



# **CURSO PRÉ-CONGRESSO**

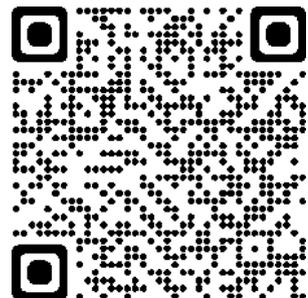
*POSTGRADUATE COURSE*



**HEPATO2021**

XXVI CONGRESSO BRASILEIRO  
DE HEPATOLOGIA

6 A 9 DE OUTUBRO DE 2021



# CAROS COLEGAS

---

**N**as últimas décadas pôde-se testemunhar notável avanço no conhecimento das doenças do fígado, em particular na epidemiologia e diagnóstico das hepatites virais, principalmente entre o final dos anos 60 até o início dos anos 90, com a descoberta das hepatites A, B, Delta e, nos anos de 1989 e 1990, respectivamente, dos vírus das hepatites C e E.

Nas décadas que se seguiram de 80 e 90, imensos avanços ocorreram na implementação das novas técnicas de biologia molecular, no diagnóstico sorológico das hepatites, no avanço das novas e revolucionárias técnicas de diagnóstico por imagem com o advento do ultrassom, da tomografia e da ressonância magnética.

Acompanhando todos esses avanços e descobertas o desenvolvimento das primeiras vacinas por engenharia genética contra o vírus da hepatite B, que acabaram por tornar o diagnóstico e a prevenção das doenças do fígado mais viável e facilitado.

Todas essas conquistas culminaram e foram, em grande parte, recompensadas nos anos de 1990 à 2015, com o formidável avanço no tratamento das hepatites virais B e C, com a chegada do interferon, da lamivudina, dos análogos nucleosídeos e nucleotídeos, como entecavir e tenofovir, com a descoberta do interferon peguilado e sua associação com a ribavirina e a introdução dos primeiros inibidores de protease do HCV.

Nesses últimos 5 anos presenciamos uma verdadeira revolução no tratamento da hepatite C, com a chegada dos agentes antivirais de ação direta (DAA) de 2ª geração, como a combinação de Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir ou Sofosbuvir/Daclatasvir e o Glecaprevir/Pibrentasvir, que vieram acompanhados de taxas de cura de 95%.

Ao lado destas conquistas, percebeu-se nos últimos 15 anos, notável revolução, também, na identificação e manejo das doenças metabólicas e neoplasias primárias do fígado, de modo que a Hepatologia viral dos primeiros 30 anos, tem se modificado para uma Hepatologia metabólica e oncológica nesses últimos 20 anos. De igual modo, avanços no manejo da cirrose e de suas complicações e nas novas técnicas de cirurgia e do transplante hepático mudaram a forma como conduzimos e tratamos esses pacientes.



Dessa maneira, a Diretoria da SBH entendeu e decidiu que seria muito útil e interessante passar em revista os últimos avanços na Epidemiologia e Diagnóstico das Hepatites Virais e das coinfeções, de revisar as conquistas e progressos no manejo do paciente com cirrose e suas complicações, inclusive no manejo desse paciente no ambiente de terapia intensiva e, finalmente, rever os avanços da cirurgia hepática e no transplante de fígado nos últimos 50 anos.

Contamos com o privilégio e a boa acolhida da ideia dos mais profundos estudiosos e conhecedores desses assuntos em nosso meio e de *experts* internacionais e, dessa maneira, decidimos organizar quatro cursos pré-congresso, em formato de *posgraduate course*, simultaneamente.

Assim, no dia 06 de outubro teremos os cursos de cirrose e suas complicações, coordenados pelos professores Ângelo Alves de Mattos e Henrique Sérgio Moraes Coelho, o de cirurgia hepática e transplante de fígado, sob a supervisão dos Professores Rita Silva e Renato Ferreira Silva, o de manejo do paciente com hepatopatia crônica em ambiente de terapia intensiva, sob a coordenação dos professores Paulo Bittencourt e Suzana Lobo e, por último, o de epidemiologia e diagnóstico das hepatites virais sob a coordenação dos professores Giovanni Faria Silva e Carlos Eduardo Brandão.

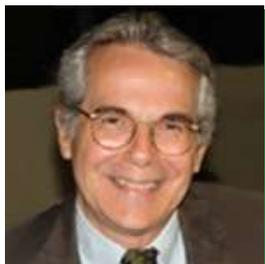
O Syllabus dos cursos pré-congresso torna-se, dessa maneira, mais uma iniciativa do programa de educação médica continuada (PEC) da SBH. A SBH organizou além do PEC, o Programa de Aperfeiçoamento, Pesquisa e Ensino em Hepatologia (PAPEHE), sendo que, ao longo dos difíceis anos de 2020-2021, foram apresentados quinze (15) seminários (webinar), 10 podcast (Hepatocast) e 6 aulas do PEC, dentre outras atividades.

***Desejamos a todos os colegas um ótimo e proveitoso congresso!!***

**Carlos Eduardo Brandão**  
*Presidente*

# DIRETORIA SBH

BIÊNIO 2020-2021



**Carlos Eduardo Brandão**  
*Presidente*



**Giovani Faria Silva**  
*1º Vice Presidente*



**Fábio Marinho**  
*2º Vice Presidente*



**Leonardo de Lucca Schiavon**  
*3º Vice Presidente*



**Cristiane Villela**  
*Secretária Geral*



**Roberto Carvalho-Filho**  
*Secretário Adjunto*



**Claudio Figueiredo Mendes**  
*1º Tesoureiro*



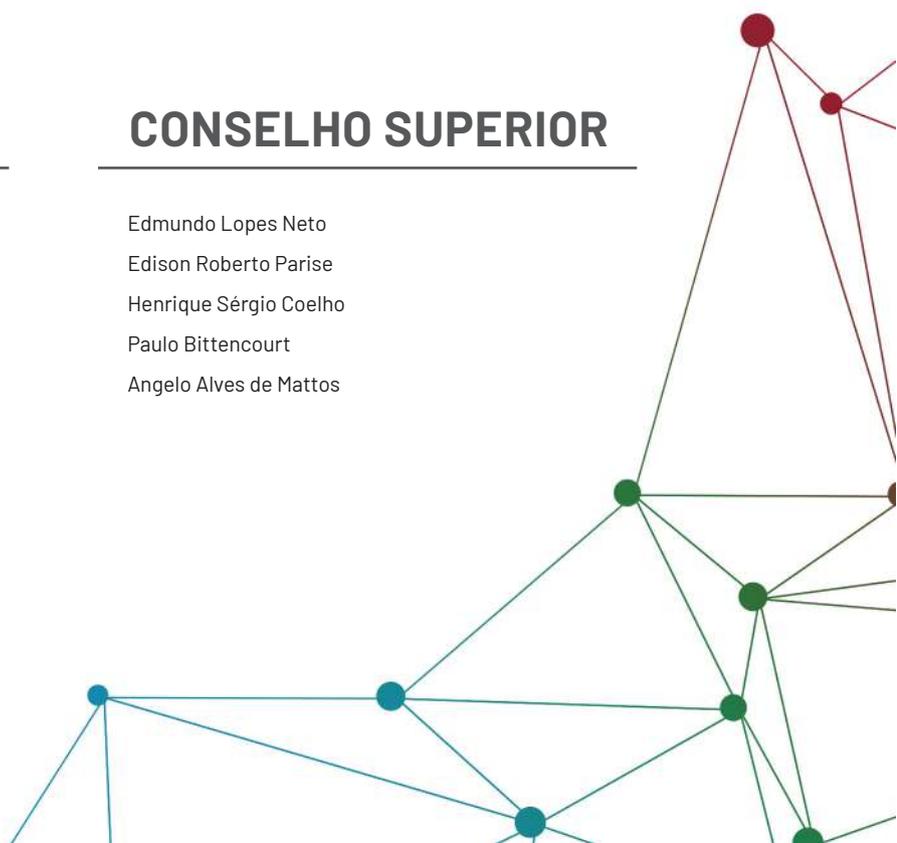
**Fabio Pace**  
*2º Tesoureiro*

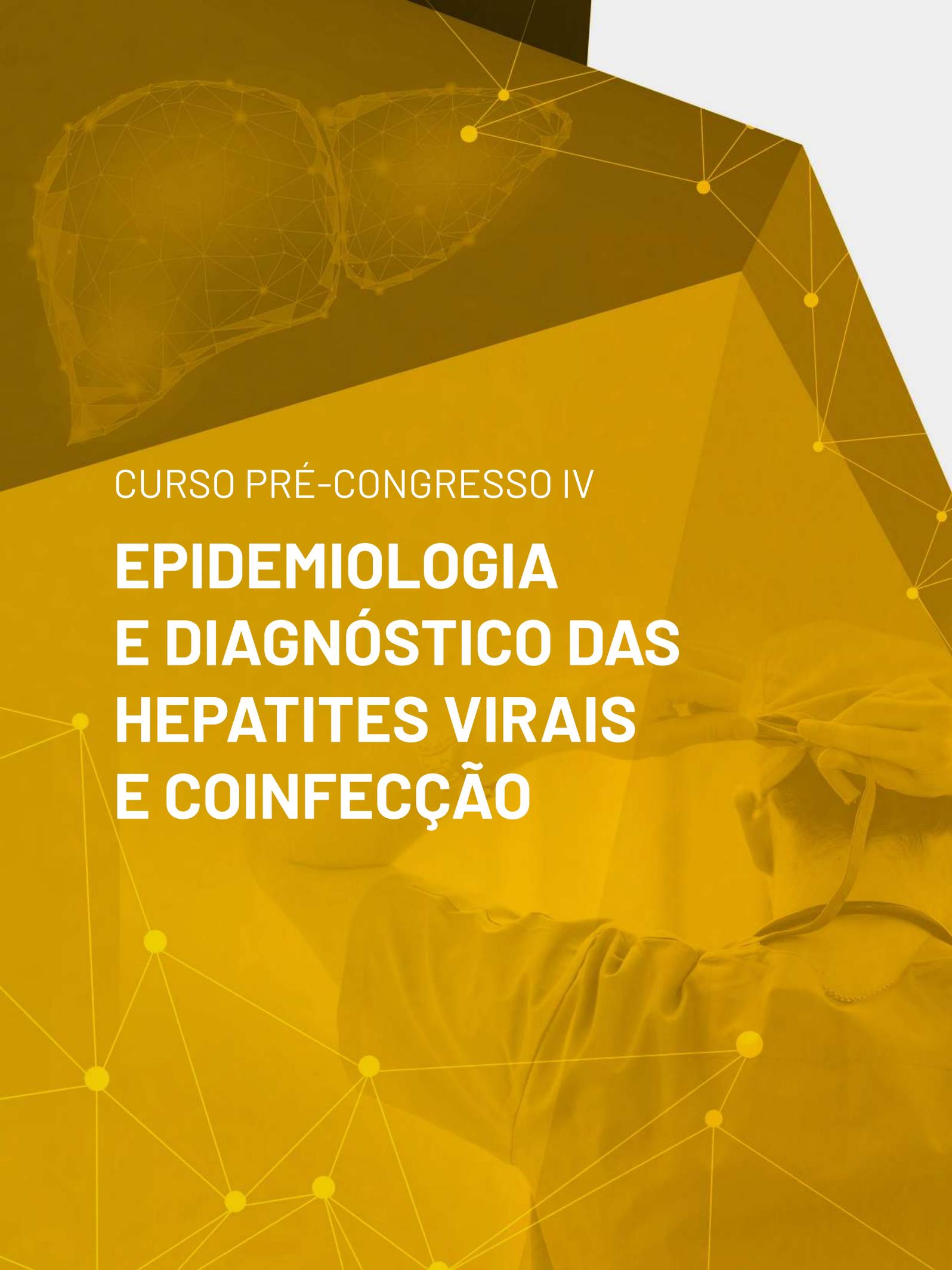
## CONSELHO CIENTÍFICO

Renata Mello Perez  
Francisco J. Dutra Souto  
Antonio Eduardo Benedito Silva  
Edmundo Pessoa de A. Lopes Neto  
Aécio Flavio Meireles Souza  
Maria Lucia Gomes Ferraz  
Mario Guimarães Pessoa  
Hugo Cheinquer  
Henrique Sergio Moraes Coelho

## CONSELHO SUPERIOR

Edmundo Lopes Neto  
Edison Roberto Parise  
Henrique Sérgio Coelho  
Paulo Bittencourt  
Angelo Alves de Mattos





CURSO PRÉ-CONGRESSO IV

**EPIDEMIOLOGIA  
E DIAGNÓSTICO DAS  
HEPATITES VIRAIS  
E COINFEÇÃO**

# ÍNDICE

Corpo docente.....	7
Programa .....	8
Hepatite B - Epidemiologia e História Natural .....	12
Hepatite B - Marcadores sorológicos .....	16
Hepatite B - Avaliação da Histologia e Métodos não Invasivos de Fibrose .....	21
Hepatite B - Caso clínico - Infecção pelo VHB.....	28
Hepatite B - Condução na Infecção pelo VHB .....	29
Hepatite B - Caso Clínico - Hepatite pelo VHB .....	32
Hepatite B - Tratamento da Hepatite pelo VHB.....	34
Hepatite B - Co-infecção HIV e VHB .....	39
Hepatite B - Tratamento co-infecção HIV e VHB.....	42
Hepatite B - A importância da biologia molecular no diagnóstico das hepatites B e C .....	45
Hepatite C - Epidemiologia e História Natural .....	56
Hepatite C - Estadiamento da fibrose na hepatite C .....	59
Hepatite C - Cuidados pré-Tratamento.....	62
Hepatite C - Caso clínico Genótipo 1.....	67
Hepatite C - Tratamento hepatite C genótipo 1 .....	70
Hepatite C - Caso clínico Genótipo 3 .....	74
Hepatite C - Tratamento Genótipo 3.....	77
Hepatite C - Cuidados com o paciente Cirrótico .....	81
Hepatite C - Co-infecção HIV e VHC .....	84

# CORPO DOCENTE

*Epidemiologia e Diagnóstico das Hepatites Virais e coinfeção*



Adalgisa Ferreira



Aline Oba



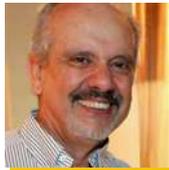
Ana Carolina Cardoso



Ana Maria Pittella



Edna Strauss



Edson Parise



Fernanda Fernandes



Francisco Souto



Giovanni Faria



Hugo Cheinquer



Ibrahim El Bacha



João Marcello de Araújo Neto



Leticia Nabuco



Maria Lúcia Gomes Ferraz



Mônica Vianna



Patricia Lofego Gonçalves



Paulo Abrão



Rodrigo Sebba



Rosamar Rezende



Suzane Ono

# HEPATITE B

---

Moderadora: *Fernanda Fernandes Souza (SP)*

## **14h00-14h15 - Epidemiologia e História Natural**

*Adalgisa de S. Paiva Ferreira (MA)*

## **14h15-14h30 - Marcadores sorológicos**

*Suzane Kioko Ono (SP)*

## **14h30-14h45 - Avaliação da Histologia e Métodos não Invasivos de Fibrose**

*Mônica Salum Valverde B. Viana (SP)*

## **Discussão**

# HEPATITE B

---

Moderadora: *Maria Lucia Gomes Ferraz (SP)*

## **15h00-15h10 - Caso clínico - Infecção pelo VHB**

*Aline Satie Oba Kuniyoshi (PR)*

## **15h10-15h20 - Condução na Infecção pelo VHB**

*Francisco J. Dutra Souto (MT)*

## **15h20-15h30 - Caso Clínico - Hepatite pelo VHB**

*Patricia Lofego Gonçalves (ES)*

## **15h30-15h45 - Tratamento da Hepatite pelo VHB**

*Leticia Cancelli Nabuco (RJ)*

## **Discussão**

## HEPATITE B

---

*Moderador: Paulo Roberto Lérias de Almeida (RS)*

**16h00-16h15 - Co-infecção HIV e VHB**

*Francisco J. Dutra Souto (MT)*

**16h15-16h30 - Tratamento co-infecção HIV e VHB**

*Mário Guimarães Pessoa (SP)*

**16h30 - 16h45 - A importância da biologia molecular no diagnóstico das hepatites B e C**

*João Renato R. Pinho (SP)*

**Perguntas e respostas**

## HEPATITE C

---

*Moderadora: Maria Lucia Gomes Ferraz (SP)*

**17h00-17h15 - Epidemiologia e História Natural**

*Edna Strauss (SP)*

**17h15-17h30 - Estadiamento da fibrose na hepatite C**

*Ana Carolina Cardoso de Figueiredo Mendes (RJ)*

**17h30-17h45 - Cuidados pré-Tratamento**

*Ibrahim El Bacha (SP)*

**Perguntas e respostas**

# HEPATITE C

---

Moderadora: Ana Maria Pittella de S. Leite (RJ)

## 18h00-18h10 - Caso clinico Genótipo 1

João Marcello de Araujo Neto (RJ)

## 18h10-18h25 - Tratamento hepatite C genótipo 1

Hugo Cheinquer (RS)

## 18h25-18h35 - Caso clinico Genótipo 3

Rosamar Eulira Fontes Rezende (SP)

## 18h35-18h50 - Tratamento Genótipo 3

Rodrigo Sebba Aires (GO)

## Perguntas e Respostas

# HEPATITE C

---

Moderador: Giovanni Faria Silva (SP)

## 19h00-19h15 - Cuidados com o paciente Cirrótico

Edison Roberto Parise (SP)

## 19h15-19h30 - Co-infecção HIV e VHC

Paulo Roberto Abrão Ferreira (SP)

## Perguntas e Respostas



EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO  
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

# HEPATITE B

MODERAÇÃO: FERNANDA FERNANDES



# EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE B

## **Adalgisa de Souza Paiva Ferreira**

*Prof. Titular Gastrenterologia-Hepatologia.  
Departamento de Medicina I – Curso de Medicina.  
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)*

## **Alessandra Porto de Macedo Costa**

*Prof. Curso de Medicina da UNICEUMA.  
Médica Hepatologista do Núcleo de Estudos do Fígado  
do Hospital Universitário da UFMA*

- *A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) ainda é um problema importante de saúde pública no mundo, apesar de já existir vacina eficaz e segura desde 1986. As taxas mais elevadas de infecção estão principalmente na Ásia e África.*
- *No Brasil há uma distribuição heterogênea entre as regiões, mas em geral as taxas estão abaixo de 2%.*
- *A infecção pelo HBV pode ser assintomática, apresentar-se sob a forma de hepatite aguda ou de infecção crônica.*
- *O principal fator associado à evolução para a forma crônica é a idade em que ocorre a infecção. Quanto mais cedo ocorrer maior a chance.*
- *A história natural da infecção crônica pelo HBV divide-se em fases com base na interação vírus-hospedeiro, podendo evoluir para cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular.*

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus de DNA, cuja diversidade genômica o faz ser classificado em dez genótipos nomeados pelas letras de A a J, cuja importância é predominantemente epidemiológica. Os mecanismos de transmissão são por via sexual, perinatal e parenteral. Uma vacina efetiva e segura contra o HBV já está disponível desde 1986.

A prevalência estimada é que haja 290 milhões de portadores crônicos no mundo (HBsAg positivo), identificados em regiões de menor prevalência (< 2%), o que se vê na maioria dos países das

Américas, Europa e Oceania; e áreas com taxas mais elevadas, localizadas principalmente na Ásia e África. O Brasil foi classificado como um país de baixa prevalência, principalmente pelo inquérito realizado entre 2004 e 2009 nas capitais brasileiras, que encontrou prevalência de 0,52% em indivíduos de 16 a 59 anos, estimando o número de portadores em um milhão e cem mil indivíduos. De fato, em uma revisão publicada pelo prof. Francisco Souto em 2016 envolvendo publicações brasileiras entre 1999 e 2015, evidenciou-se que a grande maioria dos estudos, envolvendo populações diferentes apresentava taxas de prevalência abaixo de 2%, com algumas exceções, principalmente em regiões da Amazônia, onde foram descritas taxas com até mais de 6% positividade do HBsAg.

A vacina foi incorporada no Brasil em 1990, inicialmente para regiões hiper endêmicas, como a região Amazônica. A partir de 1998 passou a ser universal ao nascimento, sendo então incorporadas progressivamente outras faixas etárias até que em 2016 toda a população foi incluída independentemente da idade ou fator de risco.

A infecção pelo HBV pode ser assintomática, apresentar-se sob a forma de hepatite aguda clássica ou pode evoluir para infecção crônica. O principal fator associado à evolução para cronicidade é a idade em que o indivíduo se infecta. Na transmissão perinatal, por exemplo, apresenta risco de mais de 90%, enquanto em adultos imunocompetentes este risco cai para menos de 5%. Uma vez portador crônico, o paciente pode progredir para cirrose hepática em cerca de 30% dos casos. Uma vez cirrótico, o paciente pode evoluir para descompensação da doença hepática e/ou desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC). Esta última complicação também pode ocorrer em portadores crônicos não cirróticos, felizmente este é um fenômeno não muito frequente.

O portador crônico do HBV, evoluindo ou não para cirrose hepática, passa por fases não necessariamente sequenciais, levando-se em conta a presença de replicação viral (presença do antígeno HBeAg e do nível de HBV-DNA), os valores da alanina aminotransferase (ALT) e os graus de doença hepática. O curso natural da infecção crônica pelo HBV pode ser dividido em quatro fases com base na interação vírus-hospedeiro:

A descrição destas fases da infecção pode ser melhor compreendida em infectados no período perinatal:

- Fase de imunotolerância (Infecção Crônica HBeAg positivo): uma criança que tenha se infectado ao nascer, terá ainda o sistema imunológico imaturo e não identificará o HBV como estranho. Apresenta HBsAg e HBeAg positivos. Como consequência à tolerância imunológica, tem alta carga viral e ALT normal. Esta primeira fase pode durar até quatro décadas, mas em média na segunda ou terceira década o portador perde a tolerância ao HBV.

- Fase de imunoadatividade (Hepatite Crônica HBeAg positivo): nessa fase a tolerância imunológica ao vírus é perdida e o sistema imunológico inicia um ataque aos hepatócitos infectados. Ao identificar o vírus como agente nocivo, ocorre inflamação, o HBeAg ainda está positivo, a ALT se eleva e o nível do HBV-DNA diminui. Quanto mais longa e mais intensa for esta fase maior será a chance de evoluir para cirrose hepática.

- Fase de portador inativo (Infecção Crônica HBeAg negativo): o indivíduo pode entrar nesta terceira fase, onde perde o HBeAg com aparecimento do anti-HBe, cai o nível do HBV-DNA tornando-se indetectável ou muito baixo, a ALT normaliza, podendo haver mínima lesão hepática, exceto se a fase anterior tenha sido muito longa e/ou muito intensa e tenha deixado seqüela residual importante. Pode permanecer nesta fase por toda a vida ou passar para uma quarta fase.

- Fase de reativação (Hepatite Crônica HBeAg negativo): ocorrem flutuações no HBV-DNA e nos níveis da ALT, espontaneamente ou por algum grau de imunossupressão. Mantem o HBeAg negativo. Pode haver atividade inflamatória moderada ou grave com quantidades variáveis de fibrose na biópsia hepática.

Na infecção crônica pelo HBV o fator mais importante para a evolução para cirrose e/ou CHC parece ser o nível da carga viral. Entretanto, sexo masculino, idade avançada, obesidade, abuso de álcool, infecções concomitantes com HIV, HCV e HDV e genótipo viral são preditores adicionais de progressão da doença.

