificação apenas em indivíduos <b>imunossuprimidos/ imunodeprimidos<sup>G</sup></b> |

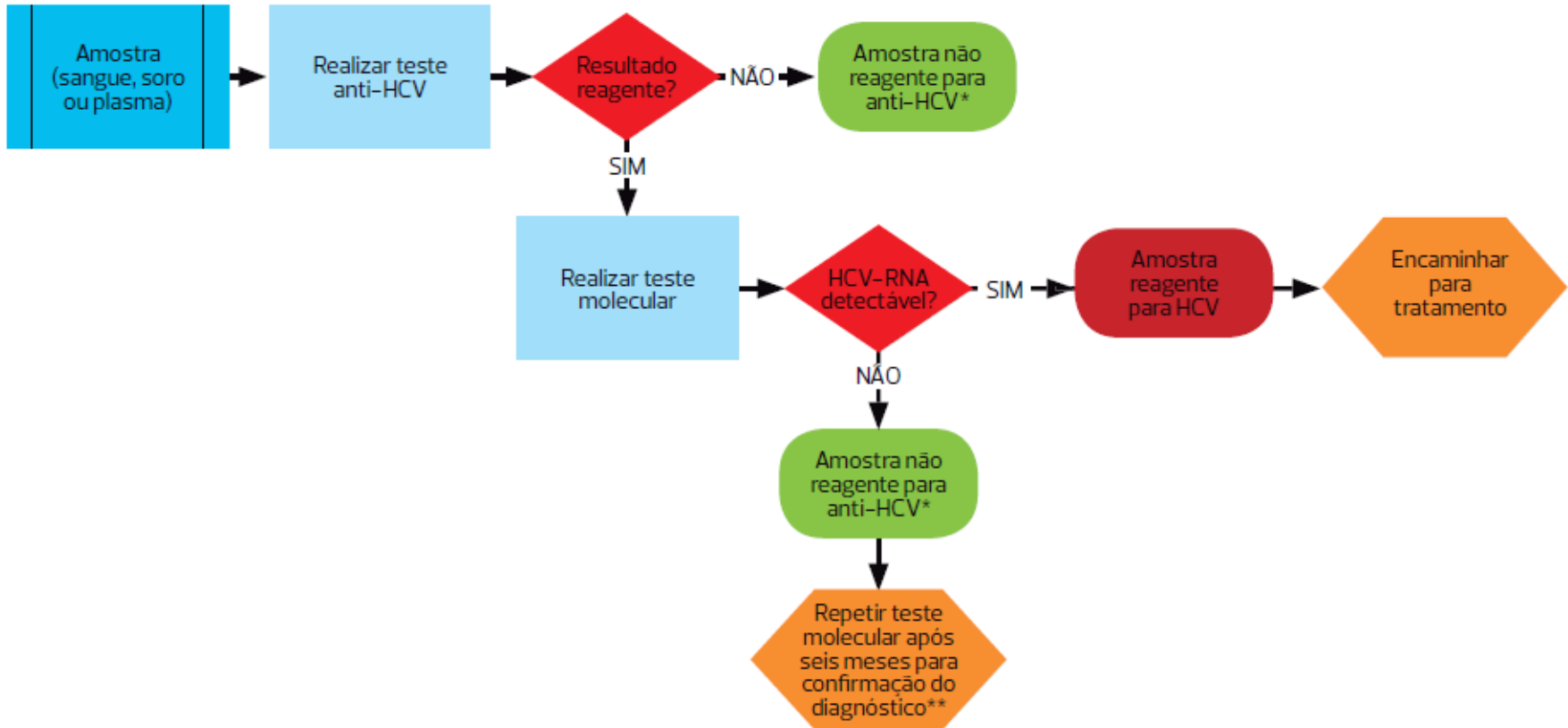
Fonte: DIAHV/SVS/MS.

