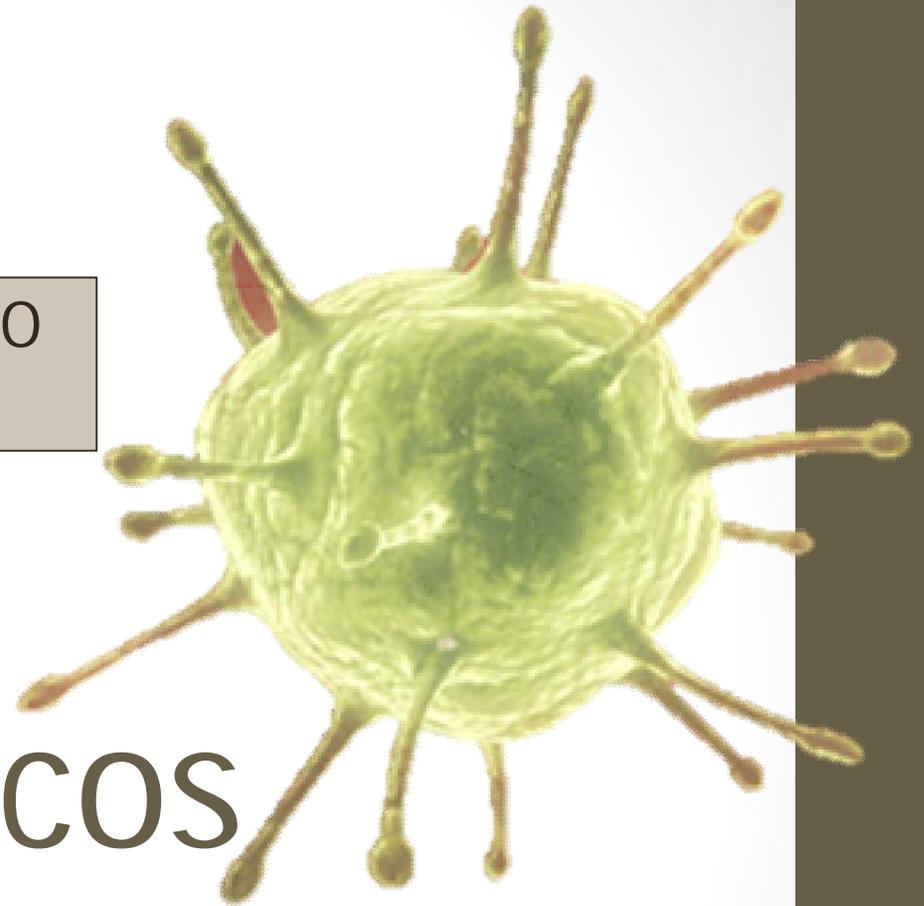


DIA MUNDIAL DE ENFRENTAMENTO
DAS HEPATITES VIRAIS

Hepatite C

Casos Clínicos



Dr. Bernardo Machado de Almeida
Hospital de Clínicas – UFPR
H. Municipal São José dos Pinhais

Curitiba, 28 de julho de 2014

Para quem solicitar anti-HCV?

1. Pessoas que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993;
2. Usuários de drogas injetáveis, inaladas ou pipadas, que compartilham equipamentos contaminados como agulhas, seringas, canudos e cachimbos;
3. Pessoas que compartilham equipamentos não esterilizados ao frequentar pedicures, manicures e podólogos;
4. Pessoas submetidas a procedimentos para colocação de *piercing* e confecção de tatuagens;
5. Pacientes que realizam procedimentos cirúrgicos, odontológicos, de hemodiálise e de acupuntura sem as adequadas normas de biossegurança;
6. Filhos de mães com HCV
7. Pessoas privadas de liberdade ou com hx prévia

Caso 1

- Homem, 45 anos, previamente hígido. Exames de rotina com alteração de transaminases (AST= 85; ALT = 103). Exame repetido e confirmado. Sem hx de uso de medicação ou mudança na sua rotina.

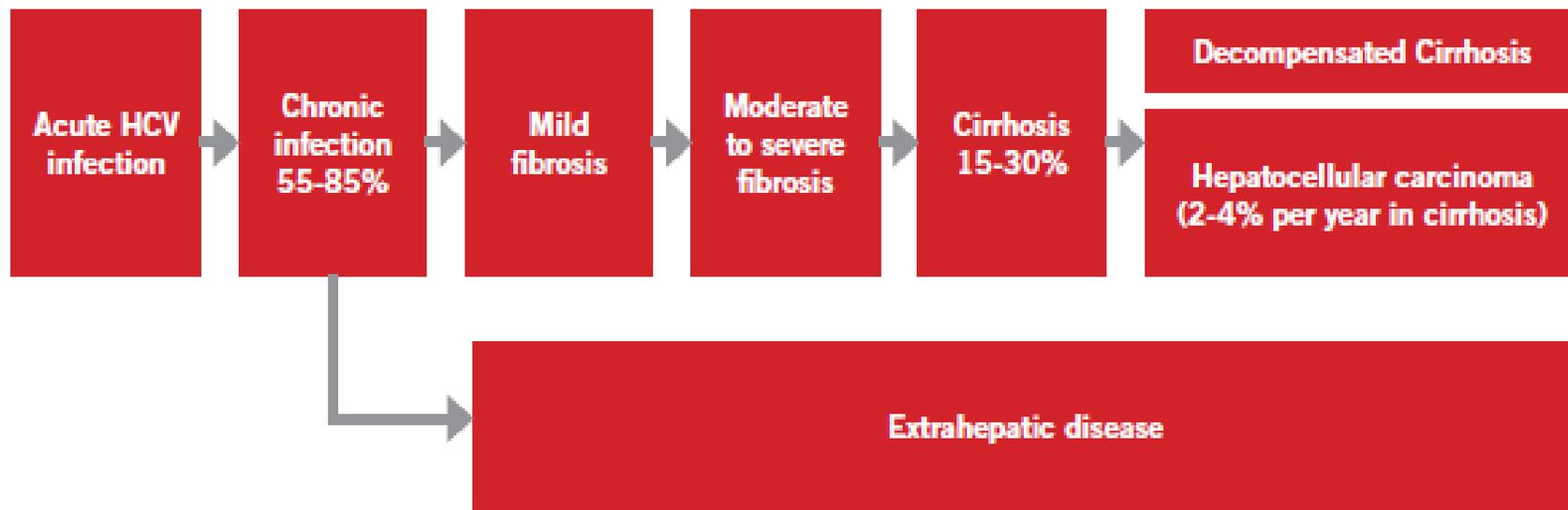
Exames:

