



# **I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C**

**2008**

**O I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C** é uma publicação médica científica da Sociedade Brasileira de Infectologia, produzida pela Office Editora e Publicidade Ltda, com o apoio da Schering-Plough e distribuída exclusivamente à classe médica. *Diretor Responsável:* Nelson dos Santos Jr. – *Diretor de Arte:* Roberto E. A. Issa – *Diretora Financeira:* Waléria Barnabá – *Publicidade:* Adriana Pimentel Cruz e Rodolfo B. Faustino – *Jornalista Responsável:* Cynthia de Oliveira Araujo (MTb 23.684) – *Redação:* Flávia Lo Bello, Luciana Rodriguez e Vivian Ortiz – *Gerente de Produção Gráfica:* Nell Santoro – *Produção Gráfica:* Roberto Barnabá – Office Editora e Publicidade Ltda. – Rua General Eloy Alfaro, 239 – Chácara Inglesa – CEP 04139-060 – São Paulo – SP – Brasil – Tels.: (11) 5594-5455/5594-1770 / 5078-6815/5587-5300 – Fax (11) 2275-6813 - e-mail: redacao.office@uol.com.br. *Coordenação Editorial pela SBI:* Fernando Fulanetti. É proibida a reprodução total ou parcial dos artigos sem a autorização dos autores e da SBI. **Os conceitos aqui emitidos são de responsabilidade dos autores e não refletem necessariamente a opinião da Schering-Plough.**

# I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C



## Sociedade Brasileira de Infectologia

### **Presidente**

Juvencio José Duailibe Furtado

### **Vice-presidente**

Marcelo Simão Ferreira

### **1º Secretário**

Mauro José Costa Salles

### **2º Secretária**

Beatriz Grinsztejn

### **1º Tesoureiro**

Francisco Bonasser Filho

### **2º Tesoureiro**

Carlos Roberto Brites

### **Coordenador Científico**

João Silva de Mendonça

### **Coordenador de Informática**

Hamilton Antônio Bonilha  
de Moraes

### **Coordenadora de Divulgação**

Thaís Guimarães

[www.infectologia.org.br](http://www.infectologia.org.br)

**2008**

# Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C

Grupo de Consenso VHC.



**A** cada ano, a cada momento, as notícias originadas de estudos clínicos e da pesquisa básica nos fornecem uma enorme quantidade de informação nova no campo da hepatite viral. O Comitê Científico de Hepatites Virais da Sociedade Brasileira de Infectologia vem trabalhando para padronizar as principais questões práticas no tratamento diário de pacientes infectados com VHB ou VHC. Foi nossa decisão abordar um dos vírus, VHB (e delta) e VHC, em anos alternados, publicando nosso “Consenso” sobre controle clínico. No ano passado publicamos o primeiro Consenso em VHB (BJID, 2007 (11):2-6) e, neste ano, acabamos de finalizar nosso Consenso em VHC, basicamente como uma atualização do Consenso de 2002 e 2004 da Sociedade Paulista de Infectologia - SPI.

O Comitê dividiu os principais tópicos entre seus membros que, a seguir, os revisaram, redigindo um Suplemento de Condutas publicado juntamente com o BJID, 2007 (11) Supl. 1) no qual os destaques e uma revisão mais profunda foram elaborados e documentados (aconselhamos o leitor a ler também o Suplemento de Condutas). Em seguida, fizemos uma reunião de consenso em Mogi das Cruzes, na qual as questões mais importantes foram discutidas de forma muito prática e direta, desde políticas públicas até os aspectos terapêuticos mais complexos. Os resultados são resumidos na forma de pergunta/tópico-resposta/declaração no BJID (2007 (11): 446-450). A principal mensagem de nossa declaração foi a coragem de agir em favor da vida. Muitos de nós têm

adotado algumas práticas baseadas em conhecimento muito recente, apesar da inexistência de políticas formais e oficiais que as suportem. Muitos de nós têm aguardado novos compostos. E, nesse meio-tempo, muitos pacientes estão morrendo em conseqüência de doenças hepáticas crônicas. Infelizmente, as notícias do campo de batalha não são muito boas. Os novos compostos são muito decepcionantes (com baixa potência, desenvolvimento de resistência, não podem ser usados sem interferon e apresentam vários efeitos colaterais sérios) e as novas políticas são muito difíceis de empregar na prática diária. No entanto, o uso de interferon peguilado e ribavirina de maneira otimizada, a luta pela adesão ao tratamento e outras maneiras de tratar e monitorar a progressão da doença hepática são reais e devem ser colocados em prática. É muito importante destacar que a baixa dose de manutenção do interferon peguilado parece ser muito promissora e a exposição ao interferon alfa salvou vidas. É por esta razão que optamos por declarar que o que pensamos já é o padrão de cuidados e o padrão ouro para lidar com este vírus de difícil tratamento e com as complicações crônicas da infecção pelo VHC. Nossa posição será reavaliada nos próximos dois anos, mas até lá podemos estar confiantes de que nossa orientação é de grande valia para os leitores. Finalmente, gostaríamos de agradecer os subsídios educacionais oferecidos à SBI pela Roche e pela Schering-Plough e destacar que não houve nenhuma interferência dessas companhias nas decisões de nosso grupo de consenso.