#### **Referências:**

1. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Acesso Julho 2021
2. Ministério da Saúde. <http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/historico-das-acoes-de-hepatites-virais>. Acesso Agosto/2021.
3. Razavi-Shearer. *Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study*. Polaris Observatory Collaborators. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 383-403.
4. Michael H Le , Yee Hui Yeo , Ramsey Cheung , Linda Henry , Anna S Lok , Mindie H Nguyen . *Chronic Hepatitis B Prevalence Among Foreign-Born and U.S.-Born Adults in the United States, 1999-2016*. *Hepatology*. 2020; 71: 431-443.
5. Razavi H *Global Epidemiology of Viral Hepatitis*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:179-189.
6. Souto F. *Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2016;49<sup>(1)</sup> Jan-Feb. 2016.
7. *Boletim Epidemiológico/Hepatitis Virais*. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Julho/2020.
8. *Boletim Epidemiológico/Hepatitis Virais*. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Julho/2021
9. *The elimination of hepatitis B*. In: Buckley. *Eliminating the public health problem of hepatitis B and C in the United States: Phase One Report*. 2016.
10. Uchenna H Iloeje , Hwai-I Yang, Chien-Jen Chen. *Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed?* *Liver Int*. 2012; 32: 1333-1341.

11. G Fattovich, G Giustina, S W Schalm, S Hadziyannis, J Sanchez-Tapias, P Almasio, E Christensen, K Krosgaard, F Degos, M Carneiro de Moura Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology*. 1995; 21:77-82.
12. G. Fattovich, F. Bortolotti, F. Donato. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology*. 2008; 48: 335-352.
13. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic déficit. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 11595-11617.
14. Myron J Tong, Calvin Q Pan, Hie-Won Hann, Kris V Kowdley, Steven-Huy B Han, Albert D Min, Truong-Sinh Leduc. The management of chronic hepatitis B in Asian Americans. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 3143-3162.
15. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67: 370-378.
16. Understanding the Natural History of Hepatitis B Virus Infection and the New Definitions of Cure and the Endpoints of Clinical Trial. Likhitsup A & Lok A. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 401-416
17. Chien-Jen Chen , Hwai-I Yang, Jun Su, Chin-Lan Jen, San-Lin You, Sheng-Nan Lu, Guan-Tarn Huang, Uchenna H Iloeje, REVEAL-HBV Study Group Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65-73.
18. Uchenna H Iloeje , Hwai-I Yang, Jun Su, Chin-Lan Jen, San-Lin You, Chien-Jen Chen, Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006; 130: 678-86
19. Mindie H. Nguyen, Grace Wong, Edward Gane, Jia-Horng Kao, Geoffrey Dusheiko. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020; 33<sup>(2)</sup>: 1-38.

# HEPATITE B - MARCADORES SOROLÓGICOS E MOLECULARES

## **Prof Dra Suzane Kioko Ono**

*Prof. Associada do Departamento de Gastroenterologia - FMUSP*

## **Dr. Luis Cláudio Alfaia Mendes**

*Médico assistente do ambulatório de Hepatite B - Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica*

## **Dra. Cassiana Alves**

*Médica assistente do ambulatório de Hepatite B - Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica*

### **Marcadores virais para o diagnóstico e acompanhamento da hepatite B, aguda ou crônica incluem:**

- os marcadores sorológicos (sorologia para hepatite B) e
- moleculares (quantificação do DNA do HBV por PCR em tempo real e sequenciamento para genotipagem e determinação de mutações de resistência antiviral).
- O rastreamento para a hepatite B é recomendada para todas as mulheres grávidas, doadores de sangue e pacientes com fatores de risco para hepatites virais<sup>1</sup>.
- O rastreamento deve ser realizado com os marcadores sorológicos AgHBs e anti-HBs<sup>1</sup>.
- O anti-HBc deve ser realizado também em pacientes portadores de HIV e aqueles submetidos a tratamento com imunossupressão<sup>1</sup>.

Durante o curso da infecção pelo HBV, o AgHBs é o primeiro marcador a aparecer, sendo que na hepatite aguda ele persiste por até 24 semanas após a infecção e desaparece com posterior surgimento do anti-HBs nos casos que evoluem para soroconversão. Por outro lado, a presença do AgHBs por mais de seis meses é indicativa de hepatite crônica<sup>2;3</sup>. Existe a possibilidade de se realizar a quantificação do AgHBs e isso pode ser útil para pacientes AgHBs negativos e em pacientes que são tratados com interferon alfa<sup>4</sup>.

O anti-HBs é, em geral, o último marcador sorológico a aparecer, na maioria das vezes entre 1 e 10 semanas, usualmente (mas nem sempre) após o desaparecimento do seu respectivo antígeno (AgHBs), constituindo o marcador indicativo da resolução da infecção. O período após a infecção, no qual não se detecta nenhum dos dois marcadores, é conhecido como janela imunológica. Embora o anti-HBs seja dirigido apenas contra o envelope do HBV, em geral, confere imunidade ao indivíduo. Esse anticorpo é também encontrado em indivíduos vacinados<sup>5</sup>. É importante ressaltar que alguns pacientes não desenvolvem o anti-HBs ou diminuem, chegando a desaparecer com o tempo, caracterizando os pacientes chamados de portadores de anti-HBc total isolado.

O AgHBe é o segundo marcador a aparecer e indica intensa replicação viral. São marcadores essenciais para determinar a fase de hepatite crônica. A persistência desse marcador por 8 ou 10 semanas após o surgimento dos sintomas pode ser um indicativo de evolução para infecção crônica. Esse antígeno é encontrado apenas na presença do AgHBs, associando-se com o período de maior infectiosidade. Quando o desaparecimento do AgHBe ocorre na fase aguda, sendo sucedido pelo desaparecimento do AgHBs, é sugestivo de evolução para "cura". O aparecimento do anti-HBe é, em geral, um fator de bom prognóstico, pois indica redução da replicação viral,<sup>6</sup> exceto nos casos de mutante pré-core ou na região promotora.

O período de janela imunológica no sistema HBe não é uniforme, isto é, há pacientes nos quais se detecta o anticorpo imediatamente após a negativação do AgHBe, enquanto em outros há uma lacuna no tempo entre o desaparecimento do AgHBe e o aparecimento do anti-HBe<sup>5</sup>.

No início dos sintomas, em resposta ao antígeno do capsídeo do vírus B, predominam os anticorpos da classe IgM (anti-HBc-IgM), que persistem por 2 a 3 meses, diminuindo ou desaparecendo após esse período. Sendo assim, o anti-HBc IgM auxilia na distinção entre hepatites B aguda e crônica. No entanto, resultados positivos podem ser observados nas exacerbações das hepatites B crônicas. O anti-HBc total apresenta títulos progressivamente crescentes na fase aguda, permanecendo detectável pelo resto da vida na maioria dos indivíduos infectados. Portanto, enquanto o anti-HBc IgM representa importante auxílio diagnóstico na fase aguda da infecção, o anti-HBc total é o principal marcador clínico-epidemiológico dessa infecção, por ser o mais sensível marcador de contato prévio com o HBV<sup>5</sup>.

No período de janela imunológica, ou seja, período da infecção em que não se detecta no soro tanto o AgHBs quanto seu respectivo anticorpo anti-HBs, os marcadores sorológicos que estão presentes no soro são o anti-HBc IgM e total, que auxiliam no diagnóstico perante os resultados clínico laboratoriais.

Outro exame importante no diagnóstico e seguimento é a realização da carga viral do HBV pela técnica da PCR em tempo real. Os valores da carga viral irão auxiliar no diagnóstico da fase de infecção pelo HBV.

A genotipagem do HBV não é necessária embora possa ser útil para selecionar pacientes que poderiam ser tratados com interferon alfa ou avaliação de risco para o carcinoma hepatocelular<sup>4</sup>.

Um resumo dos marcadores e significado clínico é apresentado na tabela 1. No quadro 1 encontra-se resumido a interpretação mais rotineira do conjunto de marcadores sorológicos para hepatite B.

Em algumas situações a pesquisa de mutações de resistência antiviral pode ajudar a identificar pacientes não respondedores e que não estão aderindo ao tratamento antiviral (carga viral detectável com ausência de mutações de resistência).

**Tabela 1. Marcadores de hepatite B e significado clínico.**

Marcador	Significado Clínico
Anti-HBct total	Marcador de contato prévio com a infecção
Anti-HBc IgM	Infecção recente; permanece por até 32 semanas após o contato inicial (mas pode aparecer na exacerbação da hepatite crônica)
AgHBs	Primeiro marcador da infecção; desaparece em até 24 semanas na hepatite aguda; persiste na cronificação
Anti-HBs	Infecção passada ou marcador de vacinação; confere imunidade
AgHBe	Indica replicação viral e alta infectividade; quando persiste após o terceiro mês da infecção indica tendência à cronificação
Anti-HBe	Aparece após o desaparecimento do AgHBe; término da fase de replicação viral (exceto no mutante pré-core)
DNA do HBV	Marcador de replicação viral

**Quadro 1. Marcadores sorológicos para hepatite B e interpretação**

Marcador	Resultado	Interpretação
AgHBs	negativo	Susceptível
Anti-HBc	negativo	
Anti-HBs	negativo	
AgHBs	negativo	Imune devido a infecção natural
Anti-HBc	positivo	
Anti-HBs	positivo	

AgHBs	negativo	Imune devido à vacinação contra hepatite B
Anti-HBc	negativo	
Anti-HBs	positivo	
AgHBs	positivo	Agudamente infectado ou exacerbação
Anti-HBc	positivo	
Anti-HBc IgM	positivo	
Anti-HBs	negativo	
AgHBs	positivo	Infectado cronicamente
Anti-HBc	positivo	
Anti-HBc IgM	negativo	
Anti-HBs	negativo	
AgHBs	negativo	1. Infecção resolvida (mais comum) 2. Anti-HBc falso-positivo, portanto suscetível 3. Infecção crônica - baixo nível 4. Infecção aguda em resolução
Anti-HBc	positivo	
Anti-HBs	negativo	

Novos antivirais estão em estudo clínico com o objetivo de se obter tratamento de duração limitada e que levem à cura funcional (negativação do AgHBs). Em paralelo, para a melhor avaliação do desfecho de cura funcional e identificação de pacientes com risco de recorrência da infecção, novos marcadores já estão em avaliação e disponíveis no exterior (quantificação mais sensível do AgHBs, antígenos relacionados ao core e quantificação do RNA do HBV)<sup>7</sup>.

#### Referências:

1 FERRAZ, M. L. et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *Braz J Infect Dis*, v. 24, n. 5, p. 434-451, 2020 Sep - Oct 2020. ISSN 1678-4391. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32926839> >.

2 LOK, A. S.; MCMAHON, B. J. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, v. 50, n. 3, p. 661-2, Sep 2009. ISSN 1527-3350. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714720> >.

3 ABBAS, Z. et al. Hepatitis B. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. in press 2015.

4 EASL. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, v. 67, n. 2, p. 370-398, 08 2017. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427875> >.

5 LC, D. S.; CFH, G. *Importância clínica dos marcadores virais*. In: VIRAIS, I. C. D. M. (Ed.). *Hepatites agudas e crônicas*. 2. São Paulo: Sarvier, 1995.

6 RH, D. *Diagnosis of acute and chronic hepatitis B*. In: AJ, Z. e HC, T. (Ed.). *Viral hepatitis: Scientific bases and clinical management*. 2. London: Churchill Livingstone, 1998. p.201-15.

7 Vachon, A.; Osiowy, C. *Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management*. *Viruses*. 2021 May 21;13<sup>(6)</sup>:951. doi: 10.3390/v13060951. PMID: 34064049; PMCID: PMC8224022.

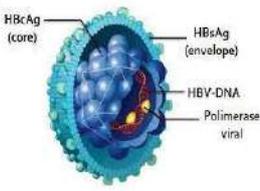
# ELASTOGRAFIA NA HEPATITE B

Dra. Mônica Valverde Viana

 **HEPATO2021**  
XXVI CONGRESSO BRASILEIRO  
DE HEPATOLOGIA  
06 A 09 DE OUTUBRO DE 2021

## Hepatite B – Epidemiologia e História Natural

248 milhões de portadores de HBsAg  
686 000/ ano por complicações  
História natural complexa e dinâmica:  
Resposta imune do hospedeiro x carga viral  
Cirrose : 8% a 20% dos não tratados  
**Risco de descompensação da cirrose: 20% em 5 anos**  
**Risco CHC nos cirróticos: 2-5% ao ano**



**WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017.**  
**EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.**

 **HEPATO2021**  
XXVI CONGRESSO BRASILEIRO  
DE HEPATOLOGIA  
06 A 09 DE OUTUBRO DE 2021

## Elastografia na Hepatite B

Elastografias por USG :  
Acurácia adequada: fibrose avançada/cirrose

Sempre considerar:

- 1- Nível de aminotransferases (flare)
- 2- Presença de esteatose hepática
- 3- Uso prévio ou atual de antivirais.

**Biópsia Hepática:**  
**Discordância entre os métodos**  
**Esteatose hepática**  
**Afastar: DILI, HAI.**



## Elastografia na Hepatite B

HEPATO2021  
XXVI CONGRESSO BRASILEIRO  
DE HEPATOLOGIA  
06 A 09 DE OUTUBRO DE 2021

Elastografia transitória ou fibroscan 20 anos de experiência

Maioria dos estudos



Muita experiência já com ARFI (pSWE e 2D SWE)



<7 kPa (1.5 m/seg) exclui fibrose significativa.



EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017  
. *Ultraschall Med* 2017;38(4):e16-e47

## Elastografia na Hepatite B

HEPATO2021  
XXVI CONGRESSO BRASILEIRO  
DE HEPATOLOGIA  
06 A 09 DE OUTUBRO DE 2021

EASL Guidelines

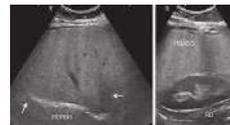
Follow-up na hepatite B



Delta em kPa entre exames x valores absolutos

Monitorar:

HBsAg, HBeAg, HBV DNA, ALT, elastografia ou biópsia



EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370-398

## Elastografia na Hepatite B

HEPATO2021  
XXVI CONGRESSO BRASILEIRO  
DE HEPATOLOGIA  
2021

EASL Guidelines

Testes não invasivos devem ser interpretados por hepatologistas (clínica, bioquímica, exames de imagem e endoscopia (A1))

TE: Operador experiente (>100 exames), jejum ≥ 2 horas, supina, braço direito em abdução, 10 medidas válidas (A1)

Aminotransferases devem ser avaliadas em paralelo à TE, principalmente na hepatite B com "flares"

TE é bem validado e tem performance semelhante na hepatite B e C (A1)



EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370-398

EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 237-264

## EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

HBV com HBV DNA >20,000 IU/ml and ALT >2xULN devem iniciar a terapia independente do grau de fibrose (Evidência nível II-2, grau de recomendação 1)

Se supressão da carga viral por terapia e risco basal alto para CHC devem ser mantidos em vigilância para CHC mesmo se perderem o HBsAg (evidência III, e grau de recomendação1).



**EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370-398**

## Elastografia na Hepatite B

### EASL Guidelines

TE é confiável para diagnóstico de cirrose e é melhor para excluir do que diagnosticar cirrose ( c VPn > 90%) (A1)

pSWE/ARFI tem performance semelhante à TE para fibrose significativa e cirrose (A1)

TE é melhor em detectar fibrose nos pacientes com viremia ativa (HBV DNA >2000 IU/ml) e ALT normal (A1)

TE pode excluir fibrose severa e cirrose em portadores inativos (HBeAg -, (HBV DNA < 2.000 e ALT normal).

Bx hepática deve ser realizada em caso de dúvida à TE (A1)



**EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370-398**

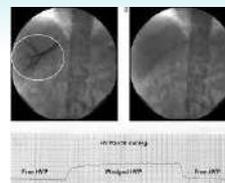
**EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j 237-264**

## Elastografia na Hepatite B

### EASL Guidelines

Se HVPG não for disponível, TE pode ser considerada para estratificar o risco de hipertensão portal (A2)

TE pode ser útil para identificar os pacientes sob risco de CHC, mais dados para integrar este exame ao protocolo de rastreamento (A1)



**EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j 237-264**

## Hepatite B - Guidelines



	AASLD 2018	EASL 2017	APASL 2016	PCDT 2017
<b>HBV DNA</b>	≥ 20.000 (HBeAg+) ≥ 2.000 (HBeAg-)	≥ 2.000	≥ 2.000	Reagente (HBeAg+) >2.000 (HBeAg-)
<b>ALT</b>	≥ 2X LSN (♂:35 U/L; ♀:25 U/L) > 40 anos	> 1X LSN (40 U/L) > 30 anos	> 1X LSN (40 U/L) > 30 anos	> 2X LSN > 30 anos
<b>Fibrose</b>	< 2X LSN Cirrose ou CHC (família)	≤ 1X LSN Cirrose ou CHC (família)	≤ 1X LSN Cirrose ou CHC (família)	< 2X LSN Cirrose ou CHC (família)
	Biópsia ≥ F2 (A2 ou A3) Elastografia ≥9kPa.	Biópsia > F2 (A2 ou A3) Elastografia >9kPa.	Biópsia > F2 (A2 ou A3) Elastografia >9kPa.	Biópsia ≥ A2/F2 ou Elastografia >7kPa

MEH=manifestação extra-hepática

CHC=carcinoma hepatocelular

LSN=limite superior da normalidade

Terrault N, et al. *Hepatology*, 2018;67(4):1560-1599. EASL 2017. *J Hepatol* 2017. Sarin SK et al. *Hepatol Int* (2016) 10:1-08. PCDT MS BR 2017. Ferraz, ML et al. *Braz J Infec Dis* 2020;24(5): 434-481.

## Elastografia na Hepatite B – Risco de carcinoma hepatocelular



The Liver Imaging Reporting and Data System® (LI-RADS®) Foi desenvolvido pelo colégio americano (ACR) de radiologia para padronizar dados coletados em TC e RNM para CHC

Em 2014, o ACR identificou grupo de radiologistas e hepatologistas com expertise em CEUS LI-RADS®

Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS)



Piscaglia Fabio et al. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* 2017; 38(03): 320 - 324

## Elastografia na hepatite B – Risco de carcinoma hepatocelular



**Estudo retrospectivo**  
CEUS LI-RADS tem boa acurácia na hepatite B usando o ponto de corte de LSM ≥ 9.1 kPa.

	CHC com hepatite B	CHC sem hepatite B	Sem CHC sem hepatite B
	9,72 kPa	8.23 kPa	4.97 kPa

AUROC CEUS LI-RADS	LSM ≥ 5.8 kPa	LSM ≥ 6.8 kPa	LSM ≥ 9.1 kPa	LSM ≥10.3 kPa
sensibilidade	94.2% a 95.3%)	92 a 96,2%	98.1 a 98.6%	98.8%

Li J, Ling W, Chen S, Yang L, Ma L, Lu Q, Luo Y. *Front Oncol*. 2021 Apr 30;11:662680

## Elastografia na Hepatite B

Revisão sistemática e meta-análise (The PubMed, the Cochrane Library, and the Web of science databases)

9 estudos de MRE com n=1470 e 15 estudos de Fibroscan 3641

MRE maior acurácia que a elastografia transitória no diagnóstico de fibrose na hepatite B, principalmente na fibrose avançada.

Acurácia MRE X ET	FIBROSE SIGNIFICATIVA	FIBROSE AVANÇADA	CIRROSE
Sensibilidade	0.981 X 0.796	0.0.972 X0.893	0.972 X 0.905

Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. *PLoS One*. 2017 Nov 6;12(11)

## Elastografia na Hepatite B

Revisão sistemática e meta-análise (The PubMed, the Cochrane Library, and the Web of science databases)

9 estudos de MRE com n=1470 e 15 estudos de Fibroscan 3641

Fibroscan teve sensibilidade e especificidade principalmente para a fibrose avançada e cirrose.



FIBROSCAN	FIBROSE SIGNIFICATIVA	FIBROSE AVANÇADA	CIRROSE
SENSIBILIDADE	71.7%	79%	80%
ESPECIFICIDADE	81.6	84.6%	86.6%

Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. *PLoS One*. 2017 Nov 6;12(11)

## OUTRAS ELASTOGRAFIAS – pSWEA E 2D- SWE:

Li J, Yu J, Peng XY, Du TT, Wang JJ, Tong J, et al. *Med Sci Monit*. 2017;23:3585-92.

Pswa Acurácia	F1	F2	F3	F4
AUROC	0,83	0,86	0,94	0,94
M/SEG	1,21	1,59	1,74	1,92

Xie X, Feng Y, Lyu Z, Wang L, Yang Y, Bai Y, et al.. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(2):101421.

2D-SWE ACURÁCIA	F1	F ≥2	F ≥3	F4
Ponto de corte	5,4 kPa	7,3kPa	8 KpA	10kPa
AUROC	0,81 ( 81,1% e 90,1%)	0,91 ( 83,1% e 87,1%)	0,91 (94% e 77,9%)	0,94 (90,6 e 89,7%)

## Considerações Finais



A elastografia hepática tem excelente acurácia para excluir cirrose principalmente nos não tratados.

O ponto de corte entre 7kPa e 9 kPa variam de acordo com a literatura para indicação de tratamento. (EASL, AASLD, PCDT)

Podem ser úteis no monitoramento na hepatite B crônica e variação do resultado em kPa deve alertar para a possibilidade de evolução e da possibilidade de surgimento de CHC

Repetir a elastografia e interpreta-la sempre em associação à ALT e HBV DNA.

Se resultados discordantes com a clínica realizar a biópsia hepática

Normalização da ALT pode alterar o resultado e este deve ser interpretado com cautela principalmente nos com uso prévio ou atual de terapia antiviral.

Não há recomendação do resultados do exame inferir suspensão de rastreio de e/ou hipertensão portal.

**Grupo de Fígado do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo**

**OBRIGADO !**

Dra. Paula Poletti  
Mônica Salum Valverde Borsoi Viana  
Denise Vanni  
Eliane Taddeo  
Lucila Capellano  
Renata da Silva Moutinho  
Rogério Camargo Alves  
Raul Wahl  
Sílvia Soares





EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO  
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

# HEPATITE B

MODERAÇÃO: MARIA LÚCIA GOMES FERRAZ

# CASO CLÍNICO: INFEÇÃO PELO VHB

*Kuniyoshi, Aline S. Oba*

**Objetivo:** Avaliar um caso clínico de infecção pelo VHB mostrando as fases de replicação viral, associação de VHC, e decisão pelo tratamento no momento certo.

**Resumo:** Paciente EAF, fem de 25 anos que em 2009 iniciou acompanhamento, vinda de Toledo, assintomática, hígida, com antecedentes de importância: irmãos portadores de hepatite B e transfusão sanguínea em 2003 na primeira gestação. Exames iniciais: AgHBs e AntiHBc e AntiHBc positivos, AntiHBs e AgHBe negativos, assim como Anti HCV também negativo. Apresentava transaminases e testes de função hepática normais, e US de abdome também normais. PCR DNA-VHB 20.444 UI/mL, sendo então decidido por biópsia hepática devido sua carga viral elevada, com o resultado de AOF1. Orientada então a conduta expectante, e retorno em 6 meses. Voltou apenas em 2013 gestante com AST e ALT normais, e PCR DNA-VHB de 1.664 UI/mL. Orientada então a vacina e HBIG na criança. Em 2014 a carga viral variou de 218 a 10.717 UI/mL no mesmo ano, mas decidimos por conduta expectante, pois não havia atividade inflamatória, e orientada a voltar em 6 meses. Em 2015, antes do período do retorno, apresentou nova gestação, agora com aparecimento de anti HCV, que interpretamos como falso positivo, pois PCR RNA-VHC era indetectável. O PCR DNA-VHB encontrava-se baixo 3.817 UI/mL, então a única conduta foi orientar vacina e HBIG no nascimento da criança. No 4º mês do puerpério em 2016, retornou para nova avaliação, com positividade do PCR RNA do VHC-4.775 UI/mL e PCR DNA -HBV de 3.718 UI/mL. Decidimos então pelo tratamento do VHC com sofosbuvir e daclatasvir de acordo com o protocolo de Hepatites Virais do Ministério da Saúde de 2017. Após a cura do VHC, em 2017, decidimos pelo tratamento do VHB, mesmo com carga viral não tão elevada (PCR DNA-VHB- 3275 UI/mL), pois ao realizar um fibroscan, notamos a piora da fibrose com resultado de 8,0Kpa (F2), além de história de um irmão com aparecimento de hepatocarcinoma com 50 anos. Desde então vem com AST e ALT normais, função hepática normal, e cargas virais do PCR DNA-VHB e PCR RNA-VHC indetectáveis até hoje.