- ✓ anti Hbc total: Reagente
- ✓ anti HbsAg: Reagente
- ✓ HbsAg: Não reagente
- ✓ anti HCV: Reagente
- ✓ anti HIV: Não reagente

- a) Encaminhamento à referência com diagnóstico de Hepatite B
- b) Encaminhamento à referência com diagnóstico de Hepatite C
- c) Encaminhamento à referência com diagnóstico de coinfeção Hepatite B/C
- d) Hepatite B antiga, curada. São necessários outros exames para avaliar Hepatite C crônica

PCR QUANTITATIVO PARA HCV

Quais as chances de eu ter hepatite doutor? Vou morrer?



Resultado

Hepatite C Quantitativo - Biologia Molecular

Hepatite C, Pesquisa quantitativa do RNA HCV

Método: RT-PCR em tempo real

Data da Coleta: 18/10/2013

Material: Plasma

Kit: Real Time HCV (Abbott)

Resultado: Quantificado

Valor: 1.903.067 UI/mL

Log: 6,28

Valor de referência: Faixa de detecção 12 a 100.000.000 UI/mL

Hepatite C - Genotipagem - Biologia Molecular

Genotipagem do vírus da hepatite C (VHC)

Método: RT-PCR em tempo real

Data da Coleta: 18/10/2013

Material: Plasma

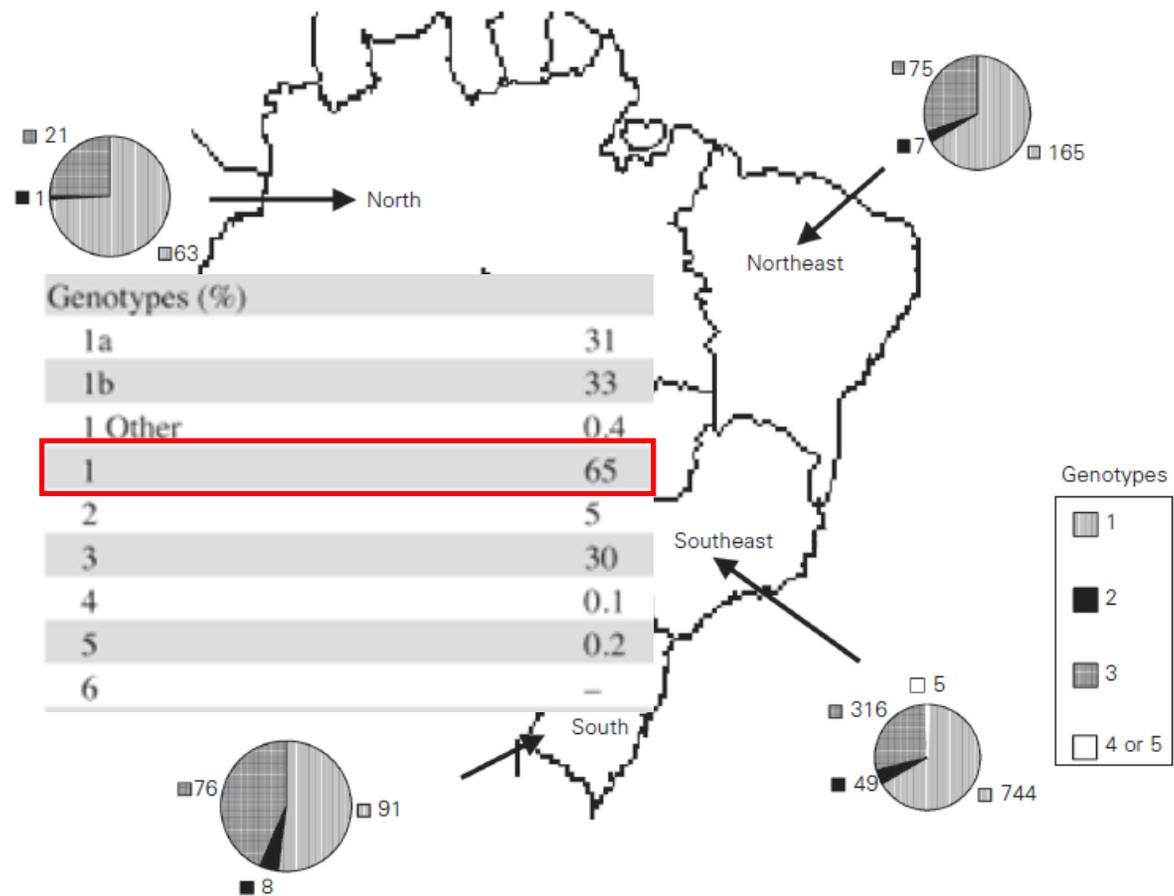
Kit: HCV Real Time Genotype II (Abbott)

Resultado: Detectável

Observações: Genótipo: 1
Subtipo: 1a

Limite mínimo de detecção do método: 500 UI/mL.

Qual o genótipo esperado?



Bruggman et al , Journal of virus hepatitis , 2014

Figure 2. Distribution of hepatitis C virus genotypes in the different Brazilian regions. The absolute number of cases of each genotype found in each region is shown.

E agora?

- a) Indico biópsia hepática para avaliar grau de fibrose e atividade inflamatória
- b) Posso solicitar elastografia hepática como alternativa à biópsia hepática
- c) Se tiver alguma das manifestações extra-hepáticas, posso indicar terapia
- d) Em caso de sinais clínicos de cirrose, posso indicar terapia
- e) Em caso de contra-indicação de biópsia, indico terapia

OBJETIVOS DA TERAPIA

Objetivos do tratamento:

- Resposta virológica sustentada;
- Aumento da expectativa de vida;
- Melhora da qualidade de vida;
- Redução da probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal que necessite de transplante hepático;
- Diminuição do risco de transmissão da doença.