## COMITÊ CIENTÍFICO DE HEPATITES VIRAIS DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA

### Blue Tree Park

Mogi das Cruzes - SP, 25 e 26 de agosto de 2007.

Evaldo Stanislau Affonso de Araújo  
João Silva de Mendonça  
Antonio Alci Barone  
Fernando Lopes Gonçalves Júnior  
Marcelo Simão Ferreira\*  
Roberto Focaccia  
Jean-Michel Pawlotsky\*\*

## GRUPO DE CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA

Ana Tereza Rodrigues Viso  
Aline Gonzalez Viganí  
André Cosme de Oliveira  
Carlos Eduardo de Melo  
Carlos Brites Alves  
Décio Diamant  
Edson Abdala  
Edgard De Bortholi  
Eduardo Sellan Lopes Gonçalves  
Evandro Sobroza de Mello  
Fátima Mitiko Tengan  
Heloísa Pedrosa Mitre\*  
Kleber Dias do Prado  
Neiva Sellan Lopes Gonçalves  
Norma de Paula Cavalheiro  
Rinaldo Focaccia Siciliano  
Rodrigo Nogueira Angerami\*  
Umbeliana Barbosa de Oliveira  
Venâncio Avancini Ferreira Alves\*

\* *Membros que não participaram da Reunião de Consenso ocorrida no Hotel Blue Tree Park, em Mogi das Cruzes, SP, entre os dias 25 e 26 de agosto de 2007.*

\*\* *Convidado especial.*

# I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C

## TOMADA DE DECISÃO COM IMPACTOS SOCIAIS E COLETIVOS

### Triagem sorológica para o VHC: quando e como? “Campanhas” de diagnose? Grupos mais vulneráveis?

Recomenda-se que as “Campanhas” de detecção sejam realizadas para grupos de maior vulnerabilidade\*, determinadas categorias profissionais (profissionais da saúde, profissionais que trabalham em contato com sangue), pessoas institucionalizadas (presidiários, menores infratores, etc.) e familiares de portadores de hepatite C, além de infectados pelo HIV. Ressalta-se que sejam acompanhadas da orientação clara de que o diagnóstico de triagem deve ser confirmado por método de maior sensibilidade e especificidade, bem como que o diagnóstico confirmado não necessariamente implicará tratamento da infecção. A idade é um fator a ser considerado, pois ao longo da vida as pessoas com mais idade estiveram mais expostas ao risco de contágio.

\* antecedente de transfusão de hemoderivados, antecedente de cirurgias de grande porte, exposição parenteral não segura (injeções não descartáveis, uso de substâncias injetáveis lícitas ou ilícitas com compartilhamento de utensílios, realização de procedimentos terapêuticos, diagnósticos e estéticos sem material descartável ou adequadamente esterilizado - p. ex.: tatuagem, acupuntura, piercing, manicures, tratamento dentário, etc.) e uso de drogas inaladas compartilhando utensílios.

### O profissional de saúde infectado: há alguma restrição para sua atuação?

A priori não se restringe a atuação de profissionais de saúde portadores de hepatite C. Entretanto, recomenda-se rigor extremo nas medidas de aplicação e educação relacionadas às normas de biossegurança e ressalta-se que os dados ainda são insuficientes para uma recomendação definitiva.

### Hepatite C é DST?

Embora a hepatite C não seja conceitualmente uma DST, a transmissão sexual é possível, de baixa frequência, e incrementada pela presença de lesões genitais, práticas sexuais de risco ou infecção pelo HIV. Nessas situações, o uso do preservativo é recomendado. Casais heterossexuais monogâmicos e sorologicamente discordantes podem utilizar o preservativo por decisão própria após serem adequadamente orientados. Alerta-se para o risco de transmissão intradomiciliar pelo compartilhamento de utensílios com a presença de sangue.

### Hepatite C no ciclo gravídico-puerperal: engravidar ou não? Cesárea ou vaginal? Amamentar?

Não se contra-indica a gestação para as mulhe-

res em idade fértil portadoras de infecção pelo VHC, respeitando-se as contra-indicações relacionadas ao período de terapia. Em relação ao parto, deve ser de indicação obstétrica. Ressalta-se, porém, que a carga viral elevada do VHC pode ser um fator relevante nessa decisão, mas não temos como apontar uma conduta definitiva no momento. A amamentação é permitida, ressaltando que o mamilo deve ser cuidadosamente preparado e não utilizado na presença de fissuras e sangramentos. A gestante com infecção pelo HIV constitui uma exceção, com nítido incremento no risco de transmissão perinatal do VHC.