**Conclusão:** Este caso trouxe muito aprendizado, tanto no seguimento, quanto nas tomadas de decisão sobre o tratamento, levando em conta coinfeção com o VHC, piora da fibrose, e história familiar.

# CONDUÇÃO NA INFECÇÃO PELO VHB

*Francisco Souto*

A infecção crônica pelo VHB é uma doença complexa e pleomórfica que costuma acompanhar suas vítimas por toda a vida, desafiando os clínicos. Requer acompanhamento prolongado e avaliações periódicas, com ferramentas diagnósticas que permitam classificação acurada de replicação viral e atividade inflamatória hepática.

Cinco fases diferentes podem se suceder na sua história natural. Cada uma delas durando períodos bastante variáveis, que dependem, em especial, da idade em que se dá a infecção e do seu perfil imunogenético de cada um. As quatro primeiras fases necessitam monitoração e, algumas, de tratamento antiviral. São elas: <sup>(1)</sup> infecção crônica HBeAg+ (fase imunitolerante), <sup>(2)</sup> hepatite crônica (HC) HBeAg+ (fase imunorreativa), <sup>(3)</sup> infecção crônica HBeAg- (portador inativo), e <sup>(4)</sup> HC HBeAg- (quando o VHB desenvolve escape mutagênico). A maior parte dos pacientes com infecção crônica pelo VHB encontra-se na fase de portador inativo. Entre as HC, a forma HBeAg- é hoje mais comum que a HBeAg+, principalmente no Ocidente. Com isso, um dos principais dilemas do seguimento desses pacientes é diferenciar os portadores inativos dos pacientes com HC HBeAg-. Essa forma pode alternar episódios de atividade viral e inflamatória (flares), passando por períodos de defervescência, momento em que pode gerar confusão com o portador inativo.

Para classificar e acompanhar os pacientes com infecção crônica pelo VHB, usamos um tripé de métodos diagnósticos, que nos dão diferentes informações. <sup>(1)</sup> Avaliação da replicação viral, através do status HBeAg/anti-HBe, quantificação do DNA-VHB e do HBsAg. Este último, não disponível em nosso meio atualmente. <sup>(2)</sup> Avaliação da atividade necroinflamatória, através da dosagem das aminotransferases, especialmente da ALT. <sup>(3)</sup> Estadiamento da fibrose hepática, para o qual, contamos com parâmetros laboratoriais, tais como testes de função hepática, scores de biomarcadores (APRI e FIB-4), além de métodos gráficos, principalmente a elastografia, em suas diferentes vertentes. Apesar de ainda ser considerada como o método padrão-ouro, a biopsia hepática vem sendo progressivamente substituída pela elastografia, por não ser invasiva e por sua crescente difusão. O estadiamento da fibrose é ponto vital nessa avaliação, pois trata-se de um divisor de águas. Evidências de fibrose moderada ou maior (METAVIR  $\geq 2$ ) já definem indicação de tratamento, independente dos outros parâmetros.

Na avaliação inicial de paciente com infecção crônica pelo VHB confirmada (HBsAg+ por mais de 6 meses), os casos classificáveis como HC, tanto HBeAg+, como HBeAg-, têm indicação de iniciar tratamento. Depois de iniciado, devem ser monitorados com dosagem de aminotransferases e quantificação do DNA-VHB a cada 3 a 6 meses. Nos HBeAg+, o status HBeAg/anti-HBe também

será monitorado. Depois de se atingir normalização da ALT e queda acentuada da carga viral, esse monitoramento pode passar a ser feito a cada 6 a 12 meses.

Quanto aos pacientes com infecção crônica HBeAg+, o monitoramento deve ser feito com ALT a cada 3 a 6 meses, e HBeAg e DNA-VHB a cada 6 a 12 meses. A qualquer sinal de atividade inflamatória, o paciente deve iniciar tratamento ou ser reavaliado quanto ao estágio de fibrose por métodos não-invasivos ou biopsia. Se não ocorre mudança no padrão de imunotolerância, o seguimento continua sem tratamento. A partir dos 30 anos, para os europeus, os pacientes devem iniciar tratamento, pelo risco maior da incidência das complicações no futuro. A mesma conduta é recomendada no PCDT-VHB do MS e nas diretrizes formuladas pela SBH e SBI.

Os portadores inativos (HBeAg-, ALT normais e DNA-VHB <2.000 UI/ml) não têm indicação de tratamento. No entanto, o confundimento com casos de HC HBeAg- são comuns, havendo importante “zona cinza” que confunde esses dois grupos, com ALT limítrofe e DNA-VHB >2.000 e <20.000 UI/ml. Por conta disso, a recomendação para um paciente classificado inicialmente como portador inativo é que seja monitorado a cada 3 meses no primeiro ano, através de ALT e DNA-VHB. Após esse período, se o perfil de baixa replicação viral e ausência de atividade inflamatória persistir, é provável que se trate realmente de portador inativo. A monitoração pode então passar a ser feita a cada 6 meses. Como a diferenciação entre portadores inativos e HC HBeAg- pode ser difícil, o médico acompanhando esses casos não precisa decidir por tratamento quando ainda tem dúvida sobre a real classificação. A doença evolui lentamente e observar por mais tempo antes de tomar uma decisão não acarretará piora ao paciente ou evolução para cirrose.

Independentemente da fase em que se encontra, todos os portadores do VHB devem ser monitorados para o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC), o que deve ser feito com ultrassonografia e dosagem de alfafetoproteína a cada 6 a 12 meses. O risco é bem menor entre os portadores inativos, mas ainda é maior que na população sem o VHB.

**Highlights:**

- *A infecção crônica pelo VHB costuma ser longa e complexa, necessitando de boa adesão do paciente e monitorização médica que pode perdurar por décadas.*
- *Aspecto fundamental na avaliação da infecção crônica pelo VHB é a diferenciação entre os portadores inativos e os pacientes com hepatite crônica HBeAg-.*
- *A decisão sobre início de tratamento não precisa ser tomada de imediato. Repetir os exames em períodos mais curtos e observar por mais tempo podem ajudar o clínico a decidir, sem proporcionar piora ao paciente.*

**REFERÊNCIAS**

1. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssens HL, Lau DT, Locarnini SA, Peters MG, Lai CL. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18035.
2. Galizzi-Filho J, Teixeira R, Fonseca JC, Souto FJ. Clinical profile of hepatitis B chronic infection patients of Brazilian liver reference units. *Hepatology* 2010; 4(2):511-515.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67:370-398.
4. Ferraz MM, Strauss E, Perez RM, Schiavon L, Ono SK, Pessoa MG, Ferreira AP, Nabuco L, Carvalho-Filho R, Tovo C, Souto FJ, Abrão PR, Reuter T, Dantas T, Viganò A, Porta G, Ferreira MS, Paraná R, Cimerman S, Bittencourt PL. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of hepatitis B. *Braz J Infect Dis* 2020; 24(5):434-451.
5. BRASIL, Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite B e coinfeções 2017. 1ª edição. Brasília, 2017.
6. Terrault N, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown Jr RS, Bzowej NH, Wong JB. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018; 67(4):1560-1647.
7. Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver Int* 2016; 36(Suppl 1):100-104.

# CASO CLÍNICO HEPATITE POR VHB

*Patrícia Lofêgo Gonçalves*

NJM, 38 anos, sexo feminino, branca, separada, ajudante de cozinha, natural e residente em Colatina, ES. Descobriu ser portadora do vírus da hepatite B há 7 anos, durante o pré natal. Assintomática. Nega doenças. Nega transfusão de sangue. Relata história familiar de hepatite B em irmãs. 1 filho hígido. Nega tabagismo, etilismo e uso de drogas. Exame físico: Altura 1,72 Peso 65 Kg IMC 21,9. Bom estado geral, lúcida, orientada. Hidratada, normocorada, anictérrica, acianótica. Abdome: flácido, indolor, sem visceromegalias, Traube livre. Ausência de sinais periféricos de hepatopatia crônica. Ausência de edemas. PA 120/80 mmHg. Restante do exame físico normal. Feita a hipótese diagnóstica de Hepatite B e solicitados exames laboratoriais e orientada investigação familiar de hepatite B. Exames laboratoriais: Hb 13,4 Htc 39,2 Leucócitos 8.110 Plaquetas 216.000 AST 50 ALT 71 HBsAg(+) HBeAg(-) anti HBe(+) Anti VHC(-) Anti VHA IgG(+) anti HIV(-) HBV DNA fevereiro 2012: 957.000 UI/ml 5,9 log. Ultrassom abdome com fígado, baço e demais órgãos de aspecto normal e sem sinais de hipertensão portal. Novos exames, em setembro de 2012, revelaram HBV DNA: 29.500.000 UI/ml 7,4 log AST 150 ALT 325 albumina 4,4 Bb 0,66 TAP 87% AFP 1,34 ureia 21 creatinina 0,9 glicose 80 colesterol 172 HDL 49 triglicerídeos 51 EAS normal. Não havia disponibilidade para realização de elastografia hepática.

Considerando que a paciente era HBsAg(+), HBeAg negativo e Anti HBe(+) com transaminases elevadas e carga viral alta foi feito diagnóstico de hepatite crônica B HBeAg negativa (mutante pré core) e de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatites Virais do Ministério da Saúde do Brasil, pacientes HBeAg(-), com HBVDNA >2.000 UI e ALT acima de duas vezes o limite superior da normalidade tem indicação de tratamento. Foi iniciado tratamento antiviral com tenofovir 300 mg /dia, análogo nucleosídeo com elevada potência e alta barreira genética, e a paciente foi acompanhada no ambulatório com consultas e exames laboratoriais a cada 3 a 4 meses, incluindo monitorização da função renal, além de carga viral e ultra som de abdome a cada 6 meses.

A paciente evoluiu com negatificação da carga viral em 2014. A carga viral manteve-se negativa em 2015, porém em 2016, 2017 e 2018 a paciente apresentou uma baixa viremia (conforme demonstrado na tabela 1). Foi reforçada a orientação de uso regular da medicação e mantido o tenofovir com boa adesão, sendo que a partir de 2018 a carga viral se manteve indetectável. Durante todo o período de acompanhamento a paciente manteve transaminases, função hepática, plaquetas, alfafetoproteína normais. Da mesma forma, ureia, creatinina e EAS se mantiveram normais e a paciente não apresentou efeitos adversos ao tratamento com tenofovir como alteração de função renal ou alteração do metabolismo ósseo. Em 2017, a paciente apresentou cólica biliar, realizou ultrassom de abdome que revelou colecistopatia calculosa e foi submetida a colecistectomia em 2018.

Em junho 2020 foi diagnosticada com câncer de mama, submetida a mastectomia e em janeiro de 2021 foi iniciado quimioterapia. Paciente mantém o uso do tenofovir e monitorização da carga viral.

Tabela 1. Evolução laboratorial

Exames	2012	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
HBsAg	(+)						(+)				(+)
HBeAg	(-)						(-)				(-)
Anti HBe	(+)						(+)				(+)
HBVDNA	957.000	29.500.000	31	ND	ND	13	49	12	ND	ND	<10
AST	50	150	27	17	23	19	20	18	21	18	26
ALT	71	325	33	20	25	24	21	22	19	14	27

ND: não detectável

Na investigação familiar de hepatite B diagnosticamos 6 de 12 irmãos com HBsAg + (2 com cirrose hepática, 1 com hepatite crônica B e 3 com infecção crônica HBeAg negativo), além de 3 sobrinhos HBsAg+ (1 com hepatite crônica B e 2 com infecção crônica HBeAg negativo). Os familiares foram encaminhados para acompanhamento e tratamento ambulatorial. O filho da paciente apresentava sorologia: HBsAg (-) anti HBc (+) e anti HBs (+) indicando contato prévio e imunidade para VHB.

#### Referências Bibliográficas:

1-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

2-European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67<sup>(2)</sup>:370-398.

3- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018 Apr;67<sup>(4)</sup>:1560-1599.

# TRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA B

**Leticia Nabuco**

MD, PhD, FAASLD

Serviço Hepatologia HUCFF-UFRJ

**Objetivo do tratamento:** O objetivo do tratamento da hepatite crônica B é o de prevenir a evolução para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) através da erradicação viral. Entretanto, com os tratamentos atuais: tenofovir (TDF); entecavir (ETV); tenofovir de alafenamida (TAF) e interferon-peguilado, não conseguimos erradicar o HBV e alcançar a cura completa da infecção ou esterilização (perda do HBsAg, erradicação do HBV-DNA incluindo o ccc-DNA intra-hepático e o DNA integrado). Assim, ao contrário da hepatite C, a decisão sobre quando iniciar tratamento na hepatite B ou quando aguardar e manter o monitoramento regular para possível indicação de terapia futura, deverá ser uma conduta individualizada e compartilhada com o paciente.

**Indicações de tratamento:** A decisão sobre iniciar tratamento é baseada na avaliação clínica do risco de progressão de doença; níveis de ALT; HBV-DNA e estágio da doença, avaliado pela biópsia hepática ou métodos não-invasivos como elastografia hepática transitória (EHT). Os guidelines atuais recomendam tratar pacientes com cirrose hepática compensada ou descompensada; pacientes não-cirróticos com infecção crônica HBeAg positivo ou HBeAg negativo, com HBV-DNA >2.000 UI/ml e ALT elevada e/ou atividade necroinflamatória ou fibrose moderada/grave (Metavir A $\geq$ 2 e/ou F $\geq$ 2). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B do Ministério da Saúde (PCDT-HBV), publicado em 2016, recomenda também o tratamento antiviral de todo paciente com infecção crônica pelo HBV com EHT acima de 7kPa, independente dos níveis de ALT e da carga viral. Entretanto, a adoção desse critério isoladamente é um tema controverso uma vez que pacientes com infecção crônica por HBV com ALT normal e valores de EHT entre 6-9kPa são considerados como tendo fibrose indeterminada, não sendo possível afastar ou confirmar a presença de fibrose significativa<sup>1,2,3</sup>.

## **Indicações de tratamento em situações especiais:**

### **1- Pacientes portadores inativos e imunotolerantes:**

Nessas fases não há indicação de tratamento antiviral, exceto em situações especiais como: história familiar de CHC ou cirrose; profilaxia de reativação viral; profilaxia de transmissão perinatal em gestantes com HBV-DNA >200.000 UI/ml; coinfeções (HCV/HIV/HDV) e manifestações extra-hepáticas. Entretanto, os guidelines recomendam iniciar tratamento nos pacientes imunotolerantes (HBeAg positivo, ALT normal e HBV-DNA >107 UI/ml) com idade acima 30-40 anos. O racional para tratamento nesses pacientes se baseia no estudo Reveal, onde 67% dos pacientes com idade >39 anos com níveis de HBV-DNA >2.000 UI/ml apresentaram risco aumentado de CHC, cirrose e óbito<sup>4</sup>.

## **2- Pacientes com infecção crônica pelo HBV com indicação de quimioterapia (QT) ou terapia IMSS:**

Pacientes HBsAg positivo ou com infecção passada pelo HBV (HBsAg negativo com anti-HBc positivo) com indicação de QT para neoplasia hematológica ou uso de rituximab, ofatumumab, alentuzumabe tem risco elevado de reativação viral (>10%) e devem iniciar profilaxia com ETV ou TDF, 1 semana antes do tratamento e manter por 12 meses após a suspensão da IMSS<sup>5</sup>.

Pacientes HBsAg positivo ou HBsAg negativo e anti-HBc positivo, com indicação de uso isolado de IMSS tradicional: azatioprina, 6-MP e methotrexate, não necessitam de profilaxia, pois não há evidências consistentes de risco de reativação viral (<1%).

Pacientes HBsAg positivo, com indicação de terapia com anti-TNF, inibidores de tirosina kinase, corticoterapia por mais de 4 semanas (<10mg) apresentam risco moderado de reativação viral (1-10%) e devem iniciar profilaxia antiviral, entretanto, naqueles com passado de infecção (HBsAg negativo e anti-HBc positivo) duas condutas podem ser tomadas: manter vigilância com HBV-DNA, ALT e HBsAg a cada 3-6 meses e iniciar tratamento pré-emptivo (na vigência de reativação) ou iniciar a profilaxia precoce, antes da IMSS<sup>6,7</sup>.

## **3- Pacientes na fase indeterminada ou grey zone:**

O curso da infecção crônica pelo HBV é dinâmico, com flutuações dos níveis de HBV DNA e ALT ao longo da história natural. Estudos recentes avaliaram pacientes que não se enquadravam nas fases definidas de infecção crônica, por apresentarem níveis de HBV-DNA elevados com ALT normal ou níveis de HBV-DNA baixos com ALT elevada. Esses pacientes são definidos como categoria indeterminada, pacientes na zona cinzenta (grey zone), sendo esse perfil mais frequente nos pacientes HBeAg negativo (38-55%)<sup>8</sup>.

Pacientes HBeAg negativo, com ALT persistentemente normal e níveis de HBV-DNA >2.000 <20.000 UI/ml e EHT < 6kPa devem manter o monitoramento com determinação da ALT e carga viral a cada 6 meses, EHT anual e iniciar tratamento antiviral caso haja elevação de ALT ou EHT >9 kPa. A maioria desses pacientes quando submetida a biópsia hepática não apresenta fibrose hepática significativa e representa verdadeiro portador inativo, sem indicação de tratamento ou de biópsia hepática<sup>9</sup>.

Pacientes HBeAg negativo, com ALT ou carga viral na zona cinzenta, devem manter monitoramento a cada 6-12 meses e EHT anual. A maioria (85%) permanece inativo e 15% fazem a transição para fase de atividade. Deve-se excluir outras causas de elevação de ALT como fígado gorduroso, álcool e drogas. Com o aumento da prevalência de obesidade na população mundial, avaliar a síndrome metabólica nos pacientes com hepatite crônica B deve fazer parte da investigação inicial, pois a elevação de ALT nos pacientes com carga viral baixa pode estar relacionada a doença hepática gordurosa não-alcóolica<sup>10</sup>. Nos pacientes HBeAg positivo e HBeAg negativo na zona cinzenta da infecção, com ALT borderline ou pouco elevada, principalmente com idade acima de 40 anos, a biópsia hepática é indicada para avaliação de doença histológica significativa.

### Qual deve ser o tratamento de primeira linha?

A seleção do tratamento se baseia na segurança, eficácia, riscos de resistência e preferência do paciente. Apesar do tratamento com IFN ser por tempo finito, com taxas elevadas de soroconversão HBeAg e perda do HBsAg, principalmente no genótipo A, os análogos (TDF, ETV e TAF) são a classe de medicamentos preferenciais e mais utilizada no mundo. Os análogos atuais tem potente atividade antiviral, elevada barreira a resistência podendo ser utilizados na cirrose descompensada. ETV e TDF são drogas mais utilizadas e estudadas, demonstram segurança e eficácia até 10 anos de observação, com supressão da replicação viral em 94-98% dos pacientes, soroconversão HBeAg em 40%, perda do HBsAg (cura funcional) em 3% dos pacientes HBeAg positivo e reversão da fibrose e cirrose hepática. Entretanto, a perda do HBsAg é rara nos pacientes HBeAg negativo. O TAF apresenta maior estabilidade plasmática, com menor efeito adverso renal e ósseo quando comparado com o TDF, entretanto até o momento não foi incorporado ao PCDT-HBV. Pacientes com idade acima de 65 anos, com risco de doença renal ou óssea devem utilizar preferencialmente ETV ou TAF. Pacientes previamente experimentados com lamivudina, não devem utilizar ETV pelo risco de resistência cruzada (51% em 5 anos)<sup>11</sup>.

### Quando suspender o tratamento?

A suspensão do tratamento com análogos é recomendada nos pacientes não-cirróticos, HBeAg positivo, 12 meses após soroconversão consolidada, HBeAg negativo/anti-HBe positivo. Nos pacientes HBeAg negativo, a suspensão do tratamento é controversa e só recomendada após a perda do HBsAg (cura funcional), entretanto, esse é um evento raro, observado em menos de 1% dos pacientes. Recentemente, foi publicado estudo evidenciando que após descontinuação dos análogos em pacientes HBeAg negativo, 20% dos pacientes atingem a cura funcional (perda do HBsAg) e 50-75% permanecem como portadores inativos. A perda do HBsAg nos pacientes HBeAg negativo é maior após a suspensão dos análogos do que o uso continuado, porém a taxa de sucesso (cura funcional) ainda é modesta, 20% em 3-5 anos de seguimento. Nos pacientes cirróticos HBeAg positivo ou HBeAg negativo a recomendação é de não suspender o tratamento, exceto se houver a perda do HBsAg<sup>12</sup>.

#### Key points

- *As terapias atuais com análogos suprimem a carga viral, reduzem a fibrose e podem reverter a cirrose, porém não eliminam a infecção e a taxa de cura funcional é baixa.*
- *Pacientes que não tem indicação de terapia antiviral no momento inicial deverão manter acompanhamento regular com determinação dos níveis de ALT, HBV-DNA e elastografia anual e em caso de dúvida realizar biópsia hepática.*
- *A suspensão do tratamento nos pacientes HBeAg negativo é possível, porém o relapse virológico e flare de ALT são frequentes e, portanto, a aderência do paciente para o monitoramento após suspensão deve ser assegurada.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67:370-398.
2. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Norah A. Terrault, Anna S.F. Lok, Brian J. McMahon, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, Robert S. Brown Jr. Natalie H. Bzowej, and John B. Wong. Hepatology, Vol. 67, No. 4, 2018.*
3. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite B e coinfeções-2016 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.
4. Iloeje U, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130:678-686.
5. Hepatitis B Virus Reactivation What Is the Issue, and How Should It Be Managed? *Sirina Ekpanyapong, K. Rajender Reddy. Clin Liver Dis* 24 (2020) 317-333.
6. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148<sup>(1)</sup>: 221-44.
7. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis Brazilian *J infect dis* 2020;24<sup>(5)</sup>: 434-451.
8. Determination of hepatitis B phenotype using biochemical and serological markers; *Adrian M. Di Bisceglie, Manuel Lombardero, Jeffrey Teckma, Lewis Roberts, Harry L. A. Janssen, Steven H. Belle, Jay H. Hoofnagle, for the Hepatitis B Research Network (HBRN) J Viral Hepat.* 2017 April; 24<sup>(4)</sup>: 320-329.
9. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review *George V. Papatheodoridis, Spilios Manolakopoulos Yun-Fan Liaw, Anna Lok. Journal of Hepatology* 2012 vol. 57 j 196-202.
10. Phase Transition is Infrequent Among North American Adults with e-Antigen Negative Chronic Hepatitis B and Low-level Viremia *Kali Zhou, Abdus S. Wahed, Stewart Cooper, Adrian M. Di Bisceglie, Robert J. Fontana, Marc G. Ghany, Mandana Khalil, Anna S. Lok, Robert Perrillo, William Lee, Daryl Lau, Richard Sterling, Harry L.A. Janssen Norah A. Terrault. Am J Gastroenterol.* 2019 November; 114<sup>(11)</sup>: 1753-1763.
11. Nucleos(t)ide analogue therapy: The role of tenofovir Alafenamide *Maria Buti, Cristina Marcos-Fosch Rafael Esteban. Liver International.* 2021;41(Suppl. 1): 9-14.
12. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study *Thomas Berg, Karl-Georg Simon, Stefan Mauss, Lothar Gallo, Tobias Warger. Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 918-924.



EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO  
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

# HEPATITE B

MODERAÇÃO: PAULO ROBERTO LERIAS DE ALMEIDA



# CO-INFECÇÃO HIV E VHB

*Francisco J. Dutra Souto*

No final dos anos 70, o mundo foi impactado pelo surgimento de casos de uma doença caracterizada por grave imunodeficiência, causando infecções oportunistas letais. Depois do diagnóstico, poucos indivíduos sobreviviam por dois anos. Nos anos 80, a doença se disseminou por todo o mundo. Esforços sem precedentes levaram à identificação de um retrovírus (HIV), como causador da doença, ao desenvolvimento de testes diagnósticos e à produção de medicamentos com ação antirretroviral. Os primeiros deles, como o AZT, inibiam a enzima transcriptase reversa, essencial para o HIV. Nos anos 90, a associação de medicamentos e o desenvolvimento de fármacos mais eficazes permitiram controle efetivo da replicação viral, com reversão da imunossupressão. A terapia antirretroviral (TARV) de alta potência revolucionou a evolução da doença, evitando novas infecções oportunistas e tornando a AIDS uma infecção crônica controlável<sup>1</sup>. A expectativa de vida dos portadores do HIV se prolongou, aproximando-se gradativamente da esperança de vida geral.

Porém, condições crônicas, como doenças cardiovasculares e diabetes, passaram a incidir nesses pacientes. No início do século, as hepatopatias crônicas se mostraram importantes causas de mortalidade nos portadores do HIV, com elevada incidência de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Contribuíram para isso, as coinfeções pelos vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC), mais frequentes nesses indivíduos por compartilharem os mesmos modos de transmissão do HIV<sup>2</sup>. A UNAIDS estima que 37 milhões de pessoas convivem com o HIV e que 5% a 20% deles estejam coinfectados com o VHB<sup>3</sup>. Revisão sistemática estimou que a prevalência de portadores do VHB entre os indivíduos HIV+ na América Latina é de 7%, e no Brasil de 4,9%<sup>4</sup>. Os dados brasileiros de hepatite B mostram que a prevalência de coinfectados com o HIV, entre 2009 e 2019, variou de 4,4% a 5,9%<sup>5</sup>.

Além da agressão do VHB ao fígado em coinfectados, os distúrbios imunológicos gerados pelo HIV levam a maior atividade inflamatória hepática<sup>6,7</sup>. Contribui o fato do HIV infectar hepatócitos, células de Kupffer e de Ito. Nos pacientes que desenvolvem imunossupressão, barreiras físicas e imunológicas na mucosa intestinal perdem integridade, facilitando a passagem de produtos bacterianos, como lipopolissacarídeos, para a circulação portal. Tais fenômenos levam a maior quimiotaxia de linfócitos T CD4+ e CD8+, monócitos e células NK, gerando grande produção de citocinas e espécies reativas de oxigênio, o que aumenta o estímulo à inflamação, fibrogênese e carcinogênese. Em uma coorte de mais de 5.000 homens que faziam sexo com homens (48% deles HIV+ e 4% coinfectados com o VHB), constatou-se que o risco de morte por causa hepática foi 8X maior entre os coinfectados que nos monoinfectados pelo HIV<sup>8</sup>. Esse risco esteve associado a imunossupressão mais intensa e a maior sobrevida proporcionada por esquemas mais potentes de TARV.

Estatísticas vitais mostram que a incidência de CHC vem aumentando progressivamente<sup>9</sup>. Na subpopulação que convive com o HIV, essa tendência se repete, mas com incidência 5X maior que

no geral. Esse impacto é atribuído às coinfeções com o VHB ou VHC, além de NASH e etilismo. O surgimento de CHC nessa coorte esteve associado a um nadir menor linfócitos CD4+ e a cargas virais do VHB mais elevadas.

Por essas razões, avaliar a saúde do fígado e a presença de coinfeção com o VHB ou o VHC são ações fundamentais no seguimento dos portadores do HIV. Análise da função e de enzimas hepáticas é obrigatório<sup>10</sup>. O status sorológico em relação às hepatites A, B e C precisa ser verificado, não só para detectar os indivíduos coinfectados, como para identificar aqueles suscetíveis às infecções pelos vírus A e B, passíveis de proteção por vacinas.

A reconstituição do sistema imune é um fenômeno comum que se verifica em pacientes HIV+ que tiveram grave imunossupressão, depois que iniciam TARV e recuperam suas populações de CD4+. Reações inflamatórias contra diferentes microorganismos ou parasitas são manifestadas, conforme o sistema imune recupera a capacidade de combatê-los. Isso também tem sido descrito em relação aos coinfectados com o VHB<sup>6</sup>. Eles podem desenvolver flares de inflamação hepática, seguido de controle espontâneo do VHB, caracterizado por soroconversão HBeAg para anti-HBe ou mesmo por perda do HBsAg, mais frequente que entre os VHB monoinfectados<sup>11,12</sup>. Matthews et al. (2013) seguiram 47 pacientes coinfectados HIV-VHB, imunossuprimidos (média de 48 céls CD4+/mm<sup>3</sup>)<sup>13</sup>. Depois de follow up de três anos, 13% indivíduos perderam o HBsAg. Dos 27 pacientes HBeAg+, 12 (44%) soroconverteram.

Em suma, no acompanhamento de pacientes coinfectados HIV-VHB é vital avaliar a função hepática e marcadores sorológicos de HAV e HCV. Devem ser instituídas medidas gerais de proteção ao fígado, como evitar bebidas alcoólicas e sobrepeso. O início da TARV, recomendada atualmente para qualquer nível de CD4+, será feita incluindo pelo menos um antirretroviral inibidor de transcriptase reversa com ação também contra o VHB.

#### **HIGHLIGHTS**

- *A melhora da expectativa de vida das pessoas convivendo com o HIV levou ao crescimento das mortes de causa hepática, com grande impacto da coinfeção pelo VHB.*
- *A imunossupressão severa causada pelo HIV pode levar a aumento do ambiente inflamatório no fígado, aumentando a fibrogênese e a carcinogênese hepáticas.*
- *É fundamental avaliar a função hepática e a presença de vírus hepatotrópicos nos portadores do HIV, na avaliação inicial e periódica desses pacientes.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017; 4<sup>(8)</sup>:e349-e356
2. Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, Anderson AN, Hechter RC, Hu H, Lam JO, Towner WJ, Yuan Q, Horberg MA, Silverberg MJ. Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000-2016. *JAMA Network Open* 2020 3<sup>(6)</sup>:e207954.
3. UNAIDS. *Global AIDS Update*. Geneva: United Nations; 2016
4. Tengan FM, Abdala E, Nascimento M, Bernardo WM, Barone AA. Prevalence of hepatitis B in people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17<sup>(1)</sup>:587.
5. BRASIL, Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2021. Número especial*. Brasília, Jul 2021.
6. Singh KP, Crane M, Audsley J, Lewin SR. HIV-Hepatitis B virus co-infection: epidemiology, pathogenesis and treatment. *AIDS* 2017; 31<sup>(15)</sup>: 2035-2052.
7. Chang, CC., Crane, M., Jaworowski, A., Lloyd, A., French, MA., Lewin, SR. Immunopathogenesis of HIV Coinfections. In: Hope, TJ, Stevenson, M., Richman, D., editors. *Encyclopedia of AIDS*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 1-15.
8. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL, Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002; 360(9349):1921-1926.
9. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *Aids*. 2014; 28<sup>(6)</sup>:881-890.
10. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília, Dez 2018.
11. Zoutendijk R, Zaaijer HL, de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Mulder JW, Kroon FP, et al. Hepatitis B surface antigen declines and clearance during long-term tenofovir therapy in patients coinfecting with HBV and HIV. *J Infect Dis* 2012; 206<sup>(6)</sup>:974-980.
12. Avihingsanon A, Matthews GV, Lewin SR, Marks P, Sasadeusz J, Cooper DA, et al. Assessment of HBV flare in a randomized clinical trial in HIV/HBV coinfecting subjects initiating HBV-active antiretroviral therapy in Thailand. *AIDS Research and Therapy* 2012; 9<sup>(1)</sup>:6.
13. Matthews GV, Ali RJ, Avihingsanon A, Amin J, Hammond R, Bowden S, et al. Quantitative HBsAg and HBeAg predict hepatitis B seroconversion after initiation of HAART in HIV-HBV coinfecting individuals. *PLoS One*. 2013; 8<sup>(4)</sup>:e61297.

# TRATAMENTO CO-INFECÇÃO HIV E VHB

## **Mário Guimarães Pessoa**

*Médico Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Professor de Pós-graduação do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

### **Sumário**

- *Todos os pacientes com coinfeção HBV e HIV devem receber terapia*
- *Incluir 2 medicamentos com atividade contra o HBV, mais um terceiro agente ativo contra HIV*
- *Não usar Tenofovir, lamivudina ou entricitabina como agentes únicos*
- *ETV só deve ser usado em combinação com um regime de HIV totalmente supressor*
- *Se a terapia do HIV for alterada, os medicamentos eficazes contra o HBV não devem ser interrompidos para evitar reativação de hepatite*

Aproximadamente 37 milhões de pessoas estão infectadas com HIV em todo o mundo e 5 a 20% também estão coinfectadas com HBV. Em um estudo com 2242 pacientes em atendimento ambulatorial em São Paulo, 105 pacientes eram portadores de infecção crônica pelo HIV HBV (4,7%).

A infecção pelo HIV tem um impacto significativo na história natural da infecção crônica pelo vírus B, com níveis aumentados de HBV DNA, progressão acelerada da doença hepática e aumento da mortalidade associada ao fígado em comparação com a monoinfecção pelo VHB.

Em um estudo onde 816 homens portadores de HIV foram acompanhados por um período médio de 7 anos em uso de esquema antiretroviral (TARV), 350 nunca haviam sido infectados pelo VHB, 357 tinham infecção pregressa, 45 tinham infecção crônica pelo VHB e 64 eram apenas positivos para o anticorpo anti-HBc. Apesar do TARV, a mortalidade relacionada à AIDS foi a causa mais comum de morte (8,3 / 1000 pessoas-ano). E foi ainda mais elevada nos portadores do vírus B (17/1000 PYs) e mais baixa entre aqueles nunca infectados por HBV (2,9 / 1000 PYs). A mortalidade não relacionada ao HIV também foi maior entre aqueles pacientes com infecção crônica pelo VHB (22/1000 PYs), principalmente devido à doença hepática. Os autores concluíram que nos pacientes infectados pelo HIV recebendo TARV de longo prazo, o status do HBV não influenciou a supressão do HIV ou o aumento de CD4. No entanto, a mortalidade foi maior entre aqueles com HBV e foi principalmente devido a doença hepática, apesar do TARV HBV-ativa.

O início precoce da TARV ativa para o VHB melhorou substancialmente a história natural da coinfeção por HBV-HIV, mas a prevalência de doença hepática permanece elevada nesta população. A terapia antirretroviral combinada reduziu dramaticamente a mortalidade e morbidade relacionadas ao HIV e aumentou a expectativa de vida entre aqueles que vivem com HIV. No cenário de coinfeção com o vírus da hepatite B, a disponibilidade de TARV, com atividade contra o HIV e VHB, particularmente tenofovir, levou a melhorias significativas nos resultados.

Em um estudo com 115 indivíduos co-infectados com HIV-HBV participando de um ensaios clínicos randomizados de diferentes regimes anti-retrovirais, receberam uma única droga anti-HBV, lamivudina ou emtricitabina (N = 56) ou terapia dupla anti-HBV com tenofovir (TDF) mais lamivudina ou emtricitabina (N = 59). A proporção de pacientes com HBV DNA <200 UI / ml foi de 60% em 24 semanas e 79% em 144 semanas. Um número maior de pacientes no grupo de terapia dupla atingiu HBV DNA <200 UI / mL (P = 0,007). Os autores concluíram que a terapia antirretroviral dupla ativa contra o HBV baseada em TDF é preferida para tratar pacientes co-infectados com HIV-HBV.

Uma revisão sistemática recente demonstrou que regimes contendo tenofovir são eficazes na estimulação da perda de HBeAg (24,9%), soroconversão de HBeAg (23,7%), perda de HBsAg (7,3%) e soroconversão de HBsAg (5,5%) em pacientes co-infectados com HIV-HBV. A análise de fatores preditores de perda do HBsAg mostrou que etnia asiática, exposição prévia a lamivudina e uma carga viral de HBV de base não detectável estão associados a menor probabilidade de perda de HBsAg.

No entanto, mesmo com a supressão efetiva da replicação do HIV e do VHB, a morbidade e a mortalidade são significativamente maiores naqueles com coinfeção por HIV-VHB do que com o HIV sozinho. Uma revisão recente mostrou que 10 a 20% dos pacientes com coinfeção apresentam progressão da doença hepática apesar do controle da viremia (indetectação do HBV DNA). Os autores sugerem um mecanismo multifatorial para explicar essa progressão contínua na presença de TARV ativo para HBV: interação direta de HIV e HBV em células-alvo, como o hepatócito, infecção direta do HIV em múltiplas células no fígado; aumento da translocação microbiana e aumento de lipopolissacarídes nas circulações portal e sistêmica, ativando as células de Kupffer e células estreladas hepáticas; e exaustão de células T específicas de HBV.

#### **Referências:**

*Singh KP, Crane M, Audsley J, Lewin S. HIV-Hepatitis B virus co-infection: epidemiology, pathogenesis and treatment AIDS 2017*

*Toscano AL and Correa MC. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV coinfecting patients: a case study. Rev Saúde Pública 2017,*

*Thio CL, SMEATON L, HOLLABAUGH K, SAULYNAS M, HWANG H, SARAVANAN S, KULKARNI S et al. Comparison of HBV-active HAART regimens in an HIV-HBV multinational cohort: outcomes through 144 weeks. AIDS 2015.*

*Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S, Witt MD, D'Acunto K, Phair J, and Thio CL. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in co-infected HAART recipients. AIDS 2009.*

*Pessoa MG, Gazzard B, Huang AK, Brandão-Mello CE, Casseti I, Mendes-Corrêa MC et al. Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. AIDS 2008*

*McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, Xing S, et al. The HBV drug entecavir- effects on HIV-1 replication and resistance. NEJM 2007*

# A IMPORTÂNCIA DA BIOLOGIA MOLECULAR NO DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES B E C

**João Renato R. Pinho**

*Funcionário público estadual.*

*Membro do Comitê Assessor Permanente de Hepatites Virais da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.*

*Funcionário da Sociedade Brasileira Israelita Albert Einstein*

## A importância da biologia molecular no diagnóstico das hepatites B e C

**João Renato Rebello Pinho  
2021**



### Conflito de interesse:

---

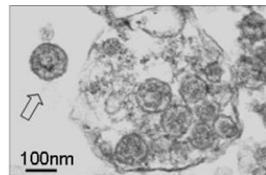
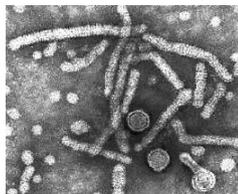
Funcionário público estadual.

Membro do Comitê Assessor Permanente de Hepatites Virais da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Funcionário da Sociedade Brasileira Israelita Albert Einstein

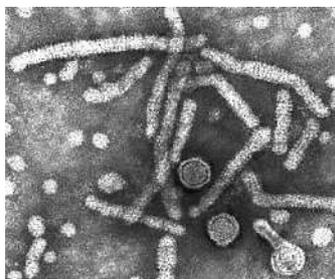
## Biologia Molecular e Vírus das Hepatite B (HBV) e C (HCV)

- Diagnóstico
  - Testes Laboratoriais
  - Testes Laboratoriais Remotos / Point of Care Testing (TLR) (POCT)
- Prognóstico
- Tratamento
  - Indicação
  - Acompanhamento
- Testes
  - (Sorologia
    - HBSAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc total e IgM
    - Anti-Delta
    - Anti-HCV
  - Quantificação do Ácido Nucléico Viral (Carga Viral)
  - Genotipagem
  - Detecção de resistência aos antivirais



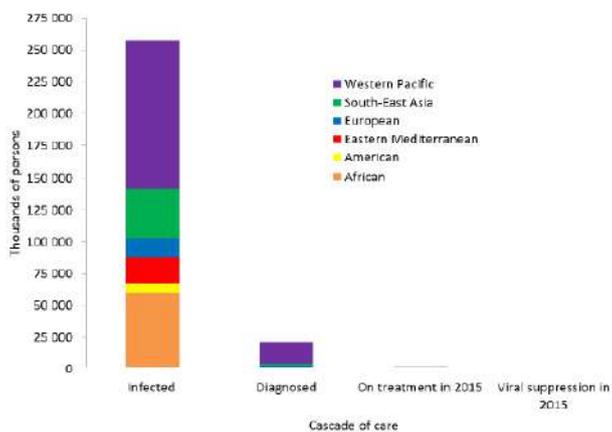
3

## Vírus da Hepatite B (HBV)



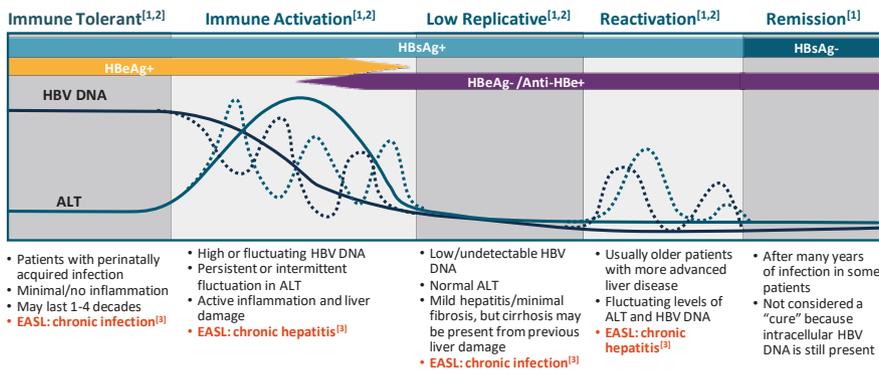
4

Cascade 1. HBV cascade of care estimates by WHO region, 2015



Web Annex C. Estimates of the coverage of diagnosis and  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/>  
 World Health Organization · 2018

## Course of HBV Infection



**CHB follows a nonlinear clinical course; not all patients will go through each phase.**

1. Tong. Dig Dis Sci. 2011;56:3143. 2. Yim. Hepatology. 2006;43:5173. 3. EASL. J Hepatol. 2017;67:370.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

## Treatment Indications in the Different Phases of HBV Infection

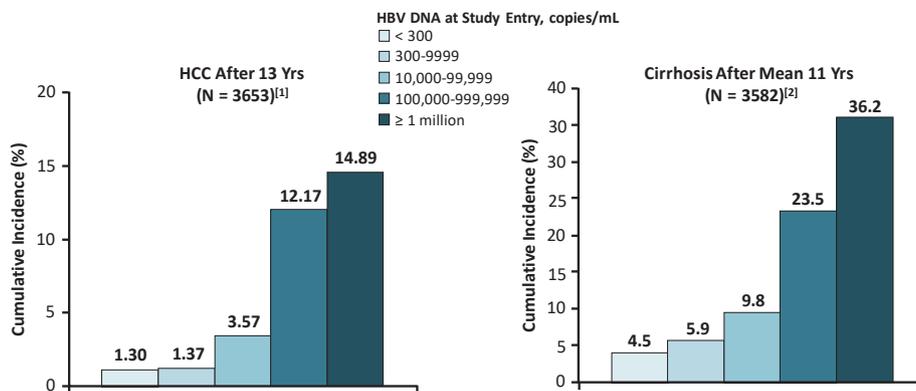
	HBeAg Positive		HBeAg Negative		Resolved HBV Infection
	Chronic Infection	Chronic Hepatitis	Chronic Infection	Chronic Hepatitis	
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis	HBsAg negative, anti-HBc positive
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate	Negative
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
HBV DNA	>10 <sup>7</sup> IU/mL	10 <sup>4</sup> to 10 <sup>7</sup> IU/mL	<2000 IU/mL*	>2000 IU/mL	Undetectable
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated <sup>†</sup>	Normal
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe	None <sup>‡</sup>
Disease progression	Low	Moderate to high	Low	Moderate to high	None (HCC)
Treatment	Not indicated <sup>‡</sup>	Indicated	Not indicated	Indicated	Not indicated <sup>§</sup>

\*HBV DNA levels up to 20,000 IU/mL can occur without signs of chronic hepatitis. <sup>†</sup>Persistently or intermittently. <sup>‡</sup>Treatment is indicated in some patients. <sup>§</sup>Prophylaxis for select cases. <sup>¶</sup>Patients may have developed cirrhosis before HBsAg loss and those patients may have residual HCC risk.

EASL. J Hepatol. 2017;67:370.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

## REVEAL-HBV: HBV DNA Levels and Long-term Outcomes



1. Chen. JAMA. 2006;295:65. 2. Iloeje. Gastroenterology. 2006;130:678.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

## HBV Treatment Candidacy in Patients Without Cirrhosis Across Guidelines

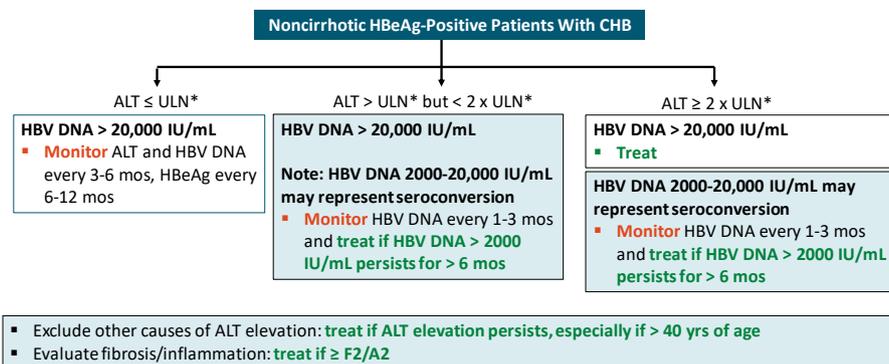
Treatment Threshold	APASL <sup>[1]</sup> (2015)	EASL <sup>[2]</sup> (2017)	AASLD <sup>[4]</sup> (2018)
HBV DNA, IU/mL			
▪ HBeAg positive	> 20,000	> 2000*	> 20,000
▪ HBeAg negative	> 2000	> 2000*	≥ 2000
ALT	> 2 x ULN	> ULN*	≥ 2 x ULN
▪ ULN for men	40 IU/mL	40 IU/L	35 U/L
▪ ULN for women	40 IU/mL	40 IU/L	25 U/L
Key factors	HBV DNA, ALT	HBV DNA, ALT, age	HBV DNA, ALT
Biopsy	Consider in certain groups		

\*If at least moderate necroinflammation and/or fibrosis.