Brasil, MS - 2011

RVS



- ✓ mortalidade global
- ✓ mortalidade relacionado a causas hepáticas
- ✓ necessidade de transplante
- ✓ carcinoma hepatocelular
- ✓ complicações hepáticas

Chopra et al, UpToDate, 2014

Quando posso indicar terapia sem biópsia?

1. Contra indicação de biópsia hepática

- **Contraindicações absolutas:** coagulopatias graves, infecção no parênquima hepático e obstrução biliar extrahepática.
- **Contraindicações relativas:** obesidade mórbida e possibilidade de lesões hepáticas vasculares.

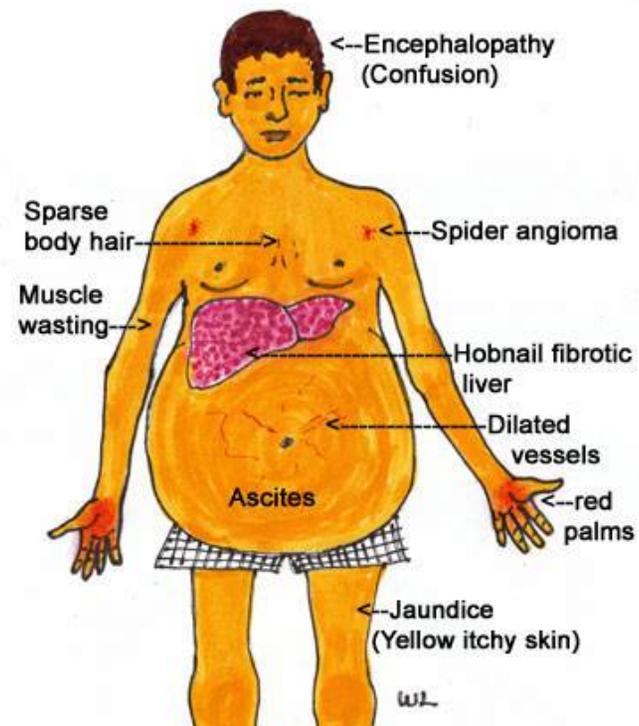
Critérios para realização da biópsia hepática para indicação terapêutica (A, 1A):

- Doença hepática compensada;
- Contagem de plaquetas $> 60.000/\text{mm}^3$;
- Atividade de protrombina $> 50\%$;
- Ausência de contraindicações às drogas usadas para tratamento.

Quando posso indicar terapia sem biópsia?

1. Contra indicação de biópsia hepática
2. Sinais clínicos e laboratoriais de cirrose

- Plaquetopenia
- AST/ALT > 1
- Provas de função hepática
 - albumina
 - TAP (RNI)
 - Bilirrubinas
- Sinais de hipertensão portal
 - Hepatomegalia
 - Esplenomegalia
 - Ascite
 - Varizes esofágicas



Quando posso indicar terapia sem biópsia?

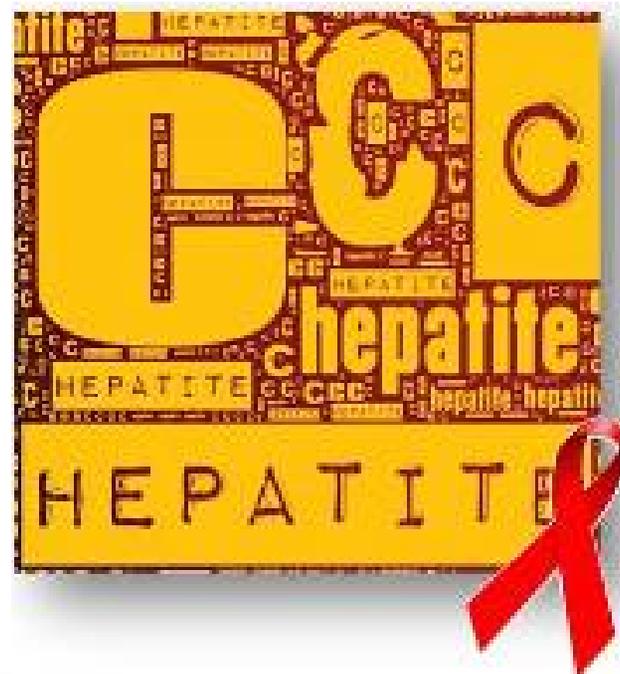
1. Contra indicação de biópsia hepática
2. Sinais clínicos e laboratoriais de cirrose
3. Manifestações extra-hepáticas de HCV

- * Manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas, que indicam tratamento com IP:
 - Crioglobulinemia mista sintomática;
 - Vasculites cutâneas e sistêmicas;
 - Glomerulonefrites**;
 - Poliartrite;
 - Neuropatia periférica;
 - Manifestações dermatológicas: porfiria cutânea tarda e líquen plano;
 - Linfomas não Hodgkin associados ao vírus C.

**O uso de IP está contraindicado na presença de insuficiência renal.

Quando posso indicar terapia sem biópsia?