### Prevenção

- *Transmissão inaparente do VHC na sociedade e no ambiente da saúde: o que recomendar para as Vigilâncias Sanitárias?*

Recomenda-se rigor extremo na fiscalização dos estabelecimentos de saúde e estética, bem como educação continuada aos profissionais que atuam nessa área. Também ressalta-se a necessidade de educação continuada aos profissionais da rede de assistência em todos os níveis em que os pacientes sejam atendidos - da atenção básica até a alta complexidade.

- *Vacinas: quais e quando?*

Enfatiza-se a necessidade de vacinar os portadores de hepatite C suscetíveis, contra hepatite B e hepatite A. Ressalta-se a necessidade de facilitar a disponibilização da vacina contra hepatite A na rede pública.

## O LABORATÓRIO NA ERA DA TERAPIA INDIVIDUALIZADA

### Quantificação para todos os genótipos?

Sim, recomenda-se que todos os pacientes tenham ao menos uma quantificação de sua carga viral.

### Que método usar para quantificar?

Recomenda-se que o método utilizado seja reprodutível, sensível e com ampla linearidade.

### “Momentos de decisão”: basal (uma medida e quando? Várias medidas?), Semanas 4, 12, 24, RFT, RVS... Que mais?

A carga viral basal deve ser realizada em um período próximo em relação ao início da terapia. Pode ser única desde que realizada em condições técnicas ideais. Na semana 4, a detecção será qualitativa para definir a presença de Resposta Viroológica Rápida (não detecção do RNA viral). Na semana 12, quantitativa, adotando-se os critérios de Resposta Viroológica Precoce Ausente (ausência de queda maior que 2 log), Resposta Viroológica Precoce Parcial (queda maior ou igual a 2 log) e Resposta Viroológica Precoce Completa (não detecção de carga viral). Na semana 24 a detecção será qualitativa e se houver detecção, a terapia instituída com objetivos exclusivamente virológicos deverá ser interrompida. A pesquisa de Resposta ao Final da Terapia - ressaltando as diferenças na duração da mesma em diferentes genótipos e pacientes - e Resposta Viroológica Sustentada, deve ser realizada de forma qualitativa. No caso da RVS, 24 semanas após o término da terapia.

Ressalte-se que o monitoramento será desnecessário durante a terapia nos casos em que houve a RVR e se mantém adesão adequada à terapia.

### RVS na semana 12?

Não se considera que a aferição de RVS 12 semanas após o término da terapia seja uma medida útil ou válida no momento.

### Alterações metabólicas: HOMA e Testes de Tolerância Oral à Glicose (TTG) - quando solicitar, como interpretar

Vários estudos apontam para o papel da hepatite C como um fator implicado no desenvolvimento do diabetes tipo 2 em pacientes sob alto risco (sexo masculino, idade superior a 40 anos e sobrepeso). Em modelos experimentais, o vírus da hepatite C mostrou induzir resistência à insulina, incluindo a produção aumentada de TNF como um dos fatores contribuidores para esse fato.

Além disso, resistência à insulina está também associada ao desenvolvimento de esteatose e progressão da fibrose hepática, principalmente em pacientes infectados pelo genótipo 1. Desse modo, parece haver uma associação entre a resistência à insulina e as características associadas aos pacientes, com uma pior resposta ao tratamento do vírus da hepatite C: cirrose, obesidade e infecção concomitante pelo HIV (quando fazendo uso de drogas anti-retrovirais), entre outras.

Resumindo: o vírus da hepatite C promove resistência à insulina, que induz a esteatose, fibrose e resistência ao tratamento com interferon-alfa.

O modelo matemático denominado *Homeostasis Model for Assessment* [HOMA= (níveis plasmáticos de insulina de jejum x níveis plasmáticos de glicose de jejum)/22.5] tem demonstrado utilidade na avaliação da sensibilidade à insulina, embora não esteja completado padronizado para todas as situações clínicas, razão pela qual sua utilização não é rotineiramente indicada, apenas para as situações revisadas adiante (alterações metabólicas) e no *Proceedings*.

### Monitoramento não-invasivo da fibrose

- *Valor da simplicidade: plaquetopenia como marcador de cirrose hepática*

A plaquetopenia em um portador de hepatite C é um indicativo de fibrose hepática moderada a severa. A associação de outras provas bioquímicas eleva a sensibilidade desse diagnóstico de fibrose avançada (relação AST/ALT + plaquetas) - APRI.

- *Quando indicar?*

O monitoramento não-invasivo da fibrose hepática estará indicado nos casos de (i) contra-indicação ou dificuldade de acesso a biópsia hepática, (ii) monitoramento de fibrose hepática a fim de antecipar a realização de uma nova biópsia em pacientes de maior risco de progressão - imunodeprimidos - ou portadores de F1 e (iii) nos pacientes com cirrose hepática sob terapia para modulação da fibrose (manutenção de interferon).

- *Como aferir: painéis plasmáticos vs. Fibroscan*

A sensibilidade e o Valor Preditivo Positivo (VPP) são incrementados pela associação dos métodos.

