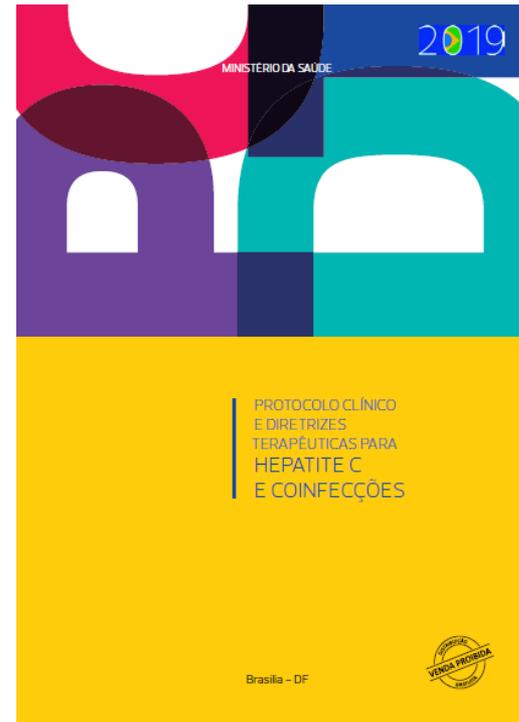




apresentam

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

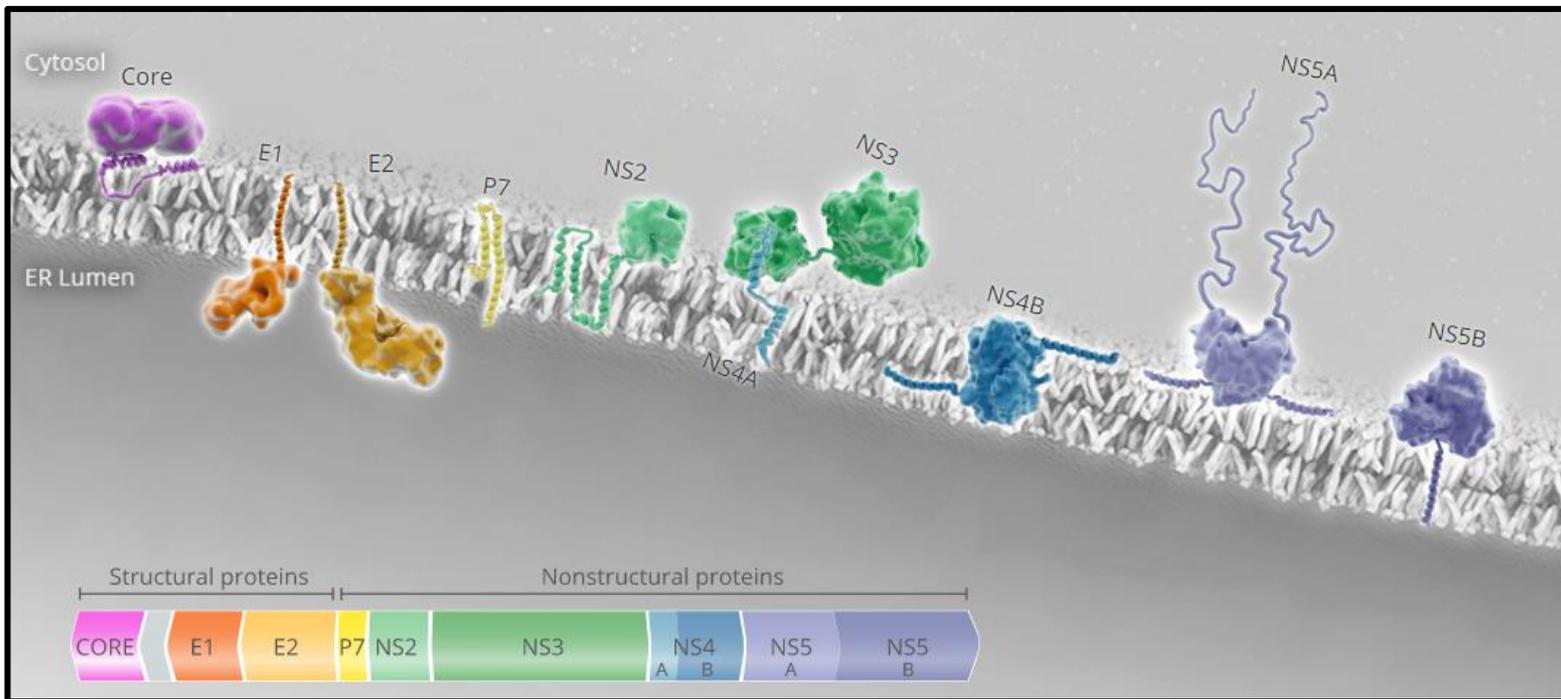
Brasília, 20 de março de 2019.