1. Sarin. Hepatol Int. 2016;10:1. 2. EASL. J Hepatol. 2017;67:370. 3. Martin. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:2071. 4. Terrault. Hepatology. 2018;67:1560.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

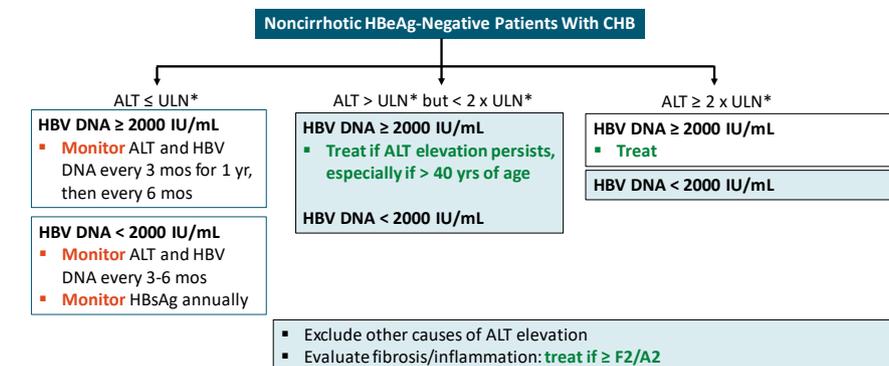
## AASLD Guidance: HBeAg-Positive Chronic HBV Infection



\*ALT ULN of 35 IU/L for males and 25 IU/L for females recommended.  
Terrault. Hepatology. 2018;67:1560.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

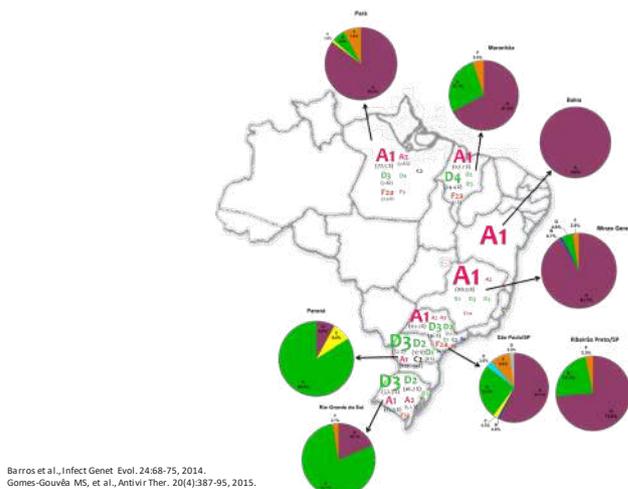
## AASLD Guidance: HBeAg-Negative Chronic HBV Infection



\*ALT ULN of 35 IU/L for males and 25 IU/L for females recommended.  
Terrault. Hepatology. 2018;67:1560.

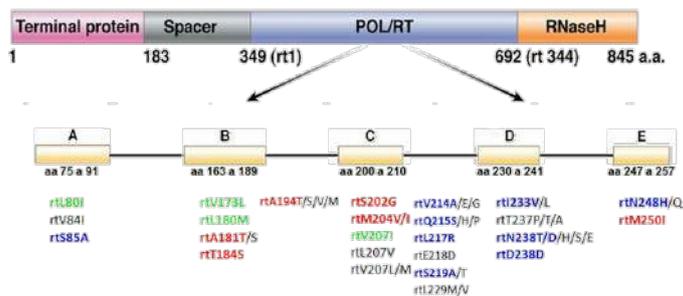
Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

## Subgenótipos do HBV - Brasil



## Pesquisa de mutações na polimerase do HBV

22 posições são aquelas onde já foi descrito a ocorrência de mutações relacionadas com resistência aos AN



- mutações de resistência total ou parcial
- mutações compensatórias
- mutações potencialmente relacionadas com resistência ao adefovir ou entecavir (rtS219A);
- novos padrões de mutações não relacionadas a resistência que foram observadas em posições nas quais ocorrem mutações relacionadas a resistência

## First-line Treatment Options for CHB

Status	Treatment	Notes
Preferred	ETV, TAF*, or TDF†	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ High potency, high genetic barrier to resistance</li> </ul>
	PegIFN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Less safe with cirrhosis (reserve for mild CHB), contraindicated with decompensated cirrhosis</li> </ul>
Not preferred	LAM, ADV, or TBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Low genetic barrier to resistance</li> </ul>

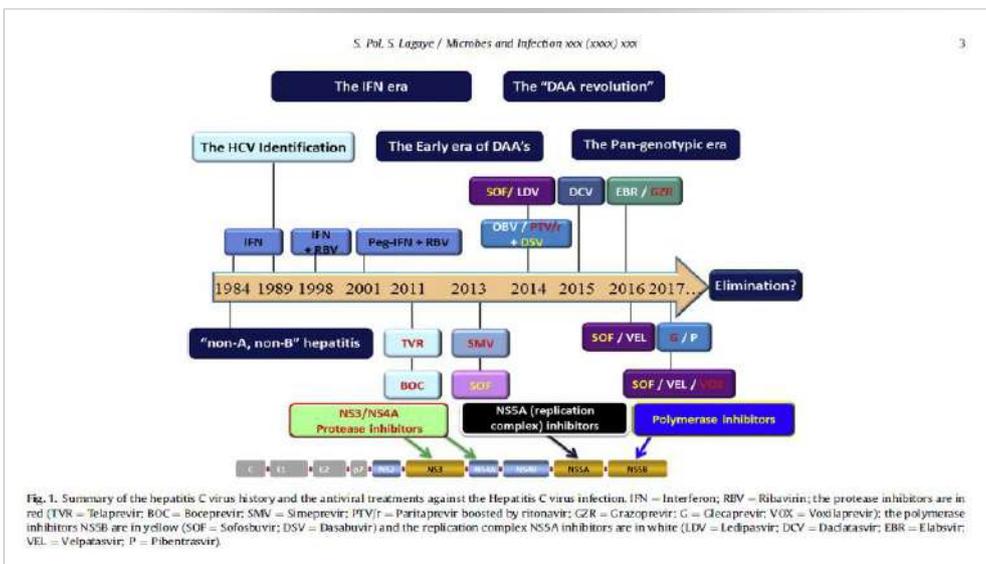
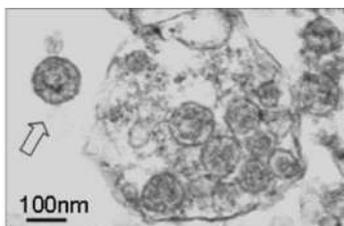
\*Efficacy and safety of TAF have not been established for CHB in patients with decompensated cirrhosis, pregnant women, or children; recommendations for these populations are subsequently limited. †If TDF is chosen, monitor renal function and BMD in at-risk patients.

**ETV, TAF, and TDF have very favorable safety and resistance profiles**

Terrault. Hepatology. 2018;67:1560. EASL. J Hepatol. 2017;67:370.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

# Vírus da Hepatite C



## WHO Vision: Eliminate Viral Hepatitis as a Major Health Threat by 2030

**World Health Organization** *“A world where viral hepatitis transmission is halted and everyone living with hepatitis has access to safe, affordable and effective care and treatment services”*

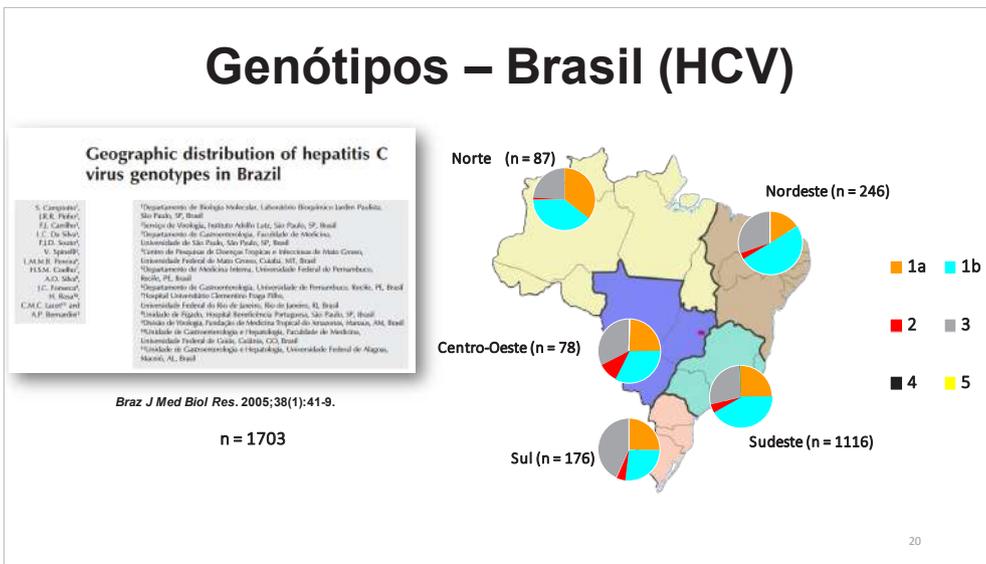
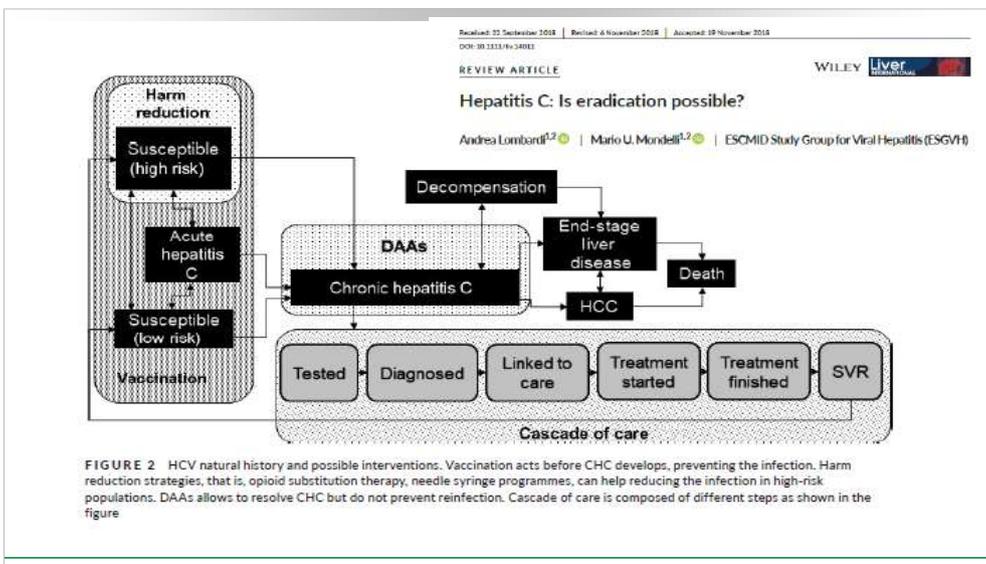
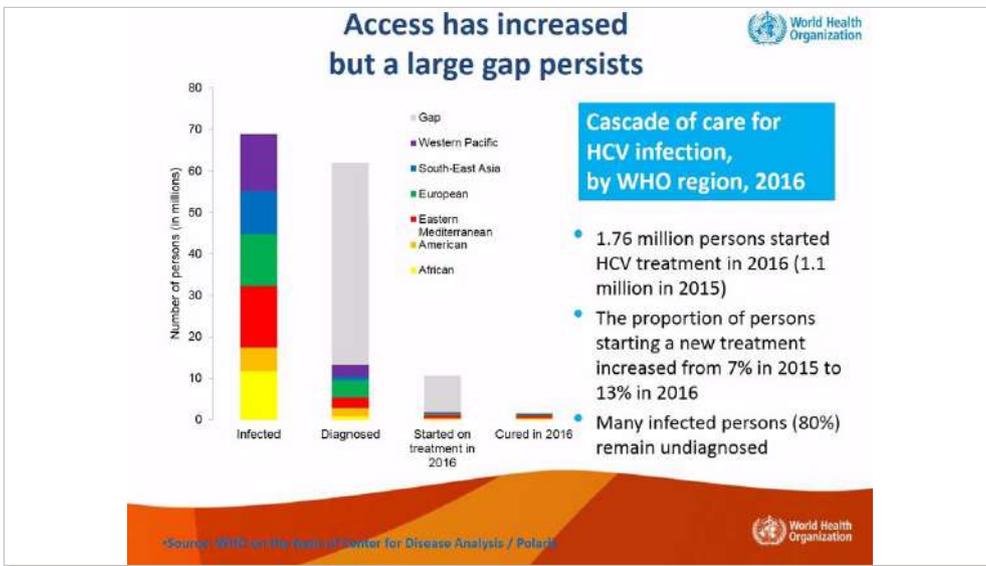
**90% reduction in new chronic HCV infections**

**Treatment of 80% of eligible persons with chronic HCV infection**

**65% reduction in mortality rates**

WHO. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>. Accessed November 17, 2020.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)



**Table 2. Clinically Important RASs by DAA Regimen and Genotype**

DAA Regimen	Genotype		
	1a	1b	3
Ledipasvir/sofosbuvir	Q30H/R L31M/V Y93C/H/N	L31V Y93H	NA
Elbasvir/grazoprevir	M28A/T Q30H/R L31M/V Y93C/H/N	Y93H	NA
Sofosbuvir/velpatasvir	NA	NA	Y93H

[www.hcvguidelines.org/evaluate/resistance](http://www.hcvguidelines.org/evaluate/resistance)

**Prevalence of NS5A natural RAS in Brazil**

BMC Infectious Diseases  
RESEARCH ARTICLE  
Open Access  
Prevalence of naturally occurring NS5A resistance-associated substitutions in patients infected with hepatitis C virus

**Table 1** Frequencies of amino acid substitutions detected in HCV NS5A protein from mono-infected and HIV/HCV co-infected patients

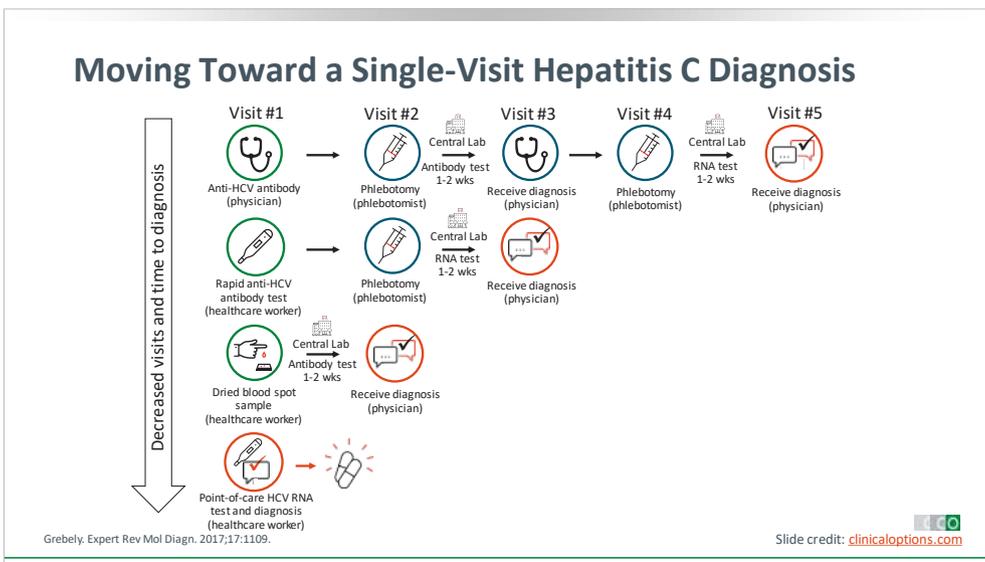
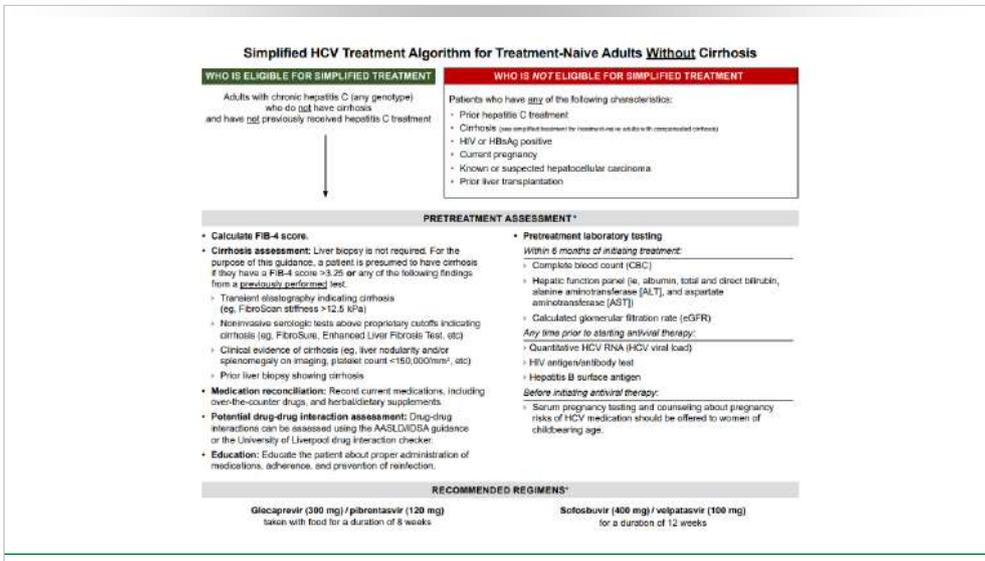
Amino acid residues	HCV (n = 156)			HIV/HCV (n = 101)		
	1a (n = 41)	1b (n = 84)	3a (n = 31)	1a (n = 77)	1b (n = 9)	3a (n = 15)
M/L28*	V (1; 2.4%) I (1; 2.4%) L (1; 2.4%)	V (1; 1.2%)	-	I (3; 3.9%)	-	-
Q/R/A30*	H (4; 9.8%) R (1; 2.4%)	-	-	T (1; 1.3%) H (1; 1.3%) R (1; 1.3%)	-	-
	-	P (1; 1.2%)	-	-	-	-
	-	-	K (5; 16.1%)	-	-	-
	-	Q (3; 3.6%)	-	-	Q (1; 11.1%)	-
	-	-	S (1; 3.2%)	-	-	S (1; 6.7%)
	-	-	-	L (1; 1.3%)	-	-
L31†	-	F (1; 1.2%) V (2; 2.4%)	-	-	-	-
Y93	-	H (2; 2.4%)	H (2; 6.5%)	-	H (1; 11.1%)	-
Total (RAS)	14.6% (6/41)	6.0% (5/84)	22.6% (7/31)	3.9% (3/77)	11.1% (1/9)	0% (0/15)

**AASLD/IDSA Simplified Treatment Guidelines for Treatment-Naïve Patients Without Cirrhosis**

- Exclude Advanced Fibrosis/Cirrhosis (No biopsy required)
- Screen for DDI HIV/HBsAg testing
- Pangenotypic Therapy GLE/PIB 8 weeks or SOF/VEL 12 weeks
- Minimal Monitoring (No HCV-related laboratory monitoring required)
- Assess for Cure → SVR12 Risk Reduction

<https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/simplified-treatment>

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)



## At distance pan-genotypic therapy is feasible

Phase 4 multi-national, open-label, prospective, interventional study of patients receiving SOF/VEL for 12 weeks as part of a minimal monitoring strategy

**A broad population of 399 participants from 5 countries**

Compensated cirrhosis  
**9%**

PWID (former/current)  
**34%**

Female at birth  
**35%**

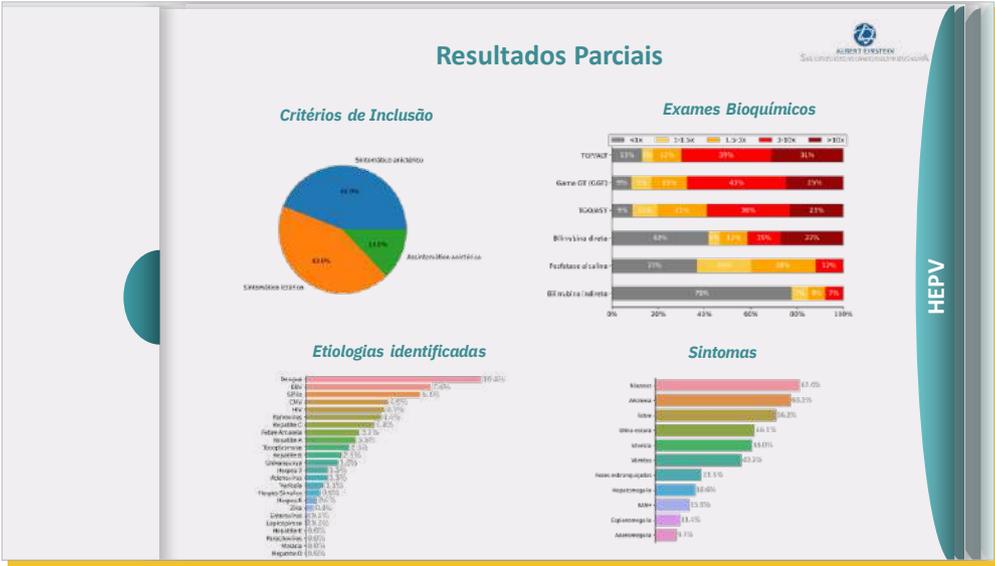
HIV coinfection  
**42%**

**Treatment with SOF/VEL for 12 weeks in a simplified, minimal monitoring approach**

1. ~~GT 1-6~~ FIB-4 liver assessment and no pre-treatment genotyping
2. SOF/VEL 12 weeks All 84 tablets dispensed at initiation
3. ~~2x~~ Remote contact at Weeks 4 and 22 (SVR scheduling) – no on-treatment clinics/labs

Solomon S, et al. AASLD 2020. L07

Primary endpoint at Week 24 (-2/+4 weeks): SVR= 95% (95% CI: 92.4-96.7). FIB-4: fibrosis-4; GT: genotype; PWID: people who use drugs; SOF: sofosbuvir; SVR: sustained virological response; VEL: velpatasvir





EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO  
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

# HEPATITE C

MODERAÇÃO: MARIA LUCIA GOMES FERRAZ



# EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE C

*Edna Strauss*

A Hepatite C é uma epidemia silenciosa, de impacto mundial. Calcula-se que existam 71 milhões de pessoas contaminadas em todo o mundo. As estimativas no Brasil foram revistas em 2017, com dados que apontam para 0,7% de nossa população com viremia, o que corresponde a cerca de 657.000 pessoas. Na maioria assintomáticas, elas não sabem que albergam o vírus e podem transmiti-lo.

O vírus da Hepatite C (VHC) é de transmissão sanguínea ou parenteral, através de componentes do sangue, por via de materiais cortantes ou perfurantes contaminados. O tempo de incubação é longo, de dois a seis meses e raramente os indivíduos apresentam sinais clínicos de hepatite aguda. Assim, sem apresentar qualquer sintoma, a grande maioria dos contaminados evolui para as formas crônicas da hepatite C. Estas características da doença dificultam sobremaneira tanto a detecção precoce como o conhecimento adequado das formas de contaminação.

Historicamente, até os anos 90, a transfusão sanguínea foi a principal causa de disseminação da hepatite C, embora imunizações com agulhas compartilhadas, tatuagens e procedimentos odontológicos também contribuíram para sua difusão. Estudos epidemiológicos caracterizaram alguns grupos de maior risco de contaminação, como os usuários de drogas injetáveis, hemofílicos e renais crônicos em hemodiálise, cirurgias prévias e atendimentos médicos emergenciais, prisioneiros e moradores de rua, profissionais de saúde expostos a acidentes com material contaminado.

Algumas formas de contaminação, menos alardeadas, porém existentes e eficientes, são os materiais da manicure, os aparelhos de barbear e a própria escova de dentes compartilhada. Nos diferentes estudos publicados, os conhecidos fatores de risco nem sempre estiveram presentes, evidenciando um grupo grande, de cerca de 40% de casos, sem evidências de fator contaminante.

Dessa forma, nos últimos quinze anos houve uma mudança de paradigma. Embora os grupos de risco devam ser continuamente vigiados e monitorados, o diagnóstico da hepatite C precisa ser mais abrangente e toda pessoa, com mais de 18 anos deve fazer a pesquisa do marcador do VHC, pelo menos uma vez na vida. Esta conduta deveria ser amplamente adotada pelos médicos generalistas. Há dados pertinentes, mostrando que o vírus atinge igualmente ambos os sexos, sendo mais prevalente nas faixas etárias acima de trinta anos e abaixo de setenta anos.

Dessa forma crianças e adolescentes, assim como os idosos só precisam ser testados se pertencerem a algum grupo de risco.