### A biópsia hepática está morta. Viva a biópsia hepática!

- *Biópsia para todos os genótipos? E para todos os pacientes?*

Sim, salvo contra-indicações clínicas, a biópsia deve ser realizada para todos os pacientes com RNA do VHC detectado.

Uma questão central é a absoluta necessidade de uma boa representatividade do parênquima hepático, já que biópsias pouco adequadas freqüentemente produzem subestadiamento da doença. É altamente recomendado que seja feita uma biópsia por agulha (biópsias em cunha produzem amostras subcapsulares e que não se prestam ao estadiamento nem da fibrose nem da inflamação); agulhas que produzem biópsias muito finas limitam muito o estadiamento arquitetural e não devem ser utilizadas. Agulhas do tipo Trucut gauge 14 ou que produzam amostras de calibre equivalente são recomendadas, com pelo menos 1,5 cm de comprimento e/ou 10 espaços-porta representados. No caso da biópsia ser feita durante procedimento cirúrgico, ela deve ser feita logo no início da cirurgia, para evitar os artefatos produzidos no tecido hepático pela cirurgia.

O laudo da biópsia deve incluir um sistema de estadiamento e graduação (METAVIR ou SBP preferencialmente). Deve ser ressaltado, no entanto, que o padrão das alterações inflamatórias deve ser detalhadamente descrito (componentes portal, de interface e lobular), pois tem gradativamente assumido importância tanto na predição de evolução da doença quanto no diagnóstico diferencial com outras doenças. É papel central da biópsia, também, excluir a presença de outras doenças hepáticas - a esteatoepatite (alcoólica ou não-alcoólica), por exemplo, freqüentemente coexiste com a hepatite C, e sabidamente tem importante impacto na evolução da doença.

- *Valor dos métodos de imagem e plasmáticos na diagnose da fibrose hepática: quem precisa de endoscopia?*

Pacientes com evidências indiretas de hipertensão portal (sinais ultra-sonográficos, plaquetopenia) devem realizar previamente Endoscopia Digestiva Alta (EDA) para a detecção de varizes esofagianas que prescindiriam a biópsia hepática no diagnóstico de cirrose hepática.

### MANUSEIO CLÍNICO EM SITUAÇÕES LIMÍTROFES

#### Hipertensão portal na prática clínica: manuseio clínico de plaquetopenia pré-terapia

Não existem evidências conclusivas sobre o manejo da plaquetopenia pré-terapia; entretanto, algumas alternativas podem ser consideradas e estão revisadas no *Proceedings*.

#### Transplante hepático na prática clínica: limites do pós-transplante. Fibrogênese, terapia após o transplante, controle da rejeição e o doador vivo

A hepatopatia pelo VHC corresponde a quase metade das indicações de transplante de fígado. Atualmente, no Brasil, a distribuição do órgão obedece a um critério de gravidade, utilizando-se o MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Após o transplante, recidiva histológica ocorre em até 80% dos pacientes, e a carga viral pré-transplante é um dos fatores de risco mais significativos. Por este motivo, o tratamento pré-transplante deve sempre ser considerado, inclusive em cirróticos descompensados, desde que realizado em centro especializado e com grupo de transplante ativo. Indica-se, geralmente, tratamento para hepatite crônica pós-transplante quando há fibrose maior ou igual a 2 ou atividade periportal maior ou igual a 3. O tempo de tratamento é de pelo menos 48 semanas, porém deve ser individualizado conforme perfil de resposta virológica.

### TERAPIA

#### Terapia não-medicamentosa e inespecífica do VHC: síndrome metabólica, NASH, diabetes, obesidade: evidências para a utilização de dieta, hipolipemiantes e antidiabéticos

Recomenda-se que as condições associadas com piora da fibrose hepática e menor taxa de RVS, tais como obesidade, diabetes tipo 2, esteatoepatite não-alcoólica, esteatose, dislipidemia e síndrome metabólica sejam sempre controladas, se possível, antes de instituir terapia antiviral.

#### O paciente com doenças associadas, como usar o interferon alfa e medidas específicas em: usuários de drogas e doença mental; marginalizados sociais e encarcerados; portadores de doença renal no pré e pós-transplante renal; no portador de doença auto-imune e manifestações extra-hepáticas

A princípio, em uma abordagem multiprofissional ou em centros especializados, que permitam adequado monitoramento e controle de todas as situações clínicas próprias da doença de base e potencializadas ou desencadeadas pela terapia do VHC, recomenda-se que a terapia contra o VHC possa ser instituída. Ressalta-se que no caso das manifestações auto-imunes (em particular, crioglobulinemias e hepatite auto-imune), a terapia contra o VHC deve ser realizada - observando as premissas feitas - e o uso concomitante de corticosteróides e outros imunossupressores pode ser feito quando indicado.

#### Ribavirina: dose plena sempre? E quanto (0,8 g, 1 g, 11 mg/kg/dia, 15 mg/kg/dia)?

A dose de ribavirina deve ser sempre plena. Recomenda-se a dose por peso de 15 mg/kg/dia ou 1 g para pacientes com menos de 75 kg. A dose mínima a ser considerada em ajustes é de 11 mg/kg/dia.