1. Contra indicação de biópsia hepática
2. Sinais clínicos e laboratoriais de cirrose
3. Manifestações extra-hepáticas de HCV
4. Co-infecção HIV

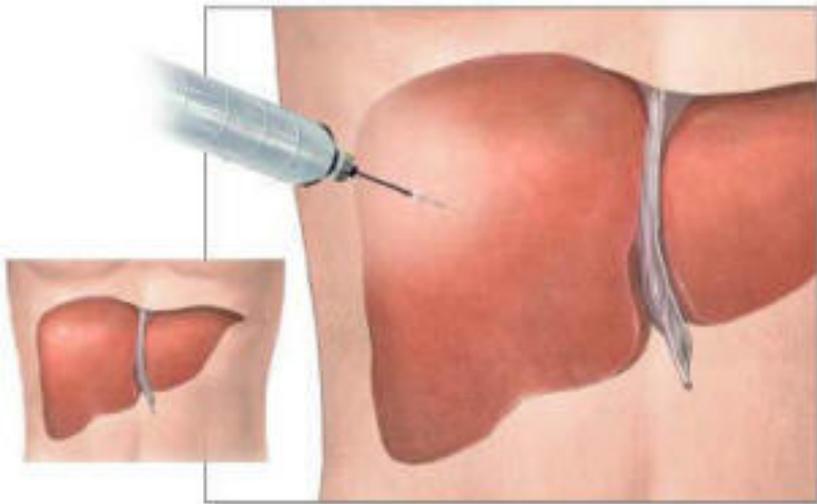


Quando posso indicar terapia sem biópsia?

1. Contra indicação de biópsia hepática
 2. Sinais clínicos e laboratoriais de cirrose
 3. Manifestações extra-hepáticas de HCV
 4. Co-infecção HIV
 5. Insuficiência renal
- } facultativo

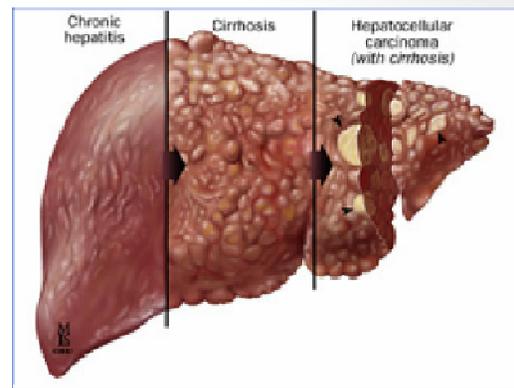
Nosso caso...

- Sem contra indicação para biópsia hepática, sem sinais de cirrose, sem manifestações extra hepáticas, HIV negativo, sem insuficiência renal



Avaliar grau de fibrose

INDICAÇÕES DE TERAPIA



Recomenda-se tratamento para os pacientes que apresentem (A, 1A):

- Fibrose \geq F2 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP \geq 2 e ISHAK \geq 3), independentemente da atividade inflamatória; ou
- Atividade inflamatória \geq A2 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP e ISHAK \geq 2) com presença de fibrose \geq F1 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP e ISHAK \geq 1).

A partir de
F2 ou F1A2

Biópsia: F4

- a) Iniciamos tratamento imediatamente
- b) Aguardamos a liberação de novas medicações, visto que é um paciente com cirrose e alto risco de complicações
- c) Sem indicação de tratamento. Coloco na fila de transplante hepático
- d) Sem indicação de tratamento. Plano de nova biópsia em 3 a 5 anos, para avaliar evolução.

Cirrose compensada x descompensada

Cirrose – Fator de classificação de Child-Pugh	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica, g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina (Segundos de prolongamento) INR	0-4 <1,7	4-6 1,7 – 2,3	>6 >2,3



CIRROSE DESCOMPENSADA

Complicações com uso de Telaprevir

		Platelets count $\leq 100,000/\text{mm}^3$	Platelets count $> 100,000/\text{mm}^3$
Albumin < 35 g/L	N	37	31
	Complications, n (%)	19 (51.4%)	5 (16.1%)
	SVR12, n (%)	10 (27.0%)	8 (29.0%)
Albumin ≥ 35 g/L	N	74	306
	Complications, n (%)	9 (12.2%)	19 (6.2%)
	SVR12, n (%)	27 (36.5%)	168 (54.9%)

- Idade > 65 anos;
- Diabetes melittus;
- Plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$);
- Hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/dL);
- Atividade da protrombina (RNI elevado);
- Escore de Meld > 10 .

Quais medicações irei prescrever?

Fibrose	Esquema
0	Não indicado
1	Não indicado (exceto A2)
2	PegINF + RBV
3	PegINF + RBV + IP
4	PegINF + RBV + IP

Considerar IP se F2 > 3 anos e
hx prévia de terapia com PegINF + RBV

Exames pré tratamento

Exames (Sangue)	Pré-Tratamento	Após o início do tratamento			
		15 dias	30 dias	Mensal	Trimestral
Hemograma	X	X	X	X	
Plaquetas	X	X	X	X	
Creatinina	X	X	X	X	
ALT, AST	X	X	X	X	
Fosfatase Alcalina, Gama GT, Bilirrubinas, Albumina	X				
Tempo de protrombina	X				
Glicose*, ácido úrico	X				X
TSH	X				X
Beta – HCG**	X				X

antiHIV

Sorologias HAV e HBV

intolerância à glicose ou resistência insulínica, a glicemia

** Em pacientes com suspeita e/ou sinais clínicos de gravidez, realizar o exame imediatamente.

Brasil, MS , 2011
Brasil, MS, 2013

Laboratório

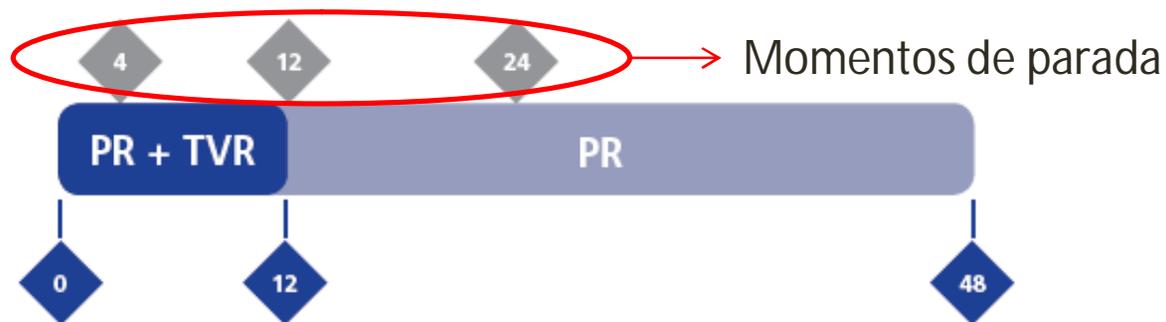
Exame	
Hemograma	Hb = 14,0 Leuc = 9.000
	Plaquetas = 180000
Creatinina	0,9
AST / ALT	95 / 82
BT	0,8
Albumina	4,0
RNI	1,1
Glicemia jejum	90