# Diagnóstico Laboratorial

**Tabela 3:** Janela diagnóstica dos diferentes testes de diagnóstico das hepatites virais disponíveis no Brasil

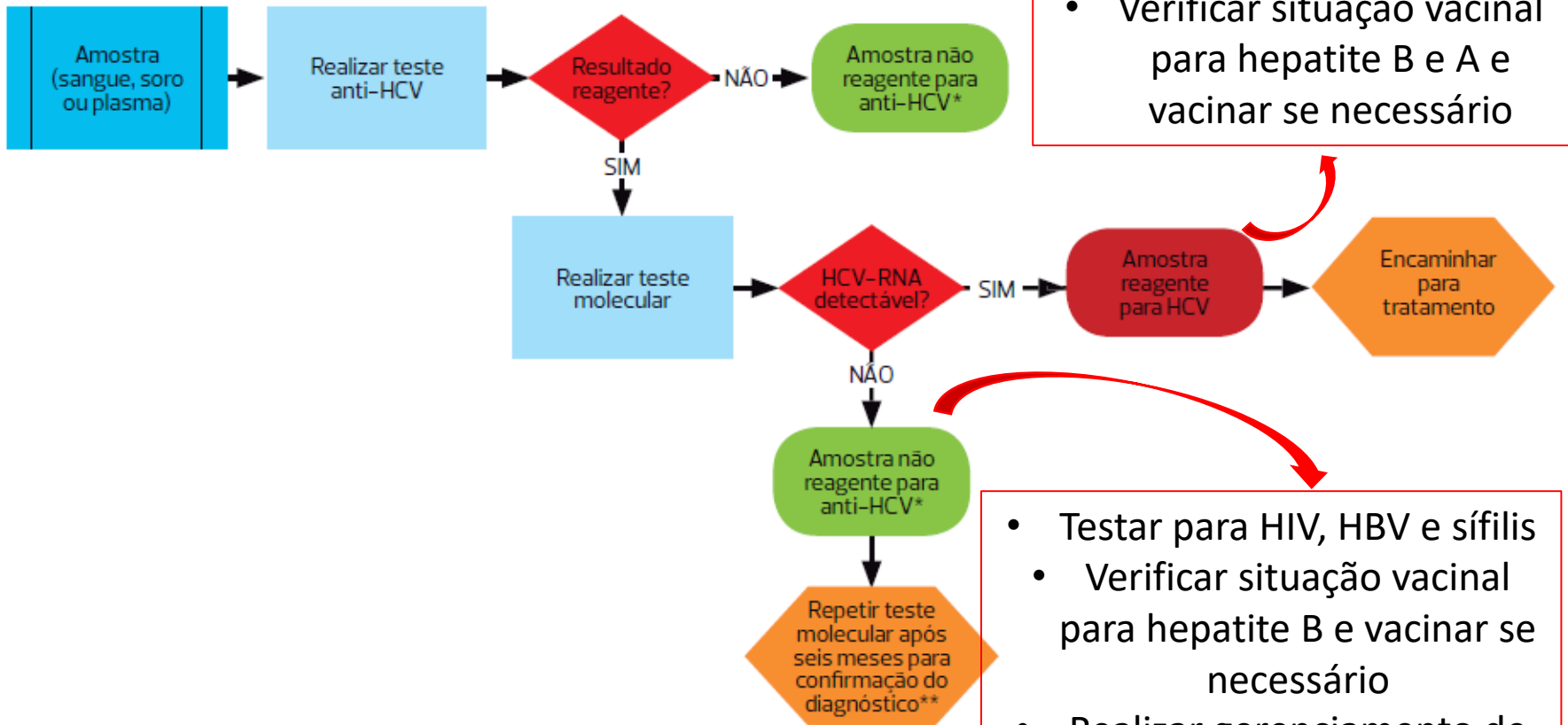
| Agente etiológico | Janela diagnóstica         |                     |                             |
|-------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------|
|                   | Deteção de anticorpos      | Deteção de antígeno | Deteção de ácidos nucleicos |
| HAV <sup>1</sup>  | 5 a 10 dias <sup>1</sup>   | -                   | -                           |
| HBV <sup>2</sup>  | 30 a 60 dias               | 30 dias (HBsAg)     | 25 dias                     |
| HCV <sup>3</sup>  | 33 a 129 dias <sup>2</sup> | 22 a 30 dias        | 22 dias                     |
| HDV <sup>4</sup>  | 84 dias                    | -                   | -                           |
| HEV <sup>5</sup>  | 14 dias                    | -                   | -                           |

# Diagnóstico Laboratorial



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

# Diagnóstico Laboratorial



- Testar para HIV, HBV, HAV e sífilis
- Verificar situação vacinal para hepatite B e A e vacinar se necessário

- Testar para HIV, HBV e sífilis
- Verificar situação vacinal para hepatite B e vacinar se necessário
- Realizar gerenciamento de risco e redução de danos, se for o caso

# Genotipagem do HCV

- Testes moleculares: genótipos, subtipos e populações mistas do HCV
- Carga viral mínima de 500 UI/mL

\*\* Quando não for possível caracterizar o genótipo considerar o mesmo esquema terapêutico proposto para o **genótipo 3**