### **Efeitos adversos freqüentes: como lidar na prática com anemia, neutropenia e plaquetopenia antes e durante/desencadeada pela terapia? Quais são os limites basais reais para cirróticos e não-cirróticos serem tratados? Como revertê-los?**

Os critérios mínimos para terapia serão hemoglobina maior ou igual a 10 g/dl, neutrófilos acima de 1.500/mm<sup>3</sup> e plaquetas acima de 60.000/mm<sup>3</sup>. Pacientes com queda de hemoglobina a níveis inferiores a 10 g/dl e/ou queda maior ou igual a 3,5 g/dl com manifestações clínicas devem utilizar eritropoietina na dose de 40.000 UI/semana até o término da terapia ou controle da anemia. Pacientes com redução de neutrófilos a menos de 750/mm<sup>3</sup> devem utilizar filgrastim na dose de 300 mcg uma a três vezes por semana até o controle da neutropenia. Pacientes com queda de plaquetas a menos que 25.000/mm<sup>3</sup> devem interromper a terapia. Os esquemas de ajuste da dose do interferon em valores intermediários estão apresentados no *Proceedings*.

### **Quando tratar: o paciente, o médico, o sistema...**

- *O paciente quer tratar. Como lidar com isso?*

Não há uma posição definida sobre essa situação. Enfatiza-se a necessidade de orientar à exaustão e com clareza as indicações de terapia e os fatores associados à progressão da doença.

- *Antecipar a indicação da terapia vale a pena? Quando?*

A terapia pode ser considerada para portadores de lesão estrutural grau 1 (F1 METAVIR) e que apresentem septos incompletos, atividade A3 (METAVIR), idade inferior a 60 anos e co-fatores associados com risco de progressão (obesidade, esteatoepatite não-alcoólica, etc.).

### **Uso do interferon e da ribavirina**

*O paciente, o vírus e a medicação: fatores relevantes na predição de resposta antes e durante a terapia*

Em relação aos elementos já descritos não houve nenhuma alteração relevante. Verificar abaixo os conceitos de individualização baseada na resposta precoce.

- *O interferon alfa convencional está morto? Se não, quando usar?*

A SBI entende que a terapia com interferon alfa convencional não se justifica mais e não deve ser realizada.

- *Dose de interferon, o “peso” do “peso”*

A dose do interferon peguilado alfa-2a deverá ser de 270 mcg/semana para os pacientes com mais de 85 kg e alta carga viral (maior que 850.000 UI/ml). A dose do interferon peguilado alfa-2b deve ser 1,5 mcg/kg/semana.

### *Terapia curta, longa, padrão... Individualizar sempre?*

Recomenda-se que os pacientes com RVR, sem comorbidades (esteatose severa, cirrose) e baixa carga viral (menor que 250.000 UI/ml para o genótipo 1) podem ter sua terapia reduzida para 12 semanas para os genótipos 2 e 3, e 24 semanas para o genótipo 1. Os pacientes com alta carga viral e RVPc devem ser tratados pelo tempo padrão e os pacientes com resposta lenta (RVR ausente, RVPp presente, semana 24 negativo) devem ter sua terapia estendida em 24 semanas.

- *O medo de suspender o tratamento: como lidar com essa decisão?*

Enfatiza-se que se o objetivo da terapia é virológico, a ausência de RVP e a detecção viral na semana 24 implicam, necessariamente, a interrupção da terapia.

- *Manutenção do interferon: quando e como? “Watchfull waiting” ainda é válido?*

Considera-se a terapia de manutenção com interferon alfa peguilado para pacientes com lesão estrutural maior que F3 e/ou sinais de hipertensão portal (varizes de esôfago, esplenomegalia, dilatação de vasos) e/ou contagem de plaquetas menor que 110.000/mm<sup>3</sup> que sejam Child A ou B, sem antecedente de descompensação grave ou potencialmente não controlável, sem carcinoma hepatocelular (CHC) e que sejam recidivantes, respondedores parciais ou não-respondedores ao interferon alfa peguilado associado a ribavirina (ou apenas interferon quando houver contra-

indicação a ribavirina) utilizado com comprovada adesão e por período mínimo de 12 semanas. Também deve ser considerado para os pacientes com contra-indicação para o uso de terapia em doses plenas. Pacientes Child C poderiam ser tratados em centros especializados quando em lista de transplante. Esquema proposto\*: interferon alfa-2b peguilado 0.5-1.0 mcg/kg/semana via SC; interferon alfa-2a peguilado 90 mcg/semana via SC. Duração\*: mínimo de 24 meses, indefinida, ou até o aparecimento de terapia antiviral comprovadamente eficaz e segura. Monitorar o aparecimento de complicações (CHC, hemorragia digestiva, encefalopatia, etc.).

- *Impacto da redução da dose de interferon e/ou ribavirina nos diversos momentos da terapia*

Todos os esforços devem ser no sentido de manter a terapia sempre plena.