Prescrição

PegINF alfa 2a: 180mcg 1x/sem

Ribavirina 15mg/kg/dia (divididos de 12/12h)

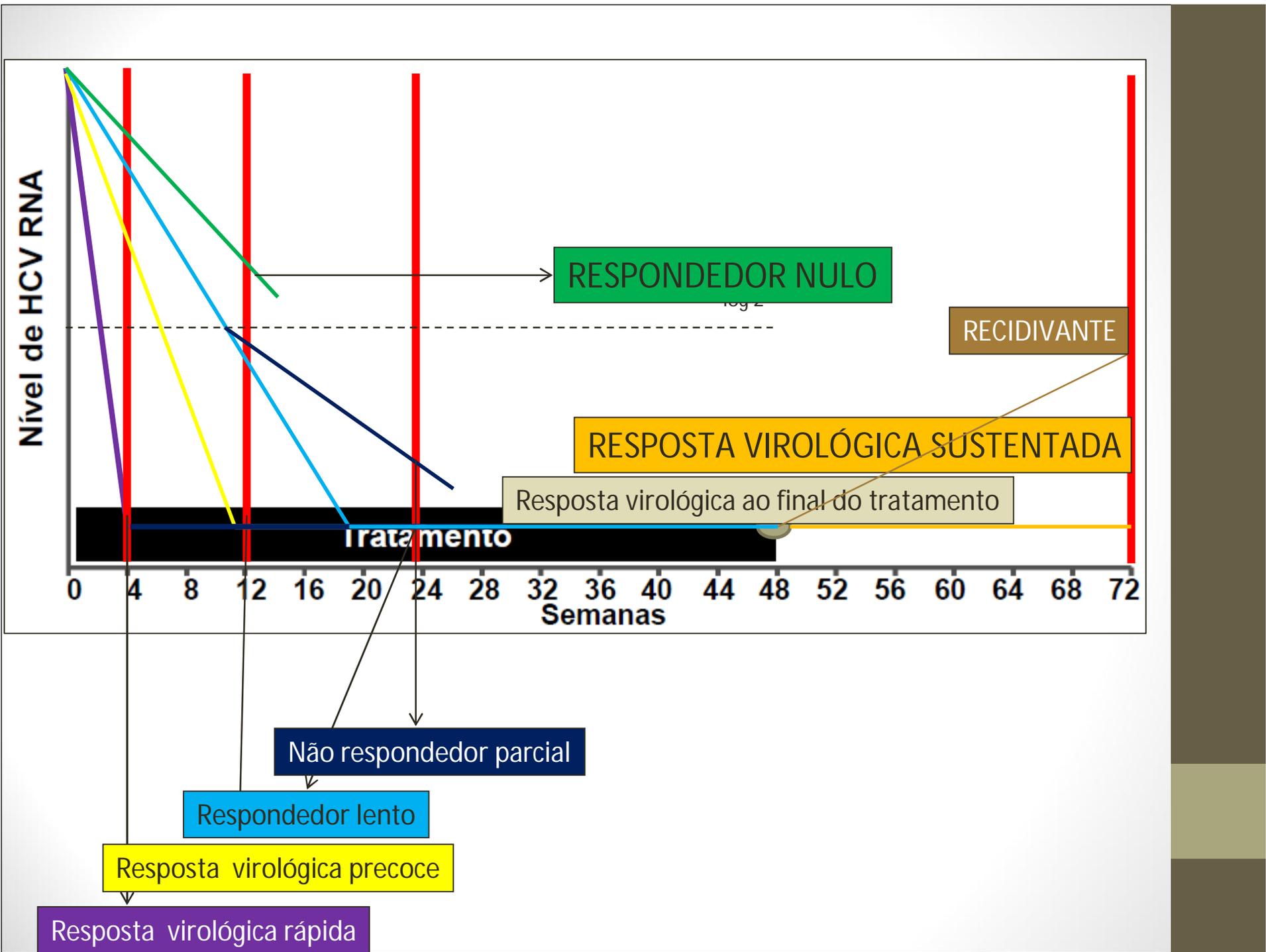
Telaprevir 375mg: 3cps de 12/12h (com gorduras)



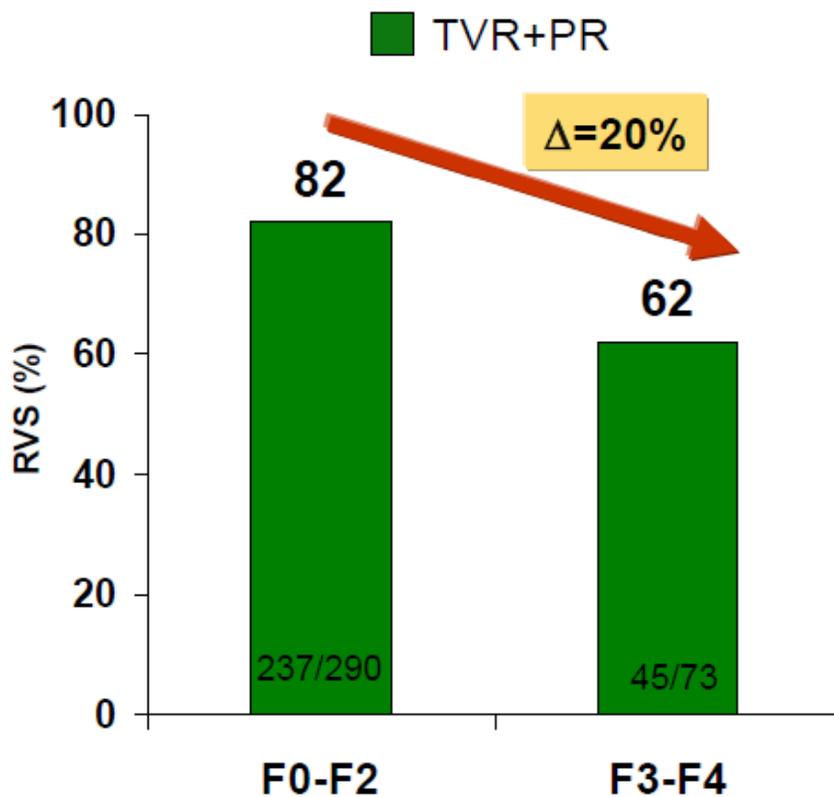
- 0:** início da terapia tripla (TVR + PR), com coleta de HCV-RNA pré-tratamento
- Semana 4:** HCV-RNA quantitativo (impacto na resistência ao TVR):
- Se > 1.000 UI/mL – descontinuar todo o tratamento
- Semana 12:** HCV-RNA quantitativo:
- Se > 1.000 UI/mL – descontinuar todo o tratamento
- Semana 24:** HCV-RNA quantitativo:
- Se detectável – descontinuar o tratamento
- Semana 48:** HCV-RNA para avaliação da resposta ao término do tratamento:
- Se detectável – Responder parcial
 - Se indetectável – HCV-RNA após 6 meses para avaliar RVS