Atualmente, na lista de prioridades para testagem diagnóstica, o grande grupo de risco passível de transmitir a infecção pelo VHC são os indivíduos com viremia, ou seja, com RNA-VHC positivo, geralmente assintomáticos, esparsos na comunidade.

É interessante analisarmos com cautela a possível transmissão sexual do VHC. Diferentemente da hepatite B, cuja transmissão sexual é muito eficaz, isso não ocorre com o VHC. Em casais heterossexuais monogâmicos, as taxas de contaminação sexual costumam ser baixas. Alguns fatores podem favorecer a transmissão sexual, como lesões nos órgãos genitais com exsudação ou práticas sexuais traumáticas. A existência de múltiplos parceiros também se constitui em fator de risco. Porém, o grupo mais propenso a se contaminar são os portadores de HIV, principalmente homens que fazem sexo com homens (HSH). Segundo estudo recente, as taxas de contaminação chegam a 6,5 por mil pessoas. Além do comportamento de risco, costuma haver o uso de drogas. Na comunidade de HIV positivos há uma tendência a não utilização de preservativos, o que facilitaria a propagação do VHC. Outro problema relevante é a reinfecção de pacientes tratados e curados da Hepatite C. A continuidade das práticas de alto risco faz com que 5% a 15% dos indivíduos tratados voltem a se infectar, podendo fazê-lo duas ou mais vezes.

O grande desafio da investigação epidemiológica é a falta de conhecimentos da população em geral e dos médicos generalistas sobre a importância do diagnóstico precoce e seu tratamento. Em pesquisas populacionais, solicitadas pela SBH e realizadas pelo Data Folha em 2011 e 2015 os índices de conhecimento da doença e realização de testes foi de 16% e 36% respectivamente, mostrando percentuais extremamente elevados de indivíduos na comunidade, que desconhecem sua condição sorológica de eventuais portadores do VHC.

A história natural da hepatite C é bem conhecida, com 80% dos indivíduos contaminados que evoluem para as formas crônicas. Durante a fase de hepatite C crônica assintomática, estudos demonstram piora da qualidade de vida desses indivíduos, que melhora com a simples eliminação da viremia. Projeções demonstram que os percentuais de desenvolvimento de complicações da cirrose hepática, desenvolvimento de câncer de fígado e necessidade de transplante hepático vêm aumentando nos últimos anos.

Esses dados epidemiológicos e de história natural induziram a Organização Mundial da Saúde, em 2015 a lançar a campanha mundial de controle e tentativa de erradicação da Hepatite C, através de testagem sistemática da população e tratamento com as eficazes drogas atuais. No Brasil, a campanha foi pactuada com o governo e estaria em progresso, mas a pandemia dificultou sua evolução, sendo necessário retomarmos os esforços e desenvolvermos as ações pertinentes para sua continuidade.

### Referências

1. Geneva: World Health Organization. *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*. WHO Guidelines - 2015
2. Perazzo H, Jorge MJ, Silva JC, Avellar AM, Silva PS, Romero C, et al. Micro-costing analysis of guideline-based treatment by direct-acting agents: the real-life case of hepatitis C management in Brazil. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:119.view Committee; 2016. PMID: 27227200.
3. Strauss E, Teixeira MCD. Quality of life in hepatitis C. *Liver Int*. 2006;26: 755-65.
4. Strauss E - Chronic hepatitis C is still a problem for the public health care system in Brazil. *Arq Gastroenterol*. 55 (04) • Oct-Dec 2018 • <https://doi.org/10>
5. Hegazi A et al. *J STD AIDS*, 2017
6. Center for disease control and prevention - Sexually transmitted infections treatment guidelines 2021 - CDC Recommendations and report - vol 70 n. 4 - 2021
7. Alessandra Pereira da Silva, 1 Andresa Pereira Silva, 2 Lohana Marques Leal de Souza, 2 Natália de Oliveira Peixoto, 3 Evonnildo Costa Gonçalves, 4 and João Lídio da Silva Gonçalves Vianez, Júnior 1 - Incidence of viral hepatitis in Brazil from 2009 to 2018: an epidemiological study of confirmed cases of viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021; 54: e00892020.
8. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology* 2013;57:881-9.
9. Lockart I, Matthews GV, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the evolving epidemic in HIV-positive and HIV-negative MSM. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:31-7.
10. Barbosa C, Fraser H, Hoerger TJ, et al. Cost-effectiveness of scaling-up HCV prevention and treatment in the United States for people who inject drugs. *Addiction* 2019;114:2267-78.

# ESTADIAMENTO DA FIBROSE NA HEPATITE C

**Ana Carolina Cardoso**

**Claudio de Figueiredo Mendes**

## **Resumo**

*As elastografias hepáticas ultrassônicas como a elastografia transitória (EHT), por point shear wave (P-SWE) e por two-dimensional shear wave (2D-SWE) devem ser usadas para estadiar fibrose hepática nos pacientes com hepatite crônica C. Não há pontos de corte validados para o seguimento dos pacientes após tratamento para hepatite C.*

A hepatite C é uma doença viral de grande prevalência, sendo uma das principais causas de transplante hepático em vários países, entre eles o Brasil<sup>1</sup>. Apesar dos tratamentos antivirais de grande eficácia atualmente disponíveis, o estadiamento do grau de fibrose hepática ainda é de grande importância para determinação do prognóstico. Estudo publicado em 2010 que avaliou 307 pacientes com fibrose avançada ou cirrose tratados com terapias baseadas no Interferon (convencional ou peguilado) evidenciou que os pacientes com resposta virológica sustentada (RVS) tinham menor incidência de carcinoma hepatocelular e complicações relacionadas ao fígado<sup>2</sup>. Entretanto, os autores verificaram que, principalmente nos cinco primeiros anos após terapia antiviral, mesmo indivíduos com RVS poderiam apresentar complicações. Logo, identificar os pacientes com doença avançada que devem continuar a ser acompanhados após o tratamento antiviral, independente do desfecho, é imperativo. Há várias formas de avaliar o grau de fibrose dos pacientes com hepatite crônica C, seja através de métodos séricos ou de elastografia hepática ultrassônica. Dentre as elastografias, a mais validada é a elastografia hepática transitória (EHT). A EHT, como já demonstrado em algumas meta-análises, tem boa acurácia para o diagnóstico de fibrose significativa e excelente para cirrose<sup>3</sup>. A elastografia por point shear wave (P-SWE), utilizada em muitos serviços em nosso país, também apresenta boa acurácia para o diagnóstico de fibrose significativa e excelente para cirrose<sup>3</sup>. A elastografia por two-dimensional shear wave (2D-SWE), apesar de apresentar menos dados disponíveis na literatura, apresenta resultados semelhantes aos da EHT e da P-SWE nos pacientes com hepatite crônica C. Abaixo, seguem os pontos de corte mais utilizados nos diferentes equipamentos de elastografia propostos pela Diretriz conjunta da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) e pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR)<sup>3</sup>:

**Table 3**  
Cutoff values of the different ultrasound elastography systems available.

Method/equipment	Unit	F2	F3	F4
VCTE Fibroscan® [14]	kPa	7.1	9.5	≥12.5
p-SW (Siemens) [79]	m/s	1.34–1.54	1.55–1.79	≥1.80
2D-SW (Supersonic Aixplorer) [87]	kPa	7.2–9.2	9.3–13.0	>13.0
p-SW ElastPQ (Philips) [72]	kPa	6.4	6.7	8.9
2D-SW GE (Logiq E9) [58]	kPa	6.7	8.2	9.3

Atualmente, devido ao grande número de pacientes tratados e com RVS, o seguimento através de métodos não invasivos adquiriu maior importância. Os pontos utilizados nos diferentes métodos de elastografia foram validados em pacientes virgens de tratamento. Um dos primeiros estudos que abordou a avaliação após terapia antiviral e a possível regressão da fibrose foi de D'Ambrosio e colaboradores<sup>4</sup>. Através da análise morfológica de 38 biópsias hepáticas pareadas, pré e pós-tratamento, de cirróticos com RVS observou-se redução da fibrose, de pelo menos um ponto do Score de METAVIR, em 61% dos pacientes. Essa redução foi observada também na EHT, embora os resultados sugiram que o exame seja melhor para diagnosticar os que persistem após o tratamento com cirrose do que para excluir a presença desta. Em meta-análise publicada em 2018, que analisou 24 estudos (2.934 pacientes incluídos com hepatite crônica C, 75% com RVS e 6 estudos que avaliaram pacientes submetidos a terapia com DAAs [direct acting antivirals]), os indivíduos com RVS apresentaram queda significativa nos valores de elastografia após o tratamento enquanto os não respondedores apresentaram valores de EHT praticamente estáveis em todas as avaliações, do baseline aos 12 meses pós terapia<sup>5</sup>. Essa redução nos valores após tratamento ocorre também quando utilizamos outros métodos de elastografia hepática ultrassônica após o tratamento do vírus C<sup>6</sup>. Ainda não há pontos de corte validados para as elastografias hepáticas ultrassônicas em pacientes com vírus C submetidos a tratamento antiviral.

### Referências

- 1 - WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Hepatitis C [On-line]. Atualizado 18 jul. 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>. Acesso em: 24 dez. 2018.
- 2 - Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol.* 2010 May;52(5):652-7. doi: 10.1016/j.jhep.2009.12.028. Epub 2010 Mar 4.
- 3 - Cardoso AC, Villela-Nogueira CA, de Figueiredo-Mendes C, et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian College of Radiology practice guidance for the use of elastography in liver diseases. *Ann Hepatol.* May-Jun 2021;22:100341. doi: 10.1016/j.aohp.2021.100341. Epub 2021 Mar 15.
- 4 - D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol.* 2013 Aug;59(2):251-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.013. Epub 2013 Mar 23.

5 - Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;16(1):27-38.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.038. Epub 2017 May 4.

6 - Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in hepatitis C virus-infected patients with a sustained virological response. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Aug;44(4):346-55. doi: 10.1111/apt.13695. Epub 2016 Jun 13.

# HEPATITE C CRÔNICA: CUIDADOS PRÉ-TRATAMENTO

*Ibrahim El Bacha*

## **Resumo**

*O paciente portador de hepatite C crônica antes de iniciar a terapia anti-viral com os novos antivirais de ação direta deve ser bem avaliado em busca das manifestações extra-hepáticas do vírus C, comorbidades e uso de medicamentos afim de evitar interações medicamentosas e avaliação criteriosa da função hepática, grau de fibrose hepática e co-infecções.*

*Os exames laboratoriais e imagem devem ser solicitados a todos os pacientes de acordo com as comorbidades e achados clínicos individual, mas todos os pacientes, antes de iniciar a terapia antiviral, devem realizar um hemograma completo, provas de função hepática e renal, avaliação dos hormônios tireodianos, perfil glicêmico, HCV-RNA quantitativo e genotipagem do vírus C recentes. Os pacientes também devem realizar um exame para avaliação do grau de fibrose hepática e quando necessário exames de imagem complementar para rastreamento do carcinoma hepatocelular em pacientes com fibrose hepática avançada, cirrose hepática e/ ou pacientes com histórico de descompensação hepática recente ou prévia.*

*Indicar o tratamento a todas as mulheres em idade fértil e orientar os possíveis riscos da transmissão materno fetal, complicações da gestação associada a presença do vírus C e da ausência de dados de segurança do uso dos DAAs durante a gestação, além disso orientar o tratamento a todas as crianças acima de 3 anos e adolescentes, reduzindo assim o risco de comorbidades futuras.*

*O tratamento antiviral com os DAAs também estão indicados nos pacientes descompensados e nos pacientes com maior risco de carcinoma hepatocelular ou nos já tratados.*

*As manifestações extra-hepáticas são múltiplas e devem ser identificadas antes de iniciar o regime terapêutico com os DAAs para que se possa avaliar a necessidade de seguimento ou tratamento concomitante com outra especialidade afim do melhor resultado final, pois os tratamentos com os novos antivirais de ação direta, mesmo após RVS, as manifestações extra-hepáticas podem permanecer e necessitar de terapias complementares.*

A abordagem do paciente portador de hepatite C crônica deve inicialmente constar de uma boa anamnese e exame físico completo afim de detectar manifestações extra hepáticas e de exames laboratoriais para diversas finalidades, tais como definir o momento de início do tratamento, estabelecer o esquema terapêutico recomendado, avaliar a qualidade da resposta obtida com a

estratégia terapêutica e auxiliar no rastreamento de câncer, além disso, podemos determinar o melhor monitoramento clínico e auxiliar no melhor uso dos recursos técnicos e financeiros e avaliar individualmente a necessidade de exames complementares extras. Os exames adicionais ou modificações na rotina poderão ocorrer conforme a presença de comorbidades e na decisão de iniciar ou não o tratamento antiviral. As consultas adicionais devem ser realizadas considerando-se o estado clínico do paciente, o tratamento em curso e a gravidade da doença hepática ou das comorbidades associadas.

As interações medicamentosas com os antivirais de ação direta devem também serem observadas com cautela antes da escolha terapêutica. As interações medicamentosas podem ser observadas em pacientes que estão em uso de outros medicamentos e estas podem potencializar ou diminuir a ação tanto dos DAAs ou dos outros medicamentos em uso concomitantes podendo levar a uma menor resposta anti-viral ou a efeitos colaterais importantes associados a toxicidade que possam interferir no resultado final do tratamento. Os principais grupos de medicamentos que podem interferir com os DAAs são os antivirais em co-infetados, imunossupressores em pacientes transplantados, estatinas, antiarrítmicos, novos anticoagulantes orais, anti-convulsivantes de primeira geração, os anti-tuberculostáticos e anti-ácidos como inibidores de bomba de prótons e anti-histamínicos H2.

Um real cuidado adicional devemos ter com as mulheres em idade fértil antes de iniciar a terapia anti-viral. Nos últimos, nos EUA, vem-se notando um aumento da infecção crônica do vírus C nas mulheres, sugerindo-se testagem em todas as mulheres pois se enquadram em um grupo de alto risco de exposição, no entanto, quando se compara com os homens, as mulheres apresentam taxas mais altas de eliminação espontânea do VHC após a exposição e progressão mais lenta para cirrose, mas são mais suscetíveis aos danos ao fígado decorrentes do uso de álcool mais abusivo concomitante. Todas as mulheres em idade fértil com VHC devem ser aconselhadas sobre os riscos do tratamento antiviral durante a gravidez e o potencial risco de transmissão vertical do VHC para seus filhos, uma vez que também não há dados de segurança do uso dos antivirais de ação direta na gravidez. Além disso a gestação em pacientes portadoras de VHC pode aumentar o risco de colestase intra-hepática, diabetes gestacional, prematuridade e baixo peso ao nascimento.

Importante também ressaltar que todos as crianças acima de 3 anos e adolescentes devem ser tratados com os novos DAAs assim que identificado, afim de evitar o aparecimento de manifestações extra-hepáticas e fibrose avançada.

Todos os pacientes devem ser avaliados quanto aos status de sua fibrose hepática, para definir a melhor escolha terapêutica e melhor rastreamento das manifestações extra-hepáticas e do carcinoma hepatocelular que são mais prevalentes em doentes com fibrose mais avançada ou portadores de cirrose hepática. O tratamento antiviral deve ser realizado nos pacientes descompensados uma vez que a resposta virológica sustentada já demonstrou, tanto em estudos clínicos e vida real, melhora da função hepática e do escore MELD neste grupo de pacientes, devendo apenas priorizar o transplante hepático nos pacientes com MELD > 20. Outro dado importante a

ser ressaltado é que não há dados na literatura que evidenciem o aumento do carcinoma hepatocelular e ou recidiva nos pacientes tratados com os novos DAAs.

As principais sociedades do fígado preconizam que o exame de carga viral deve ser realizado antes de iniciar a terapia antiviral e a genotipagem do vírus C deve ser realizada nos pacientes que forem submetidos ao regime terapêutico não pangênótico.

As manifestações extra-hepáticas da hepatite C são múltiplas e de frequência variável, podendo preceder a apresentação clínica da doença hepática crônica, e em alguns pacientes, direcionando a pesquisa diagnóstica para o vírus C. Entre as principais manifestações estão as vasculites, podendo originar polineurites, artrites, glomerulopatias e lesões dérmicas. As manifestações extra-hepáticas do vírus da hepatite C podem ser dermatológicas (vasculite cutânea necrotizante, líquen plano, porfiria cutânea tarda, eritema nodoso, eritema multiforme, malacopláquia, urticária e prurido), endócrinas (hipertireoidismo, hipotireoidismo, doença de Hashimoto e diabetes melitos), glandulares salivares (sialoadenites), oculares (uveíte e úlcera de córnea de Mooren), hematológicas e linfóides (crioglobulinemia, vasculite, anemia aplástica e linfoma não-Hodgkin B), renais (glomerulonefrite), neuromusculares (fraqueza muscular e neuropatia periférica), articulares (artrite e artralgia), e outras (poliarterite nodosa, fibrose pulmonar, síndrome de CREST, vasculite pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica, granulomas, hepatite auto-imune e auto-anticorpos).

Todas as manifestações extra-hepáticas devem ser reconhecidas e avaliadas antes da terapia antiviral, pois em alguns casos há necessidade de terapias concomitantes com outras especialidades, além disso alguns estudos na literatura vem demonstrado que aproximadamente 50% dos pacientes que obtêm resposta virológica sustentada mantêm manifestações extra-hepáticas.

A doença glomerular renal é uma manifestação extra-hepática do HCV e a glomerulonefrite membranoproliferativa é a doença glomerular mais frequente associada ao HCV. Ocorre comumente em pacientes com síndrome de crioglobulinemia mista relacionada ao VHC. Pacientes com doença glomerular relacionada ao VHC têm sido historicamente um grupo de difícil tratamento. O arsenal terapêutico para a doença glomerular relacionada ao VHC agora inclui regimes antivirais, drogas imunossupressoras seletivas ou não específicas, imunomoduladores e agentes sintomáticos, portanto, o tratamento da doença glomerular associada ao VHC depende da apresentação clínica do paciente pré-tratamento antiviral devendo todos os pacientes terem uma avaliação da taxa de filtração glomerular e a escolha do DAAs deve ser baseada de acordo com o grau de lesão renal já estabelecido e em alguns casos a avaliação de um nefrologista pode ser importante antes de iniciar a terapia antiviral com DAAs. Na literatura foi observado alguns casos de novo aparecimento ou recidiva de doença glomerular em pacientes com HCV tratados com sucesso com DAAs.

*Autor: Ibrahim Ahmad h El Bacha*

**Bibliografia:**

Fabrizio Fabrizi,<sup>1,\*</sup> Roberta Cerutti,<sup>1</sup> Giulia Porata,<sup>1</sup> Piergiorgio Messa,<sup>1,2</sup> and Ezequiel Ridruejo<sup>3</sup>. Direct-Acting Antiviral Agents for HCV-Associated Glomerular Disease and the Current Evidenc. Pathogens. 2019 Dec; 8(4): 176

Elise J. Smolders, Anouk M. E. Jansen, Peter G. J. ter Horst, Jürgen Rockstroh, David J. Back, David M. Burger. Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019 Update

Clin Pharmacokinet. 2019; 58(10): 1237-1263

Yong-yu Mei, You-ming Chen, Yuan-kai Wu, Xiao-hong Zhang, Wen-xiong Xu. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antiviral Agents Treatment for Patients with Genotype 3/6 Hepatitis C Virus Infection. Can J Gastroenterol Hepatol. 2020; 2020: 8872120.

Jolien J. M. Freriksen, Minou van Seyen, Ali Judd, Diana M. Gibb, Intira J. Collins, Rick Greupink, Frans G. M. Russel, Joost P. H. Drenth, Angela Colbers, David M. Burger Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation - implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Oct; 50(7): 738-750.

Srikanta Dash, Yucel Aydin, Kyle E Widmer, Leela Nayak. Hepatocellular Carcinoma Mechanisms Associated with Chronic HCV Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment. J Hepatocell Carcinoma. 2020; 7: 45-76.

Roncero C, Villegas JL, Martínez-Rebollar M, Buti M. The pharmacological interactions between direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis c and psychotropic drugs. M. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 Oct;11(10):999-1030.

Garrison KL, German P, Mogalian E, Mathias A The Drug-Drug Interaction Potential of Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. Drug Metab Dispos. 2018 Aug;46(8):1212-1225.

Mohanty A, Salameh S, Butt AA Impact of Direct Acting Antiviral Agent Therapy upon Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. Curr HIV/AIDS Rep. 2019 Oct;16(5):389-394.

Sagnelli E, Sagnelli C, Russo A, Pisaturo M, Camaioni C, Astorri R, Coppola N Impact of DAA-Based Regimens on HCV-Related Extra-Hepatic Damage: A Narrative Review. Adv Exp Med Biol. 2021;1323:115-147

Freriksen JJM, van Seyen M, Judd A, Gibb DM, Collins IJ, Greupink R, Russel FGM, Drenth JPH, Colbers A, Burger DM Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation - implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Oct;50(7):738-750.

Espinosa C, Jhaveri R, Barritt AS Unique Challenges of Hepatitis C in Infants, Children, and Adolescents. Clin Ther. 2018 Aug;40(8):1299-1307.



EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO  
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

# HEPATITE C

MODERAÇÃO: ANA MARIA PITTELLA



# CASO CLÍNICO

## HEPATITE C - GENÓTIPO 1

**João Marcello de Araujo Neto**

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

**Resumo:** Trata-se do caso de um paciente com hepatite C crônica genótipo 1 difícil de tratar, uma vez que, apresenta fibrose avançada e já falhou a tratamento prévio com inibidor de NS5A.

**Caso Clínico:** Identificação: 71 anos, masculino, viúvo, ator aposentado, natural e morador da cidade do Rio de Janeiro.

**HDA:** Paciente 71 anos descobriu ser portador de hepatite C crônica, há 5 anos, durante campanha de testagem em assintomáticos. Foi tratado, em 2017, com sofosbuvir e daclatasvir por 24 semanas. Contudo, o PCR-HCV realizado 12 semanas após o tratamento foi positivo. Não foi possível realizar pesquisa de RAS (resistance-associated substitutions).

**HPP:** Hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus em tratamento regular (metformina 850mg 1 comprimido 12/12h + valsartano 80mg 1 comprimido por dia).

**H. familiar:** nada pertinente ao caso.

**H. social:** etilismo de 2 taças de vinho por dia desde a aposentadoria há 5 anos. Nega tabagismo. Sedentário desde o início da pandemia (há 1 ano e meio), tendo, no período, aumentado seu peso corporal em 3 Kg.

**Exame físico:** Peso: 87 Kg      Altura: 1,84 m      IMC: 28 Kg/m<sup>2</sup>

Restante normal. Não há sinais de doença hepática crônica.

Exames laboratoriais:

EXAME	RESULTADO
Hb	13,5 g/dL
Leucócitos	5.000/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	190.000/mm <sup>3</sup>
Ureia	30 mg/dL
Creatinina	1,0 mg/dL
AST	55 U/L
ALT	60 U/L
Albumina	3,8 d/dL

EXAME	RESULTADO
Fosfatase alcalina	70 U/L
GGT	40 U/L
INR	1,1
Bilirrubinas totais	1,1 mg/dL
HBsAg	Negativo
Anti-HCV	Positivo
PCR-HCV	8,3 log
Genotipagem	1A

**Exames complementares:**

Elastografia transitória: 10,1 kPa

Elastografia 2D shear wave: 9,6 kPa

**Ultrassonografia de fígado:**

Fígado com volume normal e contornos irregulares. Apresenta textura do parênquima heterogênea e ecogenicidade discretamente aumentada. Não há lesões focais.

**Evolução do caso:**

Realizou segundo tratamento com glecaprevir e pibrentasvir por 16 semanas. O PCR-HCV na 12a semana após o término do tratamento foi negativo, configurando resposta virológica sustentada (RVS).