- *VPP e Valor Preditivo Negativo (VPN) na prática clínica: mono-infectados e co-infectados com HIV*

Os dados de preditividade positivos na presença de RVR e negativos na RVP ausente são igualmente válidos para mono-infectados pelo VHC e co-infectados com o HIV.

- *Retratamento: quando e como?*

A terapia será sempre considerada quando o tratamento progressivo foi considerado subótimo para os conceitos atuais (adesão ruim, doses insuficientes, interrupções indevidas, manuseio inadequado de eventos adversos, co-morbidades não controladas) e na presença de recidiva. A terapia em não-respondedores reais ao interferon peguilado e ribavirina apresenta chance de sucesso insuficiente para a sua recomendação rotineira.

Pelo fato dos não-respondedores/recidivantes ao

tratamento inicial constituírem um grupo bastante heterogêneo, é necessário qualificar e selecionar criteriosamente os pacientes que devem ser retratados. Vários fatores que podem ter influenciado a não-resposta devem ser modificados antes do início ou mesmo durante o novo ciclo terapêutico. Atualmente considera-se que os pacientes mais difíceis de responder ao retratamento são os não-respondedores verdadeiros, os indivíduos de raça negra, os infectados pelo genótipo 1, os com alta carga viral, os com hepatopatia avançada ou os que apresentam condições intercorrentes, como obesidade e outras.

Os que foram previamente tratados com IFN em monoterapia ou com a combinação de IFN mais ribavirina têm maiores chances de desenvolver resposta virológica sustentada do que os não-respondedores à combinação de interferon peguilado mais ribavirina. Também são melhores os resultados dos que apresentaram recaídas durante (*breakthrough*) ou após o tratamento do que os não-respondedores verdadeiros. Pacientes não-aderentes ao tratamento prévio ou os que necessitaram diminuir as doses de IFN ou ribavirina por conta de citopenias ou outros efeitos adversos costumam responder melhor ao retratamento do que os que receberam doses completas. É claro que os fatores responsáveis pela não-aderência devem ser corrigidos, bem como devem ser adequadamente abordadas as reduções de doses dos medicamentos. Nos não-respondedores devemos utilizar eritropoetina e filgrastim mais precocemente e evitar a todo custo novas reduções das doses. Os usuários de drogas ou álcool que, por conta disto, não cumpriram adequadamente todas as etapas do tratamento anterior, podem responder ao retratamento de forma mais adequada se estes co-fatores forem removidos. Isto também se aplica aos pacientes que não tiveram um suporte social ou cultural adequado. Os pacientes obesos, os resistentes à insulina, dislipidêmicos, esteatóticos, anêmicos, os com doenças hepáticas como hemocromatose, por exemplo, devem ser retratados, de preferência, após a correta abordagem diagnóstica e terapêutica destas condições associadas. As doses de Peg-Interferon devem ser as mesmas

\* A posologia e a duração foram sugeridas com base em dados preliminares e devem ser reavaliadas à luz dos resultados dos estudos em curso.

A monoterapia com ribavirina, embora descrita, não possui um nível de evidência suficiente para a sua recomendação no momento.

utilizadas para os virgens de tratamento. Consideramos que no retratamento as doses de ribavirina devam ser as maiores possíveis. O tempo de retratamento, dada a escassez de trabalhos com grandes casuísticas, deve ser de 48 semanas para todos os genótipos. No momento, não dispomos de dados consolidados na literatura que respaldem o uso de doses maiores de PEG-IFN e/ou ribavirina, o uso de doses de indução ou a extensão do tempo de tratamento para mais do que 48 semanas nos casos de retratamento. Quanto à regra da semana 12, há fortes evidências de que pacientes que não negativam o RNA-HCV nessa época terão uma muito pequena possibilidade de apresentar resposta virológica sustentada, devendo ter seu tratamento interrompido.

### **Interferon: backbone da terapia atual. E futura? Perspectivas e frustrações**

Os resultados preliminares das terapias em desenvolvimento mostram que o interferon alfa ainda será o princípio ativo da terapia por muitos anos. Por essa razão adotamos várias das condutas aqui apresentadas.

### **Co-infecções**

#### • *TARV 2007 e terapia VHC: interações relevantes*

As concentrações de alguns anti-retrovirais inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos (ITRAN) podem diminuir devido à ribavirina, porém não parecem ter conseqüências clínicas.

Os efeitos adversos dos ITRANs têm sido associados com a co-infecção com VHC, sexo feminino, obesidade e exposição prolongada destes fármacos. As principais associações com menor repercussão hepática entre os ITRANs são: lamivudina e abacavir (3TC/ABC); lamivudina e zidovudina (3TC/AZT); lamivudina, abacavir e zidovudina (3TC/ABC/AZT), e entricitabina (FTC) e tenofovir. Apesar de que trabalhos atuais têm apontado para uma interferência da ribavirina sobre o abacavir, devendo a sua utilização no esquema HAART nos pacientes em terapêutica para o VHC ser vista com cautela.

A maior toxicidade se apresenta principalmente com o uso concomitante de didanosina (ddl) com a ribavirina.

#### • *CD4: limites mínimos para tratar e tomada de decisão no paciente com imunidade reconstituída ou não imunossuprimido*

A indicação precisa da terapêutica nos pacientes co-infectados HIV-VHC está entre os pacientes com CD4 maior que 350 céls./mm<sup>3</sup>. Nos pacientes com CD4 entre 200 e 350 céls./mm<sup>3</sup>, a decisão de tratar a infecção pelo VHC deve levar em conta outros fatores, como por exemplo a duração da infecção pelo VHC, a gravidade da enfermidade hepática, o grau de supressão do HIV e os preditores clássicos da resposta ao tratamento do VHC, como o genótipo e a carga viral.

A obtenção da resposta virológica sustentada pode ser predita com base na negatificação sérica de RNA-HCV na 4ª semana de terapia. Por outro lado, uma redução menor que 2 logIU/ml da carga viral do VHC na 12ª semana e/ou a presença de viremia detectável na 24ª semana prediz ausência de resposta virológica, indicando a suspensão da terapêutica.

Trabalhos em andamento, estudam a manutenção da terapêutica em co-infectados não-respondedores na 24ª semana, por 72 semanas. Talvez este seja o real tempo de tratamento para os pacientes HIV positivos, ou até com tempo superior e com doses menores e fracionadas.

#### • *O co-infectado com HIV não imunossuprimido é um "mono-infectado"?*

Sim, o comportamento evolutivo é equivalente.

#### • *Infecções virais múltiplas: quem tratar primeiro e como tratar?*

Existem cuidados a serem tomados em relação ao vírus dominante entre VHB e VHC. Ao se tratar o dominante, o outro vírus poderá se tornar ativo. Há a necessidade da utilização de quantificação do HBV DNA para o manuseio dessa situação.

O HTLV aparentemente modula a resposta imune do hospedeiro, fato que deve ser considerado e está detalhado no *Proceedings*.

Não se estabelece uma conduta consensual nas co-infecções múltiplas.

# Sumário

- 12 Aspectos Epidemiológicos da Hepatite C no Brasil**  
*Décio Diamant*
- 14 Transmissão Sexual do VHC**  
*Kleber Dias do Prado*
- 17 Transmissão Perinatal do Vírus da Hepatite C**  
*Umbeliana Barbosa de Oliveira*
- 20 Hepatite por VHC - Aspectos Viroológicos e suas Implicações Práticas**  
*Antonio Alci Barone*
- 24 Patogenia da Hepatite C - Consenso VHC 2007**  
*Ana Tereza R. Viso*
- 32 Terapia Antifibrótica na Hepatite C Crônica**  
*Rinaldo Focaccia Siciliano, Antonio Alci Barone*
- 35 Diagnóstico Laboratorial para Hepatite C**  
*Neiva Sellan Lopes Gonçalves, Fernando Lopes Gonçalves Júnior*
- 40 Hepatite C: Genotipagem**  
*Norma de Paula Cavalheiro*
- 44 Marcadores Não-Invasivos para o Diagnóstico de Fibrose Hepática na Hepatite C**  
*Eduardo Sellan Lopes Gonçalves, Adriana Flávia Feltrim Angerami, Fernando Lopes Gonçalves Júnior*
- 48 Hepatite Crônica pelo Vírus C - Anatomia Patológica**  
*Evandro Sobroza de Mello, Venâncio Avancini Ferreira Alves*
- 54 Co-infecção do Vírus da Hepatite B (VHB) e do Vírus da Hepatite C (VHC)**  
*Heloísa Pedrosa Mitre, João Silva de Mendonça*
- 58 Co-Infecção VHC-HTLV**  
*Carlos Brites Alves*
- 60 Diretrizes Básicas para o Tratamento da Co-Infecção HIV-VHC**  
*Edgard De Bortholi*
- 66 Aspectos Básicos da Terapia da Hepatite C: Mecanismos de Ação do Interferon-Alfa e da Ribavirina e as Bases da Individualização**  
*Carlos Eduardo de Melo, Evaldo Stanislau Affonso de Araújo, Antonio Alci Barone*
- 69 Abordagem Terapêutica na Hepatite C Aguda**  
*Rodrigo Nogueira Angerami, Fernando Lopes Gonçalves Júnior*
- 76 Tratamento da Hepatite Crônica C em Pacientes Virgens de Tratamento**  
*Marcelo Simão Ferreira*
- 82 Retratamento dos Pacientes com Hepatite por Vírus C que Apresentaram Falha Terapêutica**  
*Fernando Lopes Gonçalves Júnior*
- 85 Terapia de Manutenção para Modular a Fibrose Hepática**  
*Evaldo Stanislau Affonso de Araújo, Antonio Alci Barone*
- 90 Tratamento de Pacientes com Manifestações Extra-Hepáticas da Infecção pelo Vírus da Hepatite C**  
*Fátima Mitiko Tengan, Antonio Alci Barone*
- 96 Tratamento do VHC Pré e Pós-Transplante Hepático**  
*Edson Abdala, Daniela Rosa Magalhães Gotardo, Patrícia Rodrigues Bonazzi, Telésforo Bacchella*
- 103 Manuseio dos Eventos Adversos**  
*Aline Gonzalez Viganí*
- 109 Opções Terapêuticas no Manuseio da Plaquetopenia nos Pacientes com VHC**  
*André Cosme de Oliveira*
- 111 Perspectivas Terapêuticas para Hepatite C**  
*Evaldo Stanislau Affonso de Araújo, Antonio Alci Barone, Jean-Michel Pawlotsky*