Conceitos de resposta

- a) **Resposta virológica rápida (RVR):** definida como HCV-RNA quantitativo (carga viral) indetectável (abaixo do limite inferior de detecção) na 4ª semana de tratamento.
- b) **Resposta virológica precoce (RVP):** definida como a queda de pelo menos duas escalas logarítmicas (2 log) ou 100 vezes o valor do HCV-RNA pré-tratamento (RVP parcial), ou sua indetectação na 12ª semana de tratamento (RVP total).
- c) **Resposta virológica ao final do tratamento (RVF):** definida como HCV-RNA indetectável ao final do tratamento.
- d) **Resposta virológica sustentada (RVS):** definida como HCV-RNA indetectável na 24ª semana de seguimento; após o término do tratamento.
- e) **Recidiva virológica (recidivantes):** definida como HCV-RNA indetectável ao final do tratamento e HCV-RNA detectável 24 semanas após o término do tratamento.
- f) **Respondedor lento:** definido como o indivíduo que apresenta RVP parcial (HCV-RNA detectável, porém com queda > 2 Log na semana 12) e HCV-RNA indetectável na 24ª semana de tratamento.
- g) **Não respondedor parcial:** definido como o indivíduo que apresenta RVP parcial (HCV-RNA detectável, porém com queda > 2 Log na semana 12) e HCV-RNA detectável na 24ª semana de tratamento.
- h) **Nulo de resposta:** definido como o indivíduo que não apresenta pelo menos RVP parcial (queda de pelo menos 2 Log do valor do HCV-RNA pré-tratamento, na 12ª semana de tratamento).

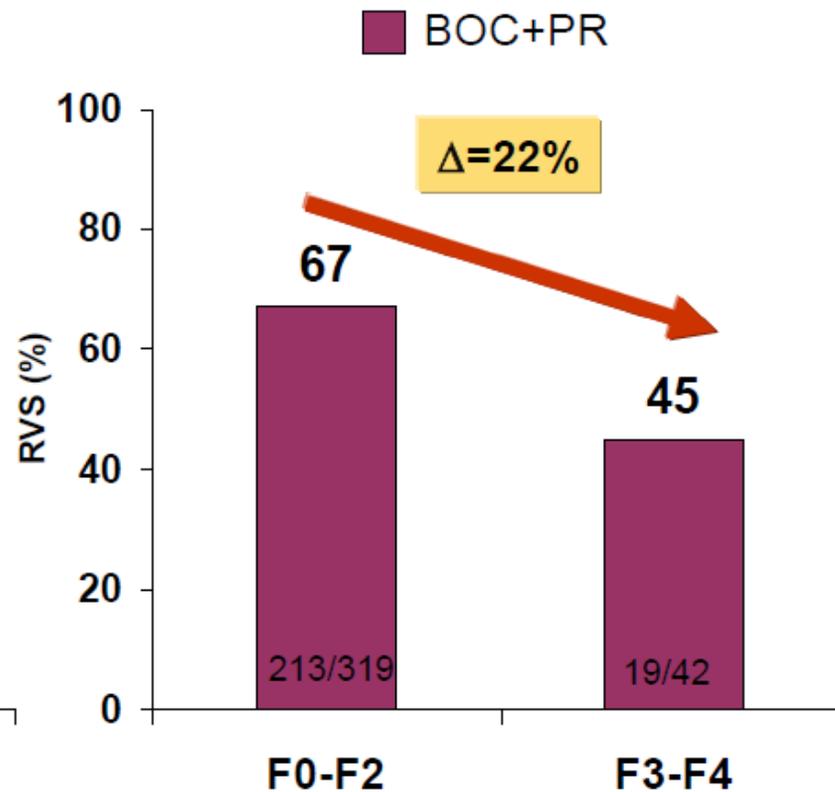


Quais são minhas chances Dr?



Estudo ADVANCE

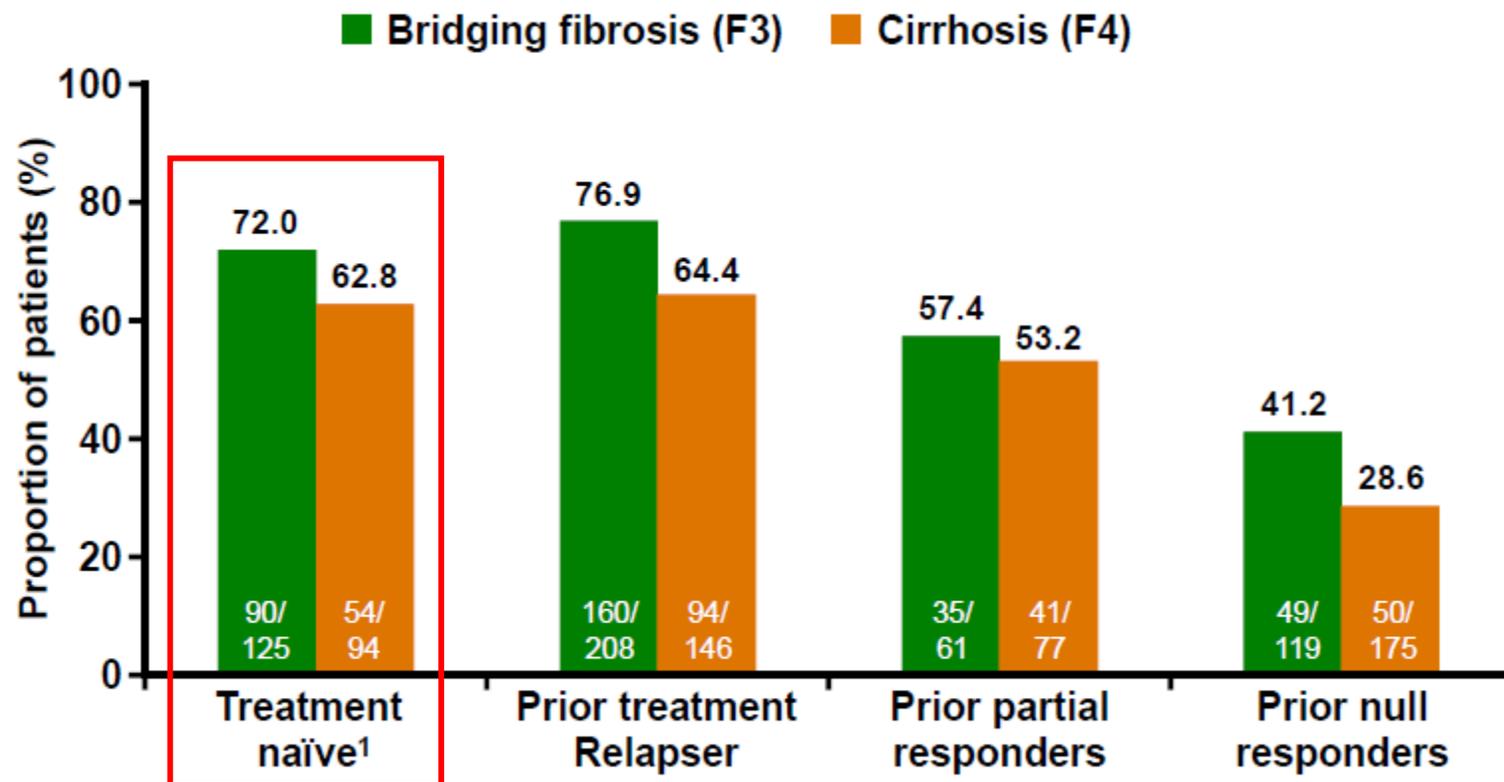
Jacobson IM, et al.
N Engl J Med 2011;364:2405–16



Estudo SPRINT-2

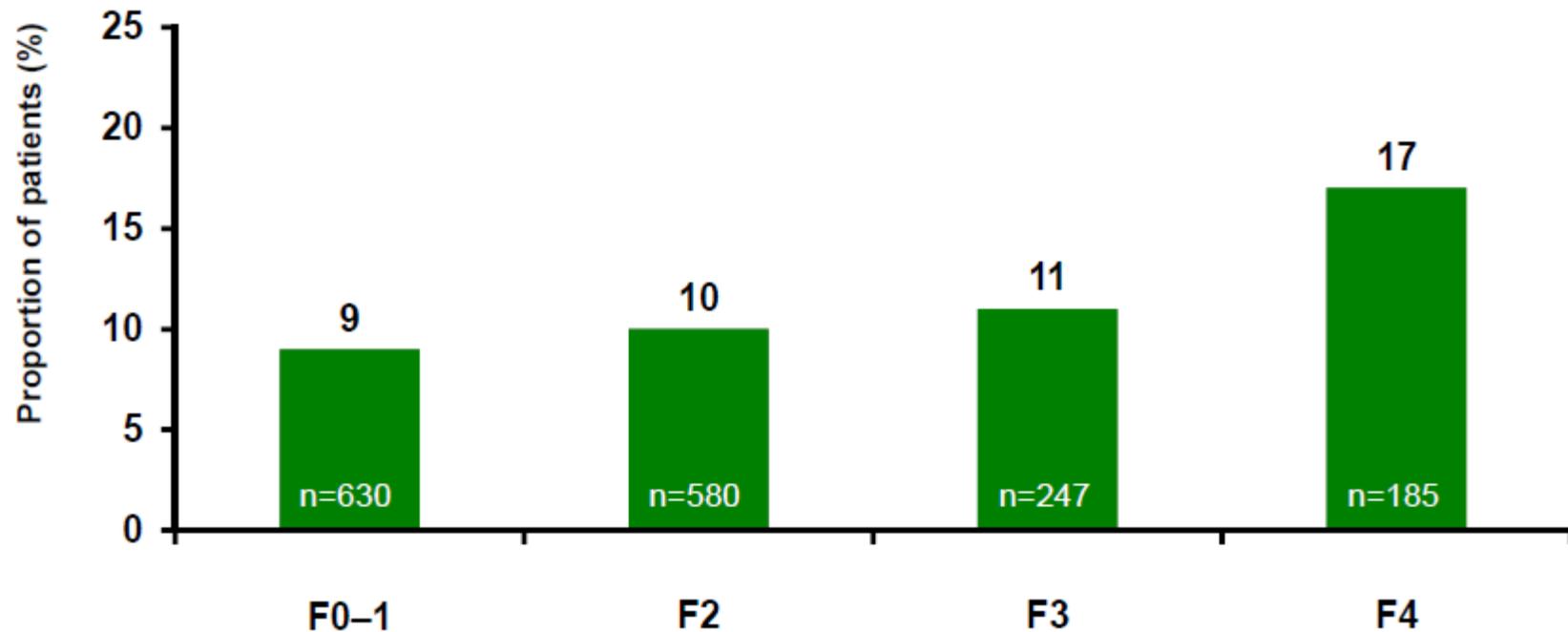
Poordad F, et al.
N Engl J Med 2011; 364: 1195–1206

Chances de RVS no F4 naive



Complicações com o tratamento

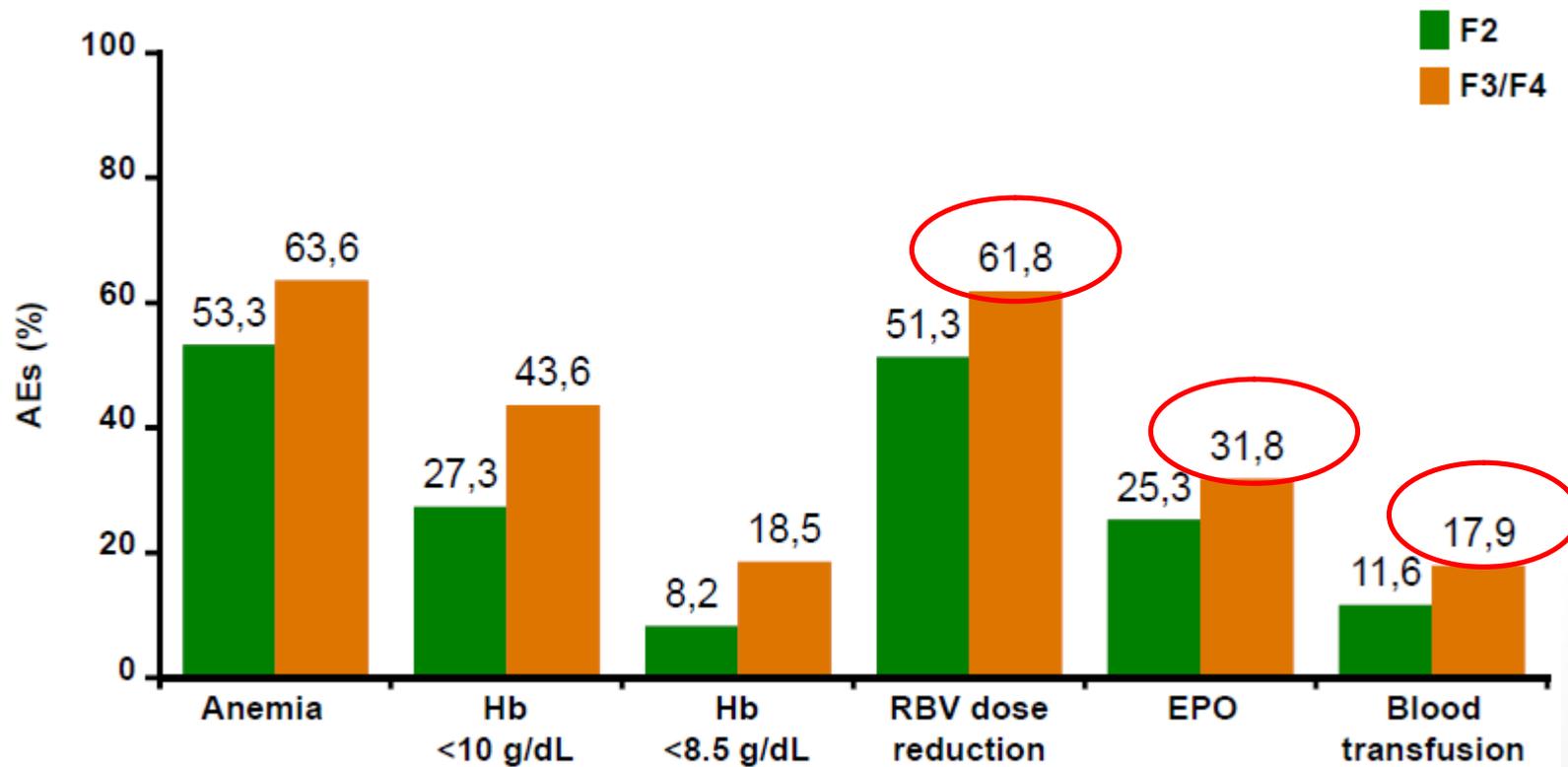
Reações adversas graves durante o tratamento



P=0.017, comparing F0-2 vs F3-4
P=0.007, chi-square for trend

Zeuzem S, et al. AASLD 2013. Abstract 1908

Anemia durante o tratamento



Recomendações para início de terapia tripla com Telaprevir

Hemoglobin:

≥12
g/dL

(females)

≥13
g/dL

(males)

Platelet count:

≥90,000
/mm³

Calculated
creatinine clearance:

≥50
mL/min

Absolute
neutrophil counts:

≥1,500
/mm³

Potassium:

≥3.5
mmol/L

Albumin

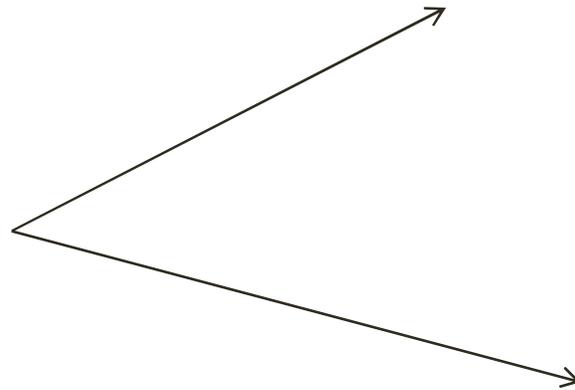
≥35
g/L

Laboratory values should be measured at baseline, Weeks 2, 4, 8 and 12 and as clinically appropriate thereafter

Adequately controlled
thyroid function (TSH)

Recomendações do MS para início de terapia

- Idade > 65 anos;
- Diabetes melittus;
- Plaquetopenia (< 100.000/mm³);
- Hipoalbuminemia (< 3,5 g/dL);
- Atividade da protrombina (RNI elevado);
- Escore de Meld > 10.



Alvos para ação antiviral no HCV