# Estadiamento da fibrose hepática

- ✓ APRI ou FIB4
- ✓ Biópsia hepática
- ✓ Elastografia hepática

\*\* O tratamento da hepatite C está indicado na presença da infecção aguda ou crônica pelo HCV, **independentemente do estadiamento da fibrose hepática**

# Estadiamento da fibrose hepática

- › Para calcular o APRI:

$$APRI = \frac{\frac{\text{Valor de AST (UI/L)}}{\text{Limite Superior Normal de AST (UI/L)}}}{\text{Contagem de Plaquetas (10}^9\text{)}} \times 100$$

- › Para calcular o FIB4:

$$FIB4 = \frac{\text{Idade (anos)} \times \text{AST (UI/L)}}{\text{Contagem de Plaquetas (10}^9\text{)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}}$$



# Estadiamento da fibrose hepática

**Quadro 1:** Caracterização de fibrose hepática conforme valores de APRI e FIB4

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

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

# Estadiamento da fibrose hepática

**Quadro 2:** Classificação da alteração arquitetural (fibrose)

| SBP, 2000 | ISHAK, 1995 | METAVIR, 1994 |
|-----------|-------------|---------------|
| 0         | 0           | 0             |
| 1         | 1 ou 2      | 1             |
| 2         | 3           | 2             |
| 3         | 4 ou 5      | 3             |
| 4         | 6           | 4             |

Fonte: GAYOTTO, 2000; ISHAK et al., 1995; ZIOL et al., 2005.

**Quadro 3:** Classificação da atividade inflamatória (A)

| SBP, 2000 e ISHAK, 1995 |        | METAVIR |
|-------------------------|--------|---------|
| 0 ou 1                  | 0      | 0       |
| 0 ou 1                  | 1 ou 2 | 1       |
| 2                       | 0 – 1  | 1       |
| 2                       | 2      | 2       |
| 2                       | 3 – 4  | 3       |
| 3                       | 0 – 2  | 2       |
| 3                       | 3 – 4  | 3       |
| 4                       | 0 – 4  | 3       |

Fonte: GAYOTTO, 2000; ISHAK et al., 1995; ZIOL et al., 2005.

# Estadiamento da fibrose hepática

Doença hepática avançada/cirrose:

- ✓ Circulação colateral
- ✓ Fígado de bordos irregulares
- ✓ Esplenomegalia
- ✓ Aumento do calibre da veia porta
- ✓ Redução do fluxo portal
- ✓ Ascite
- ✓ Varizes esofágicas



# Estadiamento da fibrose hepática

**Quadro 4:** Fator de classificação de Child-Pugh

| Parâmetros                  | 1 ponto | 2 pontos | 3 pontos |
|-----------------------------|---------|----------|----------|
| Bilirrubina sérica (mg/dL)  | <2,0    | 2,0-3,0  | >3,0     |
| Albumina sérica (g/dL)      | >3,5    | 2,8-3,5  | <2,8     |
| Ascite                      | Ausente | Leve     | Moderada |
| Distúrbio neurológico       | Ausente | 1 e 2    | 3 e 4    |
| Tempo de protrombina        |         |          |          |
| › Segundos de prolongamento | 0-4     | 4-6      | >6       |
| › INR                       | <1,7    | 1,7-2,3  | >2,3     |

Fonte: CHILD; TURCOTTE, 1964; PUGH et al., 1973.

## Graus de encefalopatia

**Graus 1 -2:** presença de desorientação, e/ou sonolência e/ou ataxia e/ou disartria.

**Graus 3-4:** alterações de reflexos musculares e/ou confusão e/ou comportamento inapropriado e/ou coma.

# Manifestações extra hepáticas do HCV

- ✓ Crioglobulinemia
- ✓ Linfoma de células B
- ✓ Porfíria cutânea tarda
- ✓ Líquen plano
- ✓ Neuropatia
- ✓ Glomerulopatias
- ✓ Úlcera corneana (úlceras de Mooren)
- ✓ Doença da tireoide
- ✓ Síndrome de Sjogren
- ✓ Diabetes tipo II
- ✓ Vasculite sistêmica
- ✓ Poliartrite inflamatória
- ✓ Trombocitopenia autoimune
- ✓ Disfunção neurocognitiva