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

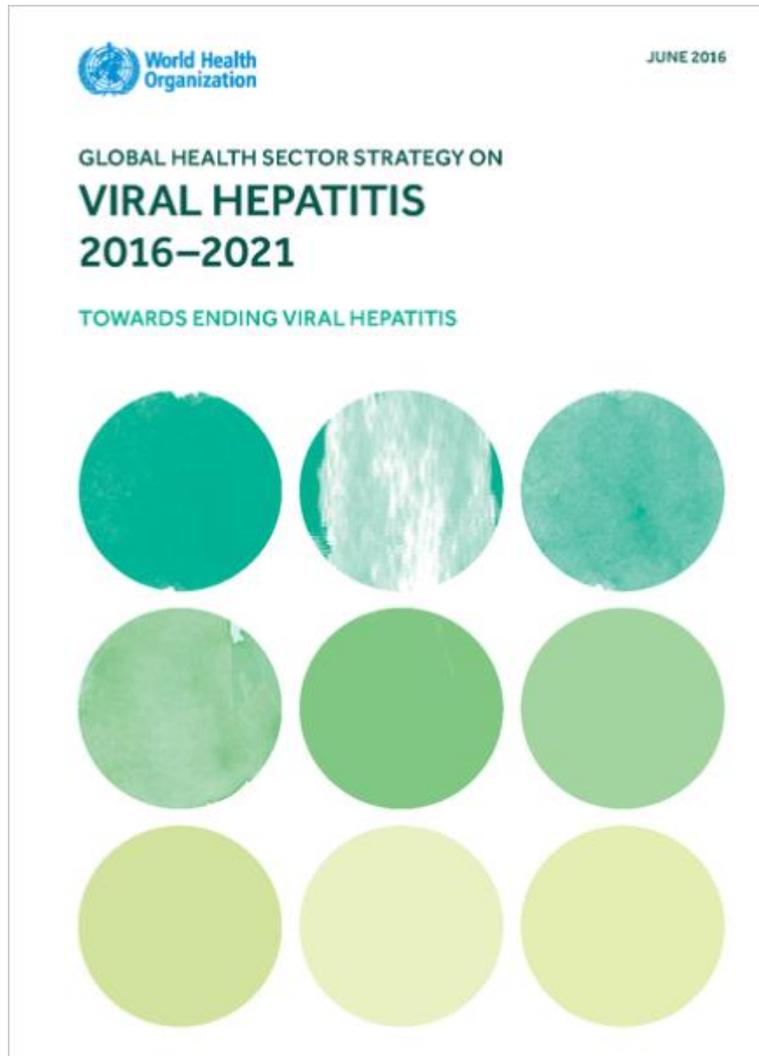
<http://www.aids.gov.br/pt-br>

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

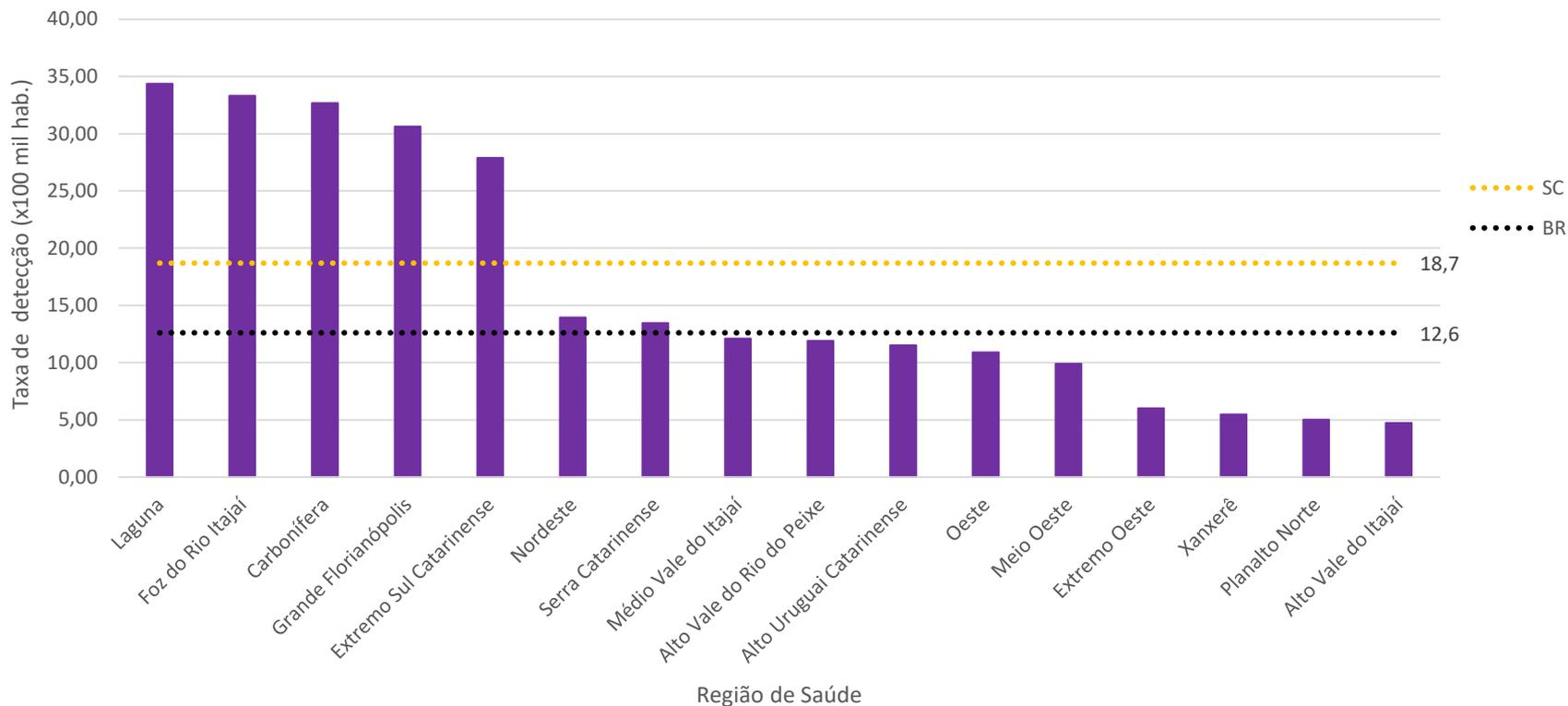
Tabela 1: Estimativa da prevalência hepatite C no Brasil

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; 70% a 80% em adultos	Não existem relatos de formas crônicas
HBV	30 a 180 dias	30%	90% em recém-nascidos; 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 imunossuprimidos/ imunodeprimidos^G