**Discussão:**

Trata-se de um paciente masculino de 71 anos com hepatite C crônica e provável fibrose hepática avançada (possível, F3 METAVIR). Os exames laboratoriais evidenciam boa função hepática. O paciente apresentou falha prévia ao tratamento antiviral com sofosbuvir (inibidor de polimerase - NS5B) e daclatasvir (inibidor NS5A). Não foi possível realizar testagem de RAS.

Neste caso, a melhor opção terapêutica é por esquemas que contenham drogas com alta barreira de resistência, principalmente para RAS mais comuns em pacientes falhados a drogas inibidoras da região NS5A. Os esquemas mais recomendados para este perfil de paciente são: sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir (recomendação mais comum nos EUA e Europa, porém esquema não previsto no PCDT do Ministério da Saúde v.2019) ou glecaprevir-pibrentasvir (associados ou não ao sofosbuvir - disponível no PCDT do Ministério da Saúde v.2019).

O estudo MAGELLAN-1<sup>(parte 2)</sup> foi um ensaio clínico desenhado para avaliar o tratamento de pacientes com genótipo 1 e 4, com ou sem cirrose e com falha prévia a antivirais de ação direta. Neste estudo, os pacientes foram submetidos ao tratamento com glecaprevir-pibrentasvir (300mg/120mg) sem ribavirina por 12 ou 16 semanas e apresentaram RVS12 de 89 e 91%, respectivamente<sup>(1)</sup>.

Em 2019, foi publicado um estudo clínico com 177 pacientes genótipo 1 falhados ao esquema prévio com sofosbuvir e inibidores NS5A<sup>(2)</sup>. Os pacientes foram submetidos a esquema com glecaprevir-pibrentasvir ± ribavirina. No subgrupo de pacientes sem cirrose, a RVS12 foi de 90% e 94%, respectivamente, para os tratamentos com 12 e 16 semanas sem ribavirina. Nos pacientes com cirrose compensada, a SVR12 para pacientes que usaram glecaprevir-pibrentasvir+ribavirina por 12 semanas foi de 86% e para aqueles que usaram glecaprevir-pibrentasvir por 16 semanas foi de 97%.

O estudo MAGELLAN-3 avaliou o uso de glecaprevir-pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina em um grupo pequeno de pacientes falhados a tratamento prévio com glecaprevir-pibrentasvir<sup>(3)</sup>. Foram realizados tratamentos de 12 e 16 semanas. Dos 23 pacientes do estudo, houve apenas 1 falha terapêutica (SVR12 de 96%).

Outros pequenos estudos avaliaram a combinação de glecaprevir-pibrentasvir + sofosbuvir em pacientes falhados a tratamentos prévios com antivirais de ação direta, corroborando a possibilidade do seu emprego neste cenário clínico.

Atualmente, o principal esquema terapêutico utilizado para falhas de tratamento nos EUA e Europa é a combinação de sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir. O uso de glecaprevir-pibrentasvir +/- sofosbuvir é recomendado em situações especiais. Nosso atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda para pacientes sem cirrose (ou com cirrose Child A) e que falharam previamente ao tratamento com inibidores NS5A que seja realizado tratamento com esquema glecaprevir-pibrentasvir + sofosbuvir por 12 semanas ou glecaprevir + pibrentasvir por 16 semanas.

#### **Referências:**

1. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253-1260.
2. Lok AS, Sulkowski MS, Kort JJ, et al. Efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection with treatment failure after NS5A inhibitor plus sofosbuvir therapy. *Gastroenterology*. 2020;157<sup>(6)</sup>:1506-1517.e1.
3. Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, Dufour JF, Gordon SC, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2019;70:1019-1023.

# TRATAMENTO DA HEPATITE C GENÓTIPO 1

## **Hugo Cheinquer**

*Professor Titular de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Hepatologista do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Especialista em Hepatologia pela Universidade de Miami, FL, EUA.*

## **Cristina Coelho Borges Cheinquer**

*Acadêmica de Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), São Leopoldo, RS.*

### **Take home messages**

- Esquemas pangênóticos (SOF/VEL ou G/P) constituem, atualmente, as melhores opções para tratamento de pacientes com hepatite C.
- Por sua alta eficácia e alta barreira genética, esses esquemas quase nunca precisam de RBV ou prolongamento do tratamento.
- Por questões econômicas, o PCDT no Brasil optou por tratar o genótipo 1 do VHC com SOF/LDV, esquema genótipo específico que necessita RBV e/ou aumento do tempo de uso em pacientes com certas combinações de fatores desfavoráveis de resposta (cirrose, falha a interferon e/ou GT1a).

## **INTRODUÇÃO**

Atualmente, os antivirais de ação direta (AADs) mais usados para tratamento do genótipo 1 (GT1) do vírus da hepatite C (VHC) podem ser classificados em dois tipos: 1) Esquemas AADs genótipo específicos e 2) Esquemas AADs pangênóticos.

## **ESQUEMA GENÓTIPO ESPECÍFICO**

### **Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) em pacientes GT1**

- 1) SOF/LDV em pacientes virgens de tratamento (naive)

Estudo ION-1<sup>[1]</sup>: 865 pacientes naive (16% com cirrose; 67% GT1a) foram randomizados para 12 vs 24 semanas de SOF/LDV ± RBV. RVS global variou entre 97% e 100% em todos os braços,

sem impacto de cirrose ou GT1a.

Estudo ION-3 [2]: 647 pacientes naive (todos sem cirrose; 80% GT1a), foram randomizados para SOF/LDV ± ribavirina (RBV) 8 semanas vs SOF/LDV sem RBV 12 semanas. RVS global variou entre 93% e 96%, porém, houve maior recidiva no grupo tratado sem RBV por 8 vs 12 semanas (5% vs 1%). Análise post hoc dos pacientes tratados 8 semanas sem RBV identificou percentual baixo de recidiva com carga viral basal <6 milhões de UI/ml [3], especialmente em pacientes não afrodescendentes e não co-infectados pelo HIV [4-8].

2) SOF/LDV em pacientes experimentados a interferon peguilado e RBV (PEG-IFN/RBV) ± boceprevir ou telaprevir (BOC/TVR)

Estudo ION-2 [9]: 440 pacientes experimentados (20% cirrose; 79% GT1a) foram randomizados para 12 vs 24 semanas de SOF/LDV ± RBV. No braço de 12 semanas, pacientes com cirrose tratados sem e com RBV tiveram RVS de 86% e 82%, respectivamente. Por outro lado, aqueles tratados por 24 semanas, independente do uso de RBV, obtiveram 100% de RVS. Estudos subsequentes indicaram que SOF/LDV + RBV por 12 semanas em indivíduos experimentados com cirrose, foi capaz de obter RVS similar a alcançada pelos pacientes tratados com SOF/LDV sem RBV por 24 semanas [10,11].

3) Descompensados

Estudos SOLAR-1 e SOLAR-2 [12,13]: 188 pacientes com cirrose descompensada, tanto naive quanto experimentados, foram randomizados para 12 vs 24 semanas de SOF/LDV + RBV. Em pacientes Child B (N=102), a RVS variou entre 87% (12 semanas) e 92% (24 semanas). Em pacientes Child C (N=86), a RVS variou entre 88% (12 semanas) e 83% (24 semanas).

## ESQUEMAS PANGENOTÍPICOS

### Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) em pacientes GT1

1) SOF/VEL em pacientes sem cirrose ou com cirrose Child A

Estudo ASTRAL-1 [14]: 328 pacientes GT1 (19% com cirrose; 64% GT1a), tanto VT quanto experimentados a PEG-IFN/RBV ± BOC/TVR, com RVS de 99% após SOF/VEL 12 semanas. Resultado idêntico também foi alcançado na vida real, com 1613 pacientes GT1 provenientes da Europa, EUA e Canadá [15].

2) Descompensados (com cirrose Child B/C)

Estudo ASTRAL-4 [16]: 207 pacientes GT1 Child B, naive ou experimentados a PEG-IFN/RBV ± BOC/TVR, randomizados para SOF/VEL ± RBV 12 semanas vs SOF/VEL 24 semanas. RVS global com SOF/VEL + RBV por 12 semanas (95%) foi semelhante à obtida com SOF/VEL sem RBV por 24 se-

manas (92%). Ambas foram superiores a RVS alcançada com SOF/VEL 12 semanas sem RBV (88%).

### **Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) em pacientes GT1 (somente compensados)**

Análise integrada de nove estudos Fase II ou III, incluindo 2041 pacientes sem cirrose, naive ou experimentados, mostrou RVS em 99% dos 474 pacientes GT1 tratados por 8 semanas [17].

Estudo EXPEDITION-8 [18] incluiu 231 pacientes GT1, todos naive com cirrose, mostrando RVS de 98% após somente 8 semanas de G/P sem RBV.

Estudo EXPEDITION-1 [19]: incluiu 87 pacientes GT1, tanto naive quanto experimentados, mostrando RVS de 99% após 12 semanas de G/P sem RBV.

### **ESQUEMAS PARA GT1 RECOMENDADOS ATUALMENTE NO PCDT [20]**

Sem cirrose: SOF/LDV 12 semanas; opção de 8 semanas para não afrodescendentes, com RNA VHC  $\leq$  6 milhões e sem coinfeção com HIV.

Cirrose Child A: SOF/LDV 12 semanas (indicação de RBV a criterio médico)

Cirrose Child B/C: SOF/LDV + RBV 12 semanas ou 24 semanas sem RBV

GT1 com DCE  $<$ 30mL/min: G/P 8 semanas sem cirrose e 12 semanas Child A

### **REFERÊNCIAS**

[1]. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1889-98.

[2]. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al; ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1879-88

[3]. Kowdley KV, An D, Pang PS, Wyles D. Analysis of subgroup differences in the ION-3 trial of ledipasvir-sofosbuvir in chronic hepatitis C infection. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2:ofv056.

[4]. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness and predictors of sustained virological response with all-oral therapy in 21,242 hepatitis C genotype-1 patients. *Antivir Ther* 2017; 22:481-93.

[5]. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, et al. Sofosbuvir and ledipasvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in HCVmonoinfected and HIV-HCV-coinfected individuals: results from the German hepatitis C cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis* 2016; 63:1320-4.

[6]. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, et al. Effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir/ sofosbuvir, or paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir regimens for treatment of patients with hepatitis C in the Veterans Affairs national health care system. *Gastroenterology* 2016; 151:457-71e5.

- [7]. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, et al. Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017; 65: 1094-103.
- [8]. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, et al; HCV-TARGET Study Group. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology* 2016; 151:1131-1140.e5.
- [9]. Afdhal NH, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370:1483-1493.
- [10]. Bourliere M, Bronowicki J, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 397-404.
- [11]. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski MS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz EJ, Marcellin P, Welzel TM, et al. *Hepatology*. 2015; 62: 79-86.
- [12]. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 649-59.
- [13]. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 685-97.
- [14]. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2599-607.
- [15]. Mangia A, Milligan S, Khalili M, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int*. 2020; 40: 1841-1852.
- [16]. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2618-28.
- [17]. Puoti M, Foster GR, Wang S, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69: 293-300.
- [18]. Brown RS Jr, Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol*. 2020; 72: 441-449.
- [19]. Fornis X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17: 1062-1068.
- [20]. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepates Virais. CGAHV/DCCI/SVS/MS. NOTA INFORMATIVA Nº 13/2019-COVIG/CGVP/ DIAHV/SVS/MS- 31/10/2019. <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-132019-covigcgvpdiahvsms> (acesso em 15/08/2021).

# CASO CLÍNICO: HEPATITE C, GENÓTIPO 3

## **Rosamar Eulira Fontes Rezende**

Médica Assistente – Divisão de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP).  
Médica Responsável do Ambulatório de Hepatites do Centro de Referência em Especialidades de Ribeirão Preto- SP  
Doutorado pela FMRP-USP  
Pós Doutorado pela FM-USP (São Paulo)

### **Key Concepts**

- A hepatite C é um grave problema de saúde mundial.
- Aproximadamente 85% dos indivíduos infectados evoluem para forma crônica, podendo evoluir de forma assintomática para cirrose (20% em 20 a 30 anos) e para o carcinoma hepatocelular (risco de 1 a 5% ao ano, após o desenvolvimento da cirrose hepática).
- A Organização mundial de saúde em 2016 lançou uma meta para eliminação das hepatites virais no mundo até 2030, que consiste em diagnosticar 90%, diminuir em 90% novas infecções e a mortalidade em 65%.
- No Brasil, desde 2015 os antivirais de ação direta (DAAs) foram incorporados no SUS, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções.
- Atualmente o tratamento da hepatite C no Brasil com os DAAs é universal, oferecido para todo indivíduo infectado pelo vírus C, independente do grau de fibrose hepática, com taxas de cura superiores a 95%.
- Indivíduos com fibrose moderada com doença hepática gordurosa metabólica associada, devem manter seguimento clínico, assim como os indivíduos com fibrose avançada ou cirrose devem manter vigilância do carcinoma hepatocelular com o hepatologista, independente da obtenção de resposta virológica sustentada (RVS).

**Caso Clínico:** Homem, 55 anos, branco, casado, representante de vendas, natural e procedência de Ribeirão Preto (SP). Assintomático, em outubro de 2011, em exames de rotina com clínico geral na atenção primária, detectado Elisa anti-HCV positivo, confirmado com PCR-RNAHCV quantitativo 182.291 UI/ml, log 5,2. Encaminhado ao ambulatório de hepatites virais do Centro de Referência em Especialidades de Ribeirão Preto (CRE de RP, nível secundário) para tratamento específico. A primeira consulta neste serviço ocorreu em fevereiro/2012, paciente encontrava-se assintomático, negava fatores de risco para aquisição da hepatite C. Relatava hipertensão

arterial sistêmica controlada, etilismo de 20g/etanol/dia por cerca de 20 anos, interrompido há 40 dias e tabagismo por 29 anos, suspenso há 7 anos. O exame físico chamava atenção para IMC de 36 kg/m<sup>2</sup> (obesidade grau 2) e CA de 125 cm. Paciente realizou exames laboratoriais (tabela 1), sorologias negativas para HIV, sífilis e hepatite B (recebeu 3 doses da vacina para hepatite B), e apresentava sorologia positiva para hepatite A. A genotipagem do vírus da hepatite C revelou genótipo 3 e biópsia hepática percutânea em novembro/2012 evidenciou Classificação de Metavir A2F2 (Figuras 1 e 2). Paciente inicialmente foi tratado em novembro de 2013 com interferon peguilado e ribavirina por 24 semanas (recidiva viral), em maio de 2016 com sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina por 12 semanas (não respondedor) e em fevereiro de 2020 retratamento com sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir e ribavirina por 12 semanas, obtendo PCR-RNA-HCV de 12 semanas pós término de tratamento indetectável (RVS). Durante seguimento, não houve controle do peso corporal, manteve-se com IMC 36 kg/m<sup>2</sup> e evoluiu com resistência insulínica, posteriormente com diabetes melitus tipo 2, hiperuricemia e esteatose hepática leve, detectada por ultrassom de abdome. Atualmente paciente mantém em seguimento com hepatologista, devido possuir fibrose hepática moderada, e doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (MAFLD), apesar da cura virológica da hepatite C. No ambulatório do CRE de RP foi solicitado investigação da esposa, sendo detectada hepatite C. Na avaliação foi detectado genótipo 3a, biópsia hepática (abril/2013, Metavir A1F1), elastografia hepática transitória Fibroscan<sup>R</sup>, probe M (dezembro/2015, mediana da elasticidade hepática: 6,1 kPa, IQR/mediana 15%, taxa de sucesso 100% e CAP 158 dB/m). Paciente realizou tratamento em setembro/2013 com interferon peguilado e ribavirina por 24 semanas (não respondedor) e retratamento em outubro/2016 com sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina por 12 sem, obtendo RVS. Devido paciente com cura virológica, fibrose leve, sem comorbidades, recebeu alta do serviço em setembro/2018.

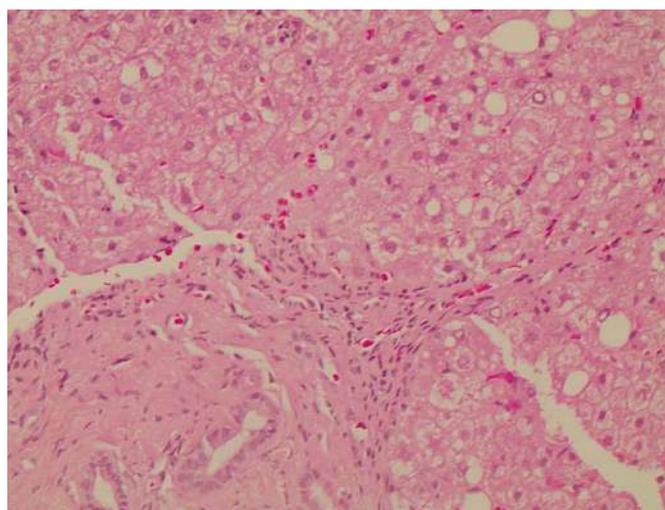
#### Referências:

1. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, 2019. Avaliado: [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br), acesso em 15/08/2021.

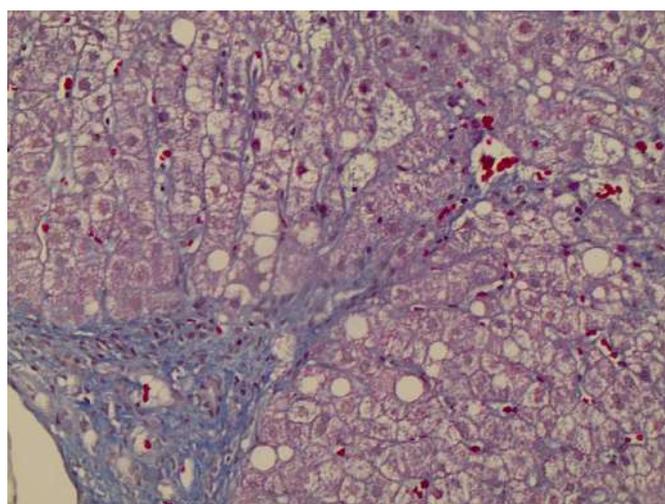
**Tabela 1: Exames laboratoriais, pré-tratamento da hepatite C crônica**

Exames	04/05/ 2012
HB (g/dl)	15,7
Leucócitos / Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	8.570 / 233.000
Albumina (g/dl)	4,51
INR	0,91
BT / BD (mg/dl)	0,81 / 0,25

AST / ALT (U/L)	44 / 32 (nl)
GamaGT/ Fosfatase alcalina (U/L)	58/42 (nl)
Ferritina (ng/ml), saturação de transferrina	657 / 40%
Glicemia (mg/dl) / GTT 2h	102 / 135
Colesterol total / Triglicerídeos (mg/dl)	149 / 96
HDL / LDL (mg/dl)	45 / 85
Creatinina/ uréia (mg/dl)	0,9 / 25
TSH (MUI/mL)	4,19



**Figura 1:**  
HE 40X: Infiltrado  
inflamatório linfocitário  
portal moderado.



**Figura 2:**  
Tricrômico de Masson  
40X: Fibrose portal  
com formação de raros  
septos.

# TRATAMENTO DA HEPATITE C: GENÓTIPO 3

**Rodrigo Sebba**

## **Resumo**

- A hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) tem uma prevalência estimada em torno de 1,6% da população mundial, sendo de cerca de 0,7% no Brasil, e a maioria desses pacientes não estão ainda diagnosticados ou tratados.
- Os genótipos do HCV têm distribuição diferente, no Brasil notamos o predomínio do genótipo 1.
- O genótipo 3 apresenta evidências de evolução mais rápida para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC).
- Atualmente, com os tratamentos disponíveis, temos elevadas taxas de resposta virológica sustentada (RVS), independentemente do genótipo.

A hepatite C tem prevalência estimada no mundo de cerca de 1,6%, e 0,7% no Brasil, sendo a principal causa de óbitos dentre as hepatites virais. De acordo com dados estimados, temos ainda um grande número de portadores não diagnosticados no Brasil, que precisam ser tratados antes de desenvolverem doença hepática avançada.

O genótipo 1 predomina no Brasil e em vários outros países, entretanto o genótipo 3 se mostra em alguns estudos com maior potencial de desenvolvimento de cirrose e CHC, complicações que podem ser evitadas com o tratamento adequado e consequente cura virológica (RVS).

Na época em que se tratava a hepatite C com esquemas contendo Interferon, o genótipo 3 era considerado como o que apresentava melhores taxas de resposta, se beneficiando muitas vezes de tempos mais reduzidos de tratamento. Entretanto, com a chegada dos primeiros antivirais orais (Boceprevir e Telaprevir) em 2011, o genótipo 3 acabou se tornando mais difícil, pois tais medicamentos eram específicos para genótipo 1. Posteriormente, com a introdução dos novos antivirais de ação direta (DAAs) baseados no uso do Sofosbuvir em combinações com outras substâncias, inicialmente se recomendou esquemas mais simples para os pacientes com genótipo 3, como a associação apenas de Sofosbuvir com Ribavirina, fato que logo se mostrou ineficaz, e a partir de então passou-se a recomendar os esquemas terapêuticos mais eficazes para todos os pacientes, independentemente do genótipo.

De acordo com o último Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicado no

Brasil, em 2019, se estabeleceram critérios para tratamento universal dos portadores crônicos do HCV, independente do grau de fibrose, e esquemas terapêuticos foram sugeridos para genótipo 1 ou não 1, incluindo nesses últimos o genótipo 3. Para tal tratamento foi disponibilizado o tratamento com a associação de dois DAAs, o Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL), administrado diariamente durante 12 semanas para pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A). Para pacientes com cirrose descompensada (Child-Pugh B ou C), se estabeleceu o tratamento por 12 semanas associado à Ribavirina, ou durante 24 semanas da combinação SOF/VEL isoladamente. Estudos de registro dos medicamentos, assim como estudos de vida real, comprovaram a elevada eficácia em termos de se alcançar RVS, chegando a níveis acima de 95% nos pacientes infectados pelo genótipo 3, com ou sem cirrose. O PCDT definiu ainda que o esquema com SOF/VEL não deve ser recomendado para pacientes com função renal comprometida, caracterizada por clearance de creatinina inferior a 30 ml/minuto, e que tais pacientes devem ser tratados com a combinação Glecaprevir/Pibrentasvir (GP), com duração variando entre 12 e 16 semanas, a depender do grau de comprometimento hepático; entretanto, vale ressaltar que tal combinação é contra indicada para pacientes com cirrose avançada (Child-Pugh C), pelo fato de conter um inibidor de protease, que não deve ser utilizado em tais pacientes.

Por fim, devemos sempre nos lembrar que a RVS promove uma melhor qualidade de vida aos pacientes, além de índices significativamente menores de descompensação e CHC nos pacientes com cirrose, e menores taxas de mortalidade e transplante hepático em todos os pacientes tratados. Para tanto, precisamos diagnosticar e tratar em tempo relativamente curto os pacientes portadores assintomáticos do HCV, para que seja possível alcançarmos a meta de eliminação das hepatites virais até o ano de 2030, estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

### REFERÊNCIAS

1. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. *The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. New England J Med* 1999; 341:556-62.
2. Backus LI, Belperio P, Shahoumian T, Loomis T, Mole L. *Real-world effectiveness and predictors of sustained virological response with all oral therapy in 21,242 hepatitis C genotype-1 patients. Antivir Ther* 2017; 22: 481-493.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim epidemiológico v. 50, n. 17, 2019.*
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília, Ministério da Saúde, 2019.*
5. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, Pereira LM, Coelho HS, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CM, Bernardini AP. *Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. Braz J Med Res* 2005; 38: 41-49.
6. Ferret M, Pineda J, Panero J, Rodriguez M, Morillas R, Esteban R, et al. *Safety and efficacy of SOF/VEL with and without ribavirin in genotype-3 HCV infected patients with cirrhosis. ILC 2018; Abstract #PS-035.*

7. Foster G, Afdhal N, Roberts S, Brau N, Gane E, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman M, Cooper C, Towner W, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *New Engl J Med* 2015; 373: 2608-2617.