Ackerman, AB



Ackerman, AB

# Exames complementares

**Quadro 5:** Exames complementares recomendados a todos os portadores de hepatite C crônica, a serem solicitados na primeira consulta e durante o acompanhamento ambulatorial

| Exames  | Observações  |
|---|--|
| Teste rápido – hepatite B, sífilis, HIV                                 | Detecção de possíveis coinfeccções                         |
| Vacina para hepatites A e B <sup>1</sup>                                | CRIE (vacina hepatite A); vacina hepatite B, 3 doses (UBS) |
| $\beta$ -HCG  | A ser realizado ANTES da indicação do tratamento           |
| Endoscopia digestiva alta em pacientes com evidência de doença avançada | Individualizar   |
| Ultrassonografia de abdome superior <sup>2</sup>                        | A cada 6 meses, na vigência de cirrose                     |
| Biópsia hepática <sup>3</sup>   | Individualizar   |
| Elastografia hepática <sup>4</sup>                                      | Individualizar   |
| APRI  | Individualizar   |
| FIB 4   | Individualizar   |

Cont...

# Exames complementares

Cont...

|   |   |
|---|---|
| Hemograma   | A cada 3–6 meses  |
| Coagulograma  |   |
| Na (sódio)/K (potássio)   |   |
| Ureia/creatinina ( <i>clearance</i> estimado de creatinina) <sup>5</sup>                    |   |
| AST/TGO (aspartato aminotransferase)<br>ALT/TGP (alanina aminotransferase)                  |   |
| Fosfatase alcalina (FAL)/Gama glutamil transferase (GGT)/Bilirrubina total e frações (BT+F) |   |
| Glicemia de jejum   |   |
| Proteína total/ Albumina  |   |
| Urina tipo 1  |   |
| TSH/T4L   | A cada 12 meses ou conforme tratamento instituído, de forma individualizada   |
| HCV-RNA quantitativo (CV-HCV)   | Na confirmação do diagnóstico, no pré-tratamento e após o tratamento, conforme a modalidade escolhida, para avaliação da RVS conforme definido neste PCDT |
| Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides) e ferritina                            | Individualizar  |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

# Exames complementares

**Quadro 6:** Exames recomendados para rastreamento de carcinoma hepatocelular em pacientes com fibrose F3 ou F4

| Exames  | Periodicidade  |
|---|----------------|
| Ultrassonografia de abdome superior<br>Alfa feto proteína | A cada 6 meses |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.



# Situações especiais

- ✓ Crianças
- ✓ Gestantes
- ✓ Doença renal crônica
- ✓ Coinfecção pelo HIV
- ✓ Coinfecção pelo HBV



# Esquemas de Tratamento

|                         |  | Pacientes <u>sem tratamento prévio</u> com antivirais de ação direta |  |   | Pacientes renais com depuração de creatinina inferior a 30mL/min <u>sem tratamento prévio</u> com antivirais de ação direta |                                      |
|-------------------------|--|--|--|---|---|--------------------------------------|
|                         |  | Pacientes iniciais sem cirrose                                       | Pacientes iniciais com cirrose child-A | Pacientes iniciais com cirrose child-B ou C | Pacientes renais sem cirrose  | Pacientes renais com cirrose child-A |
| <b>Genótipo 1</b>       | ledipasvir/sofosbuvir <sup>2</sup> ± ribavirina <sup>1</sup> ; | 12 semanas <sup>2</sup>  | 12 semanas                             | 24 semanas <sup>3</sup>                     | x   | x                                    |
|                         | elbasvir/grazoprevir OU;                                       | x  | x                                      | x   | ?*  | ?*                                   |
|                         | glecaprevir/pibrentasvir                                       | x  | x                                      | x   | ?*  | ?*                                   |
| <b>Genótipo 2,3,5,6</b> | glecaprevir/pibrentasvir                                       | x  | x                                      | x   | 8 semanas   | 12 semanas                           |
|                         | velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina <sup>3</sup>               | 12 semanas   | 12 semanas                             | 24 semanas <sup>3</sup>                     | x   | x                                    |
| <b>Genótipo 4</b>       | velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina <sup>3</sup>               | 12 semanas   | 12 semanas                             | 24 semanas <sup>3</sup>                     | x   | x                                    |
|                         | glecaprevir/pibrentasvir OU;                                   | x  | x                                      | x   | ?*  | ?*                                   |
|                         | elbasvir/grazoprevir   | x  | x                                      | x   | ?*  | ?*                                   |

<sup>1</sup>Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C a dose inicial de ribavirina deve ser de 500 mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar de 11 mg/kg/dia. A adição de ribavirina, quando possível, é sempre recomendada em pacientes cirróticos e em todos aqueles com menor chance de resposta virológica: não respondedores aos esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade > 40 anos, ou a critério da equipe médica. Deve-se investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com ribavirina.