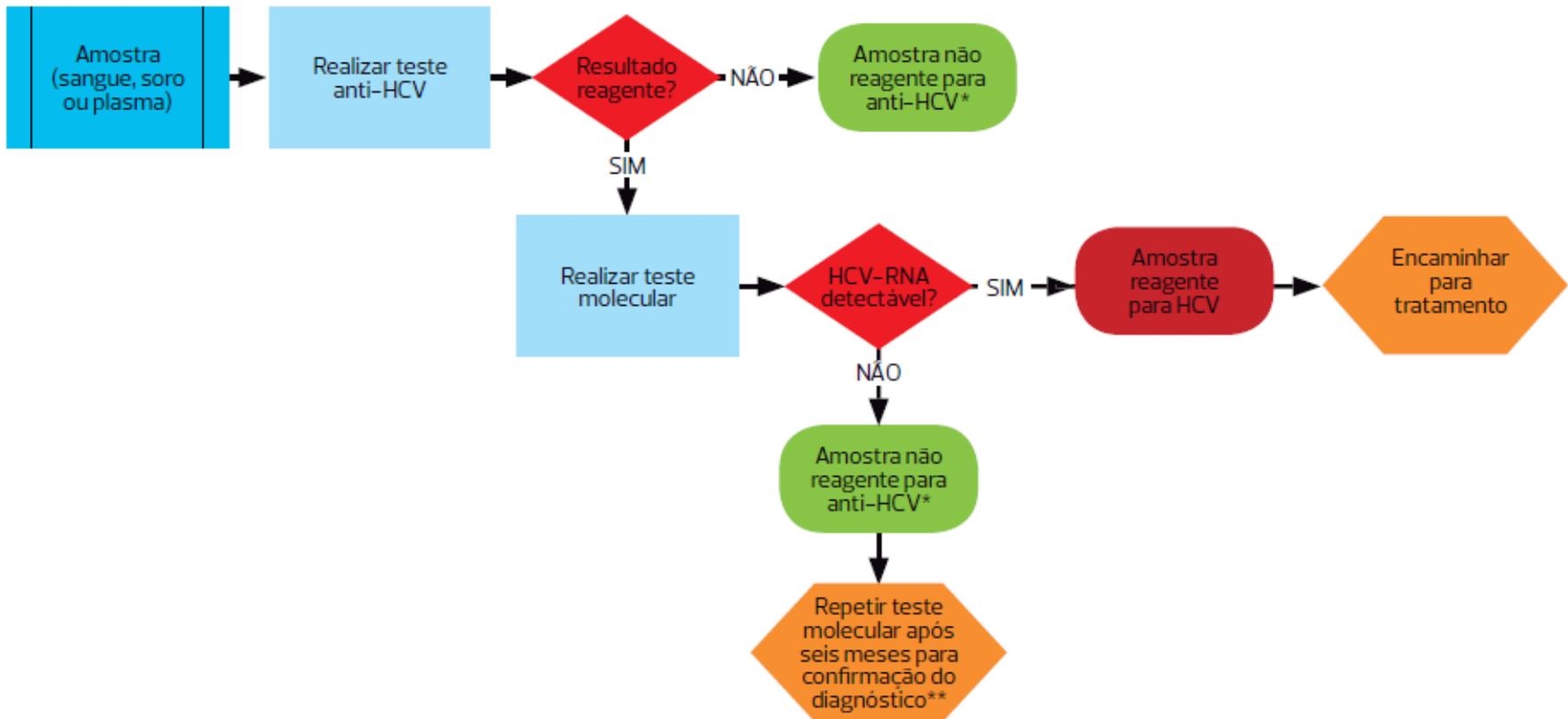
Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Diagnóstico Laboratorial