# Aspectos Epidemiológicos da Hepatite C no Brasil

**Décio Diament**

*Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - SP - Brasil.*

A verdadeira dimensão da situação epidemiológica da hepatite C crônica no Brasil ainda é desconhecida. Segundo dados do Ministério da Saúde, de 1994 a 2005 foram diagnosticados 52.489 casos, sendo que no último ano contabilizado nessa série os dados estão incompletos. A tendência é de aumento do número de casos diagnosticados durante esse período, pois o acesso aos meios diagnósticos tem se tornado mais disponível tanto nos serviços de atendimento públicos como nos privados (gráfico 1).

O maior número de casos diag-

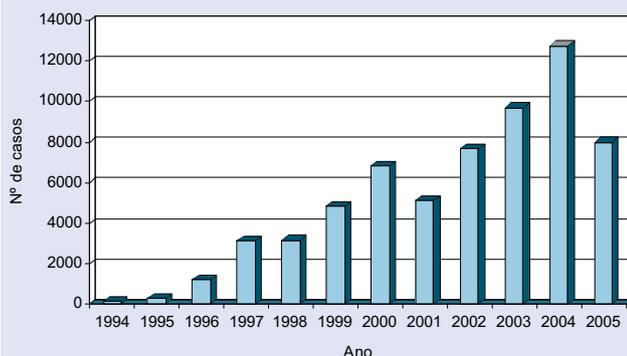
nosticados está na Região Sudeste, seguida pelas regiões Sul, Centro-Oeste, Nordeste e Norte (gráfico 2).

Essa distribuição reflete a maior disponibilidade de recursos nas regiões Sudeste e Sul do país, assim como a grande concentração populacional nessas áreas. Por outro lado, inquéritos sorológicos realizados nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e no Distrito Federal mostraram taxas de prevalência similares a um inquérito prévio feito na cidade de São Paulo (fig. 1).

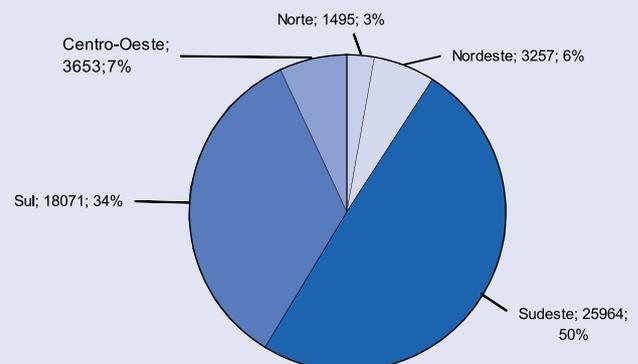
Os dados obtidos nesses inquéritos sorológicos apontam para taxas de prevalência variando de 0,28 a

2,61%. Considerando a população brasileira contabilizada no Censo de 2000 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de aproximadamente 170 milhões de habitantes e considerando que cerca de 80% dos indivíduos com sorologia positiva são portadores da doença crônica, podemos calcular que devem existir de 400.000 a 3.800.000 casos da doença. Esses números, quando comparados com os dados do Ministério da Saúde, permitem concluir que há um número muito grande de casos não diagnosticados da doença. Como a tendência tem sido um crescente

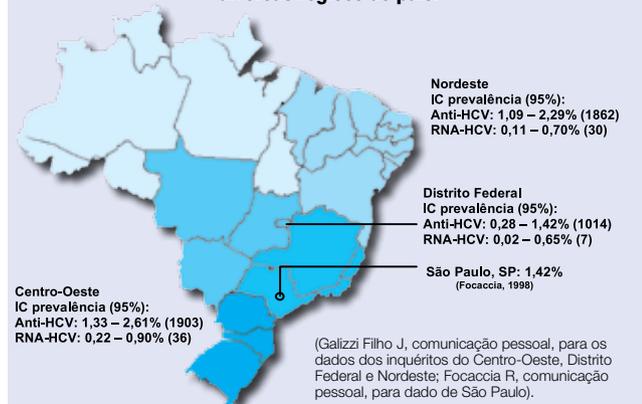
**Gráfico 1. Número de casos diagnosticados de hepatite C reportados pelo Ministério da Saúde de 1994 a 2005, totalizando 52.489 casos.**



**Gráfico 2. Distribuição dos casos por macrorregião (Ministério da Saúde).**



**Figura 1. Prevalência da hepatite