<sup>2</sup>Para ledipasvir/sofosbuvir o tempo de tratamento poderá ser reduzido para 8 semanas apenas para pacientes: virgens de tratamento - naive - (pacientes nunca tratados anteriormente, com qualquer esquema terapêutico), com carga viral ≤ 6 milhões UI/mL, não afrodescendentes e/ou não coinfetados pelo HIV.

<sup>3</sup>Pacientes com genótipos 1,2,4,5 e 6 (**NÃO SE APLICA AO GENÓTIPO 3**) e com cirrose Child-B ou Child-C, sem contraindicação e tolerantes à ribavirina, poderão ter o tempo de tratamento diminuído para 12 semanas, desde que haja associação da ribavirina ao NSSA indicado.

# Esquemas de Tratamento

|                  |                           | Pacientes submetidos a tratamento prévio com antivirais de ação direta  |   |  |   |
|------------------|---------------------------|---|---|--|---|
|                  |                           | Pacientes sem cirrose ou com cirrose child-A que não fizeram tratamento prévio com NS5A, mas foram tratados com esquemas com simeprevir (gen 1), SOF+RBV* (gen 2) ou PR+SOF** (gen 3) | Pacientes com cirrose child-B ou C que não fizeram tratamento prévio com NS5A, mas foram tratados com esquemas com simeprevir (gen 1), SOF+RBV* (gen 2) ou PR+SOF** (gen 3) | Pacientes sem cirrose ou com cirrose child-A não respondedores a tratamento prévio com NS5A ou ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir | Pacientes com cirrose child-B ou C não respondedores a tratamento prévio com NS5A |
| Genótipo 1       | ledipasvir/sofosbuvir;    | 24 semanas  | 24 semanas  | x  | x   |
|                  | glecaprevir/pibrentasvir; | x   | x   | 12 semanas + sofosbuvir  | x   |
|                  | velpatasvir/sofosbuvir    | x   | x   | x  | 24 semanas  |
| Genótipo 2       | glecaprevir/pibrentasvir; | x   | x   | 12 semanas + sofosbuvir  | x   |
|                  | sofosbuvir/velpatasvir    | 24 semanas  | 24 semanas  | x  | 24 semanas  |
| Genótipo 3       | glecaprevir/pibrentasvir; | x   | x   | 12 semanas + sofosbuvir + ribavirina   | x   |
|                  | velpatasvir/sofosbuvir    | 24 semanas  | 24 semanas  | x  | 24 semanas  |
| Genótipo 4,5 e 6 | glecaprevir/pibrentasvir; | x   | x   | 12 semanas + sofosbuvir  | x   |
|                  | velpatasvir/sofosbuvir    | x   | x   | x  | 24 semanas  |

\*SOF+RBV = sofosbuvir + ribavirina \*\* PR+SOF = alfapeginterferona + ribavirina + sofosbuvir

\*A utilização adicional do uso de ribavirina nos esquemas de retratamento de pacientes cirróticos poderá ocorrer a critério do médico assistente.

# Interações medicamentosas

- ✓ Ledipasvir/Sofosbuvir não administrar com: amiodarona, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, oxcarbazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, rosuvastatina, tipranavir, erva de são joão.
- ✓ Velpatasvir/Sofosbuvir não administrar com: amiodarona, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, oxcarbazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, efavirenz, nevirapina, etravirina, tipranavir, erva de são joão.
- ✓ Glecaprevir/pibrentasvir não administrar com: digoxina, carbamazepina, medicamentos contendo etinilestradiol, como contraceptivos orais, erva de são joão, darunavir, lopinavir, ritonavir, efavirenz, atorvastatina, lovastatina, sinvastatina, ciclosporina, rifabutina, rifampicina, rifapentina.

# Monitoramento

- ✓ Hemograma
- ✓ Creatinina
- ✓ Função hepática
- ✓ Avaliação da resposta virológica sustentada (RVS):  
12<sup>a</sup> ou 24<sup>a</sup> semana após fim da terapia





# Seguimento pós RVS



Pacientes com fibrose F0-F2  
✓ Alta

✓ Pacientes com fibrose F3 e F4  
Rastreamento contínuo de CHC  
e de varizes esofágicas (F4)

Para todos  
✓ Prevenção da reinfecção,  
manter abstinência ao álcool,  
controle do peso e distúrbios  
metabólicos

**Muito Obrigada**

[aline.grando@saude.sc.gov.br](mailto:aline.grando@saude.sc.gov.br)

# **Perguntas e respostas**