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

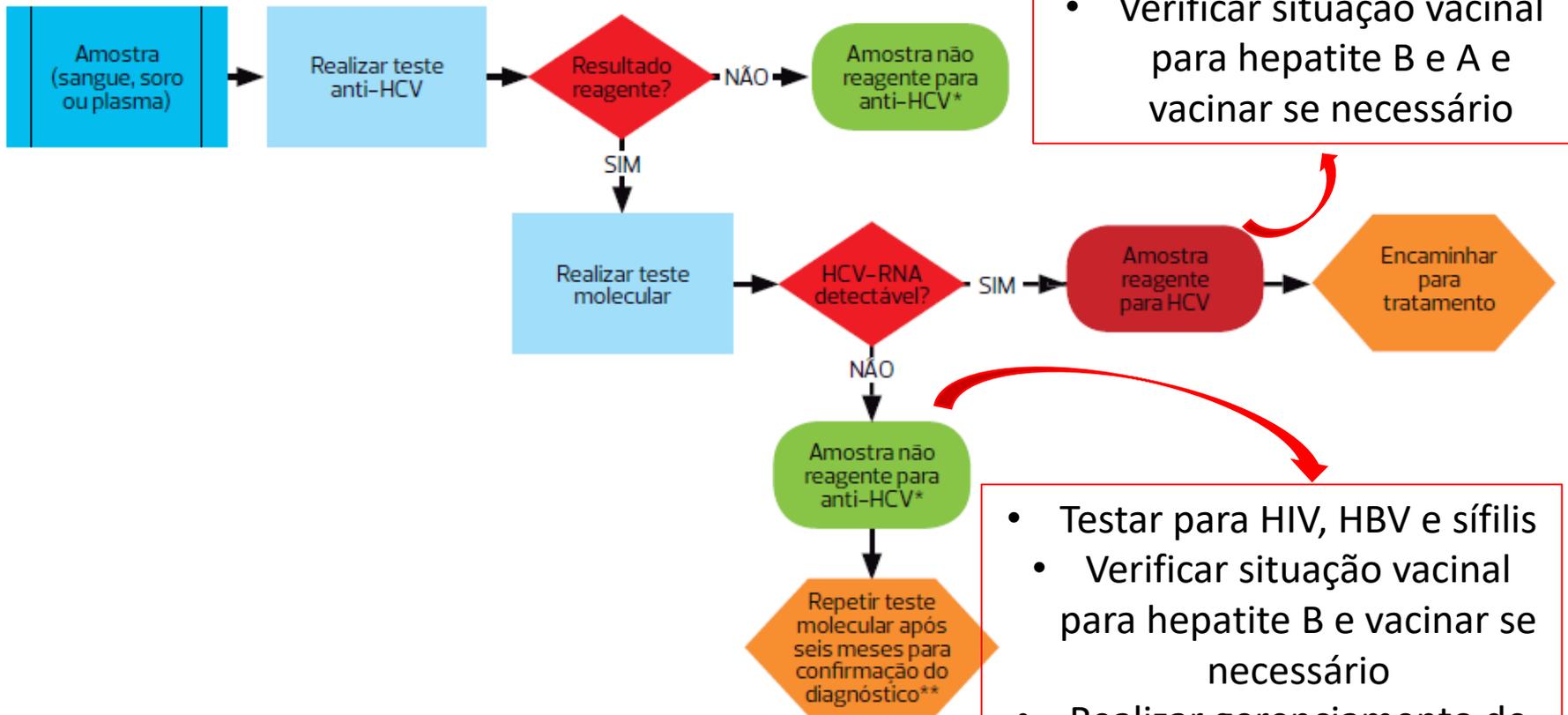
Agente etiológico	Janela diagnóstica		
	Deteção de anticorpos	Deteção de antígeno	Deteção de ácidos nucleicos
HAV ¹	5 a 10 dias ¹	-	-
HBV ²	30 a 60 dias	30 dias (HBsAg)	25 dias
HCV ³	33 a 129 dias ²	22 a 30 dias	22 dias
HDV ⁴	84 dias	-	-
HEV ⁵	14 dias	-	-

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

APRI (avaliação de fibrose hepática avançada)			
Resultado	<0,5	0,5–1,49	≥1,5
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
APRI (avaliação de cirrose hepática)			
Resultado	<1,0	1,0–1,49	≥2,0
Interpretação	Baixa probabilidade de cirrose (F4)	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de cirrose (F4)
FIB-4 (avaliação de fibrose hepática avançada ou cirrose)			
Resultado	<1,45	1,45–3,24	≥3,25
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
- ✓ Porfiria cutanea 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 ¹	CRIE (vacina hepatite A); vacina hepatite B, 3 doses (UBS)
β -HCG	A ser realizado ANTES da indicação do tratamento
Endoscopia digestiva alta em pacientes com evidência de doença avançada	Individualizar
Ultrassonografia de abdome superior ²	A cada 6 meses, na vigência de cirrose
Biópsia hepática ³	Individualizar
Elastografia hepática ⁴	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) ⁵	
AST/TGO (aspartato aminotransferase) 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	
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 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
Genótipo 1	ledipasvir/sofosbuvir ² ± ribavirina ¹ ;	12 semanas ²	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	elbasvir/grazoprevir OU;	x	x	x	?*	?*
	glecaprevir/pibrentasvir	x	x	x	?*	?*
Genótipo 2,3,5,6	glecaprevir/pibrentasvir	x	x	x	8 semanas	12 semanas
	velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 4	velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	glecaprevir/pibrentasvir OU;	x	x	x	?*	?*
	elbasvir/grazoprevir	x	x	x	?*	?*

¹Em 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.

²Para 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.

³Pacientes 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^a ou 24^a semana após fim da terapia



Seguimento pós RVS



Pacientes com fibrose F0-F2
✓ Alta

✓ 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

Perguntas e respostas