8. Mangia A, Piazzolla V, Losappio R, Mazzola M et al. High SVR rates in patients with and without cirrhosis treated in real life with SOF/VEL combination for 12 weeks without ribavirin. *ILC 2018; Abstract #THU-323*.

9. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. PEG-Interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.

10. Nkontchou G, Ziol M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat* 2011; 18: 516-522.



EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO  
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

# HEPATITE C

MODERAÇÃO: GIOVANNI FARIA



# CUIDADOS COM O PACIENTE CIRRÓTICO

*Edison Roberto Parise*

## **Key concepts**

- *Diagnóstico de cirrose hepática por testes não invasivos acelera tratamento e erradicação da hepatite C mas tem baixo valor diagnóstico (50%-60%).*
- *Cirróticos com depuração de creatinina <30ml/min não devem utilizar medicamentos com sofosbuvir e cirróticos descompensados não devem receber inibidores de protease. Avaliar sempre o risco de interações medicamentosas*
- *Cirróticos com MELD <20 devem ser tratados com terapêutica antiviral, enquanto aqueles com maior pontuação devem ser avaliados individualmente pelo risco de não completar o tratamento ou MELD purgatório*
- *Pacientes com CHC ativo podem ter menor taxa de RVS e o tratamento viral pós tratamento do CHC precoce melhora morbi-mortalidade mas não impede a recidiva do tumor.*
- *Gravidez, co-infecção pelo vírus B e HIV e manifestações extra-hepáticas devem ser investigadas e tratadas de acordo com cada caso.*

Visando agilizar o tratamento e a política de eliminação da infecção pelo vírus C, há tendência à simplificação no diagnóstico de cirrose, aceitando para esse fim valores de FIB-4 > 3,25 ou APRI > 2,0 ou ainda FibroScan > 12,5 kPa. Entretanto é preciso reconhecer que apesar de elevado VP negativo (~90%) apenas 50% e 60% dos casos diagnosticados serão realmente cirróticos.

Os tratamentos pangenotípicos mais utilizados em nosso meio são glecaprevir/ paritasprevir, que (segundo o PCDT brasileiro) deve ser usado por 12 semanas em cirróticos Child A e 8 semanas em não cirróticos e o Sofosbuvir/Velpastavir por 12 semanas independente da presença ou não de cirrose. Em geral, portadores de cirrose genótipo 3 tendem a apresentar RVS menor em virtude de mutação AK30 do NS5A. Pelo baixo impacto e baixa prevalência dessa mutação, o FADA tem recomendado GLECA/PARI por 8 semanas também em portadores de cirrose Child A.

Inibidores de polimerase (a base de Sofosbuvir) devem ser evitados se a depuração de creatinina <30ml/min, pelo risco de anemia, efeitos adversos graves e piora ainda maior da função renal. Já pacientes com descompensação hepática não devem receber inibidores de protease também em decorrência de efeitos adversos. Além disso, segundo nosso PCDT, estes pacientes

se beneficiariam com curso mais longo de tratamento (24 semanas).

A pontuação do MELD<20 tem sido utilizada para indicar o tratamento antiviral, em cirróticos descompensados, enquanto aqueles com maior pontuação, deveriam aguardar o transplante para serem tratados. Pacientes com MELD avançado apresentam maior risco de falha terapêutica e, naqueles com RVS pode haver melhora da função hepática que os retire das primeiras posições da lista, mas não o suficiente para evitar o Tx. (MELD purgatório)

Hepatotoxicidade pelo uso de DAAS é rara e se deve à não observância das restrições ao seu uso como citado anteriormente. Deve ser avaliada a interação dos DAAs com medicamentos de uso habitual dos pacientes. Em estudo de vida real mais de 40% dos casos apresentavam risco de interação medicamentosa e, 9% dos pacientes apresentavam associação com contra-indicação absoluta.

Estudo avaliando o tratamento na vigência de carcinoma hepatocelular (CHC), mostrou menor taxa de RVS nestes pacientes com DAAs de 2ª geração, quando comparados aos pacientes sem carcinoma. Outro estudo, em pacientes com HCV, tratados anteriormente de CHC precoce (ressecção/radioablação) mostrou que a despeito de menores índices de descompensação hepática e óbito nos pacientes com RVS, não houve diferença na taxa de recidiva do tumor de acordo com a resposta virológica obtida. Com as novas terapêuticas para CHC, teremos de discutir qual o menor manejo do paciente cirrótico HCV+ com indicação para imunoterapia.

Pacientes com co-infecção pelo vírus B, especialmente aqueles com HBsAg positivos e HBV-DNA detectável podem apresentar reativação do HBV em 24% dos casos e risco de hepatite associada em torno de 10% dos casos. O tratamento concomitante da hepatite B ou monitorar a carga viral para tomar essa decisão são as condutas mais adotadas.

Pacientes cirróticas a despeito da baixa fertilidade podem engravidar e, nesses casos, devem ser consideradas como gestação de alto risco. O tratamento deve ser postergado para depois do puerpério, sempre que possível.

Finalmente, a crioglobulinemia apresenta maior prevalência em cirróticos e idosos, por isso deve ser investigada em todo paciente cirrótico com alteração função renal, polineuropatia, artralgias e purpura.

### **Bibliografia**

*Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, Petta S, et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients..J Hepatol. 2019; 71: 265-273*

*Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, et al, Diagnostic accuracy of Fibroscan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (FIBROSTIC study). J Hepatol. 2010; 53: 1013-21.*

*FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavyret, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease FDA Drug Safety Podcasts 09/11/2019*

Mangia A, Milligan S, Khalili M, Fagiuoli S, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int.* 2020;40:1841-52.

Mangia A, Scaglione F, Toniutto P, Pirisi M, et al. Drug-Drug interaction in Italian patients with chronic hepatitis C treated with pangenotypic direct acting agents: Insights from a real-world study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18:7144

Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 172-180

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.* 2016; 15: 326-32.

Parise ER, de Oliveira AC, Ferraz ML, Pereira AB, Leite KR. Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C: clinical aspects and response to treatment with interferon alpha and ribavirin. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2007; 49: 67-72.

Peribañez-Gonzalez M, Cheinquer H, Rodrigues L, Lima MP, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naïve adults with chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 in Brazil. *Ann Hepatol.* 2021; 20:100257.

Prenner SB, VanWagner LB, Flamm SL, Salem R, et al. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2017; 66: 1173-1181

Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, et al, HCV-TARGET. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function Varun Saxena et al. *Liver Int.* 2016; 36<sup>(6)</sup>: 807-816

# COINFECÇÃO HIV - HCV

**Paulo Roberto Abrão Ferreira**

Professor Adjunto da Disciplina de Infectologia  
Escola Paulista de Medicina - Unifesp

## Caso Clínico

- 29 anos, enfermeiro, HSH, relação estável (aberta), 20 parcerias em 6 meses, usa cocaína, vodca 1 a 2 L/final de semana, *club drugs*, preservativos menos da metade das vezes. Vem com a parceria para buscar PrEP.
- Anti-HIV NR, Sífilis NR, anti-HBs R, anti-HCV NR, anti HAV total R
- Iniciada a PrEP
- Terceira visita ALT 350 UI/mL e anti-HCV NR
- HCV RNA 6,7 log10 e GT 1a
- RVS

## Oportunidades de Microeliminação

Usuários de drogas

Hemodiálise

Pessoas vivendo com HIV/aids

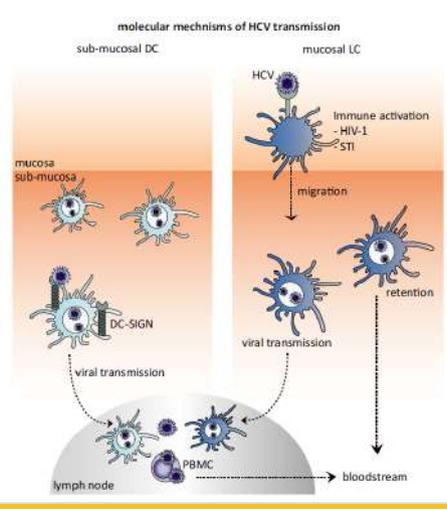
**Pessoas vulneráveis às IST**

## Transmissão Sexual do HCV em PVHA

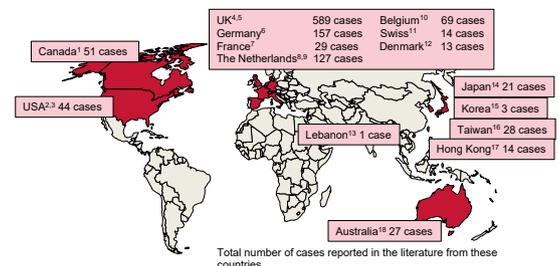
- HCV RNA no plasma é mais elevado em pessoas vivendo com HCV-HIV
- HCV RNA é mais frequente, no sêmen, em HCV-HIV (37,8% vs 18,4%)
- Perda da barreira mucosa ano-retal de proteção em PVHA
- IST com inflamação e ulcerações
- I=I e aumento do “serosorting”, recentemente (15,3% 1993 e 38,8% 2001)

Page EE and Nelson M. Clinical Medicine 2016 Vol 16, No 2: 189–192

Nijmeyer BM et al. Journal of the International AIDS Society 2019, 22(56):e25348  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25348> | <https://doi.org/10.1002/jia2.25348>

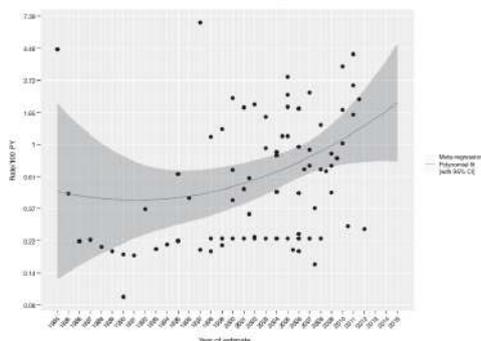


## INFECÇÃO AGUDA por HCV: Relatos em HSHs HIV+ ao redor do mundo



1. Burchell AN, et al. Can J Infect Dis Med Microbiol 2015;26:17-22; 2. Luetkemeyer A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41:31-6; 3. Cox A, et al. Gastroenterology 2009;136:26-31; 4. Giraudon I, et al. Sex Transm Infect 2008;84:111-6; 5. Raff M, et al. Euro Surveill 2008;13:1-3; 6. Vogel M, et al. Clin Infect Dis 2009;49:317-8; 7. Gambodi L, et al. Euro Surveill 2005;10:115-7; 8. Urbanius A, et al. AIDS 2009;23:F1-F7; 9. Arenas JE, et al. Neth J Med 2011;69:43-9; 10. Botteau E, et al. Euro Surveill 2010;15:1-8; 11. Rauch A, et al. Clin Infect Dis 2005;41:395-402; 12. Barford TS, et al. Scand J Infect Dis. 2014;42:145-8; 13. Dornne-Osom J, et al. Lancet Infect Dis 2008;8:775-80; 14. Nishijima T, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2014;65:213-7; 15. Lee S, et al. Korean J Intern Med 2016; doi: 10.3904/kjim.2015.353; 16. Sun YH, et al. J Clin Microbiol 2012;50:781-7; 17. Lin AWC, et al. J Int AIDS Soc 2014;17:19662; 18. Mathews GV, et al. Clin Infect Dis 2009;48:650-8

## Incidência de HCV Sexualmente Transmitida em HSH com HIV-aids: Revisão Sistemática e Metanálise



- A soroconversão do HCV aumentou de 1991: 0.42/100 paciente-anos para 2010: 1.09/100 paciente-anos e 2012: 1.34/100 pessoas-anos
- As infecções foram atribuídas a comportamento de alto risco, incluindo sexo traumático e sexo com uso de metanfetaminas

Hagan et al. AIDS 2015

### Importante associação entre infecção pelo HCV Genótipo 4 em Pessoas Vivendo com HIV, no Brasil

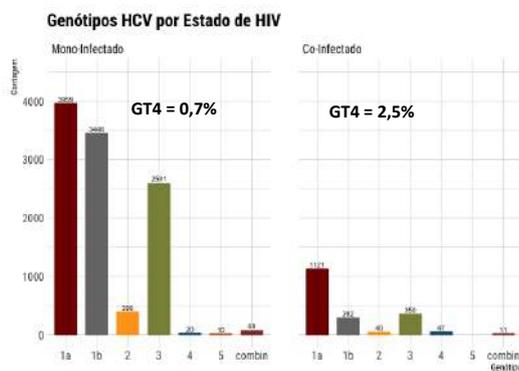
Lilian Rachel Nogueira Avilla<sup>1</sup>; Simone de Barros Tenore<sup>1,2</sup>; Fabio Nascimento Nogueira<sup>2</sup>; Paulo Abrão Ferreira<sup>1,2</sup>.

1. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil;
2. CRT DST AIDS de São Paulo, SP - Brasil;

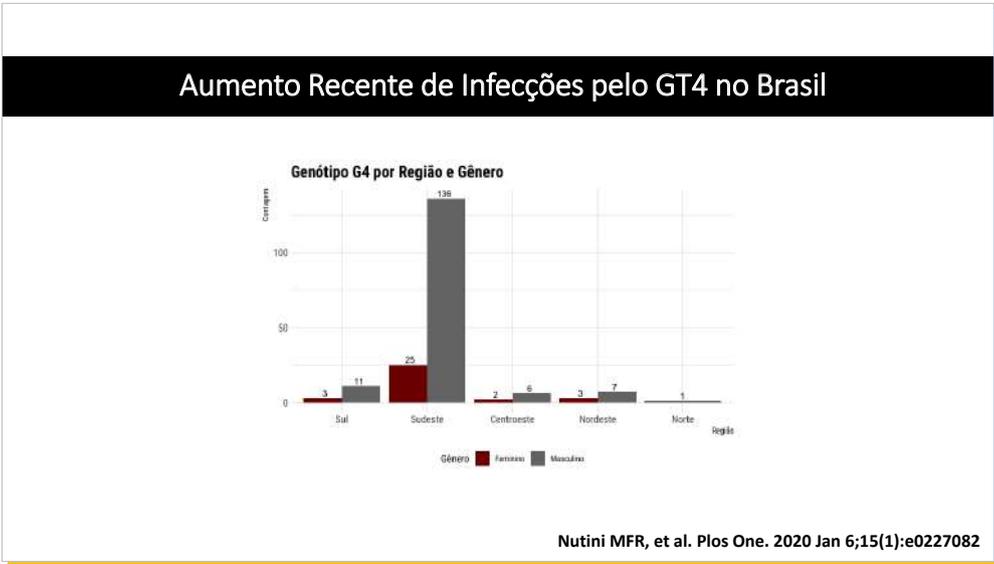
- Em **monoinfectados HCV, de 0,2% (2/959).**
- A prevalência de GT4 em coinfectados **HIV-HCV foi de 4,7% (11/234).**
- Observou-se forte associação entre infecção pelo HCV GT4 e infecção pelo HIV (**OR 21,3; IC 95% 4,65-98,17; p<0,001**).

Pôster apresentado no Congresso Brasileiro de Infectologia, 13-09-2017, 10:30h-11:30h.

## Aumento Recente de Infecções pelo GT4 no Brasil



Nutini MFR, et al. Plos One. 2020 Jan 6;15(1):e0227082

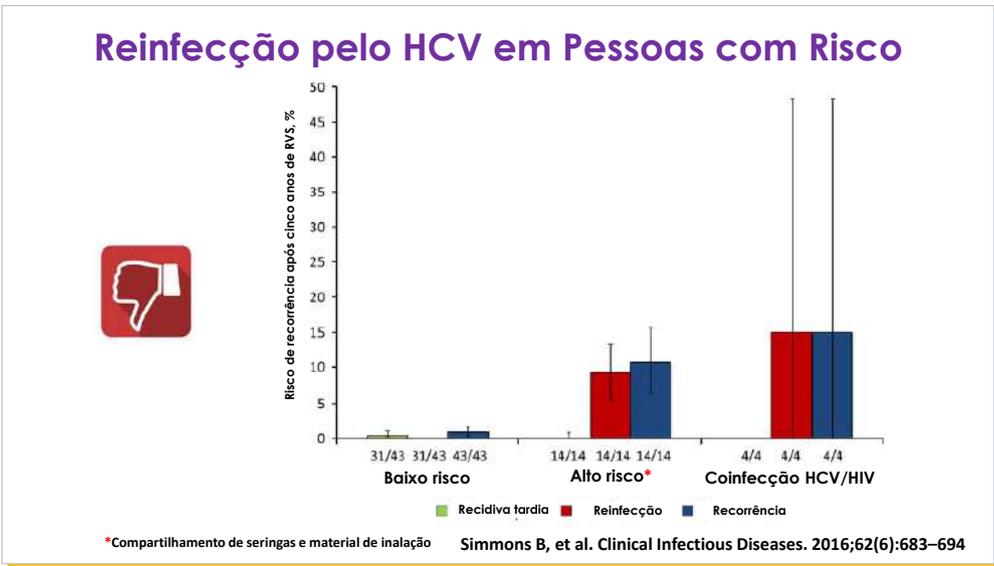


## Hepatite C Pode ser Curada Resposta Viroológica Sustentada

**RVS = HCV RNA indetectável 12 semanas após o fim do medicamento**

Infecção aguda      Infecção crônica      RVS

Soriano V, et al. J Antimicrob Chemother. 2008; 62:1-4. Smith BD, et al. MMWR. 2012; 61(4): 1-32. Metzner KJ. Future Virol. 2006; 1(3): 377-391.

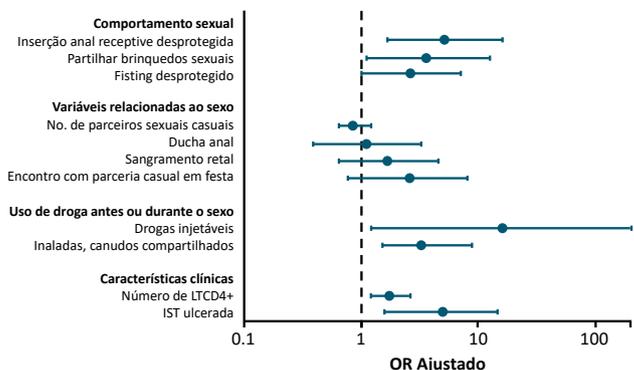


Martin TCS et al. Infect Dis Clin N Am 32 (2018) 395–405

**Table 1**  
HCV reinfection incidence among HIV and MSM in Europe

Center	Incidence Reinfections/100 Person-Years (95% CI)	No. of Reinfections	Person-Years of Follow-up
Dusseldorf (n = 59)	8.1 (4.6–14.3)	12	148
Hamburg (n = 73)	5.0 (2.9–8.7)	13	258
Berlin (n = 95)	8.2 (5.6–12.1)	26	316
Bonn (n = 11)	4.8 (0.7–33.7)	1	21
London – Chelwest (n = 190)	7.0 (5.3–9.1)	52	746
London – Royal Free (n = 69)	5.7 (3.7–8.7)	21	369
Paris (n = 27)	21.8 (11.3–41.8)	9	41
Vienna (n = 28)	16.8 (8.7–32.3)	9	54

**MOSAIC: Comportamento Sexual de Risco em HSH vivendo com HIV Associados com Infecção pelo HCV**



Vanhommerig. Open Forum Infect Dis. 2015;2:ofv115. Prins. Global Hepatitis Summit 2018.

**Hepatite C e Chemsex**

© 2018 British HIV Association ORIGINAL RESEARCH DOI: 10.1111/hiv.12629 HIV Medicine 12018

**Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics**

**Table 1** HIV, acute hepatitis C and new sexually transmitted infection (STI) diagnoses by chemsex participation

STI	No chemsex [% (n)]	Chemsex [% (n)]	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI)*	P-value
HIV diagnosis <sup>1</sup>	1.8 (21/1202)	8.6 (16/187)	5.26 (2.69–10.28)	5.06 (2.56–10.02)	< 0.001
Acute bacterial STI <sup>2</sup>	24.0 (347/1448)	57.0 (163/286)	4.20 (3.23–5.47)	3.94 (3.01–5.17)	< 0.001
Rectal STI	10.4 (150/1448)	36.4 (104/286)	4.94 (3.68–6.64)	4.45 (3.27–6.06)	< 0.001
<b>Hepatitis C</b>	<b>0.2 (3/1448)</b>	<b>2.8 (8/286)</b>	<b>13.86 (3.65–52.57)</b>	<b>9.16 (2.31–36.27)</b>	<b>0.002</b>
Any STI	39.9 (577/1448)	70.3 (201/286)	3.57 (2.71–4.70)	3.51 (2.65–4.65)	< 0.001

## Metanálise de Incidência de HCV em HSH

### ▪ HSH sem HIV

- Sem PrEP **0•12** por 1000 pessoas-ano (95% IC 0•00-0•72)
- Com PrEP **14•80** por 1000 pessoas-ano (95% IC 9•65-20•95)

### ▪ HSH com HIV

- **8•46** por 1000 pessoas-ano (95% IC 6•78-10•32).

Jin F, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;6(1):39-56.

## Estratégias de Vigilância do HCV em PVHIV

- Vigilância anual? Semestral? Trimestral? para anti-HCV em todos pacientes
- Anti-HCV como exame de rotina basal e depois anualmente nos susceptíveis (janela imunológica de até 10 semanas!). Se suspeita de caso agudo => HCVRNA
- Rastreamento de reinfeção direcionado (HCV RNA):
  - Pacientes com elevação de transaminases
  - Pacientes com evidências de comportamento de risco (ISTs, uso de drogas injetáveis, “chemsex”...)

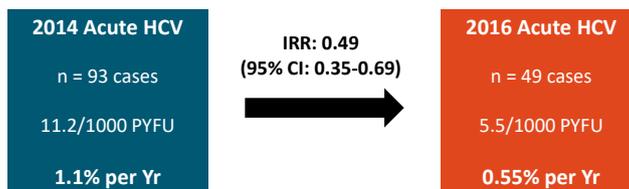
<http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

## Hepatite C Aguda – Tratar Imediatamente ou Aguardar?

- Depende do risco de transmissão para outras pessoas
- Medicação prontamente disponível no SUS (componente estratégico)
- Demora do resultado de CV e genótipo do HCV
- Perda de seguimento
- Aconselhamento do uso de comunicar contactantes e usar preservativos até a cura. Rever o comportamento de vulnerabilidade

## Tratamento como Prevenção contra a Hepatite C na Holanda

- Universal DAA access began November 2015; by February 2017, **83% (844 of 1022) all HCV/HIV-coinfected MSM had SVR**, 6% awaiting DAA treatment results
- Prevention effect: **50% decrease in acute HCV incidence from 2014 to 2016**



- During same period, significant increase in positive test rates at sexual health clinics for syphilis (+2.2%) and gonorrhea (+2.8%) – thus, acute HCV decrease not likely to reflect decrease in risk behavior

Boerekamp. Clin Infect Dis. 2018;66:1352. Boerekamp. Clin Infect Dis. 2018;66:1360.

## Conclusões

- Rastrear mais, com frequência conforme o risco do indivíduo
- Comunicar parcerias
- Tratar se demora, se maior risco de transmissão
- Abordar as mudanças comportamentais (ChemSex)
- Compensação de risco na PrEP
- Explicar sobre reinfecção
- Vacinas no futuro...
- ISTs não são doenças benignas!

Muito Obrigado!

paulo.abrao.ferreira@gmail.com

**VEM AÍ...**

---

**XXVII CONGRESSO BRASILEIRO  
DE HEPATOLOGIA**

---

**SÃO PAULO - 2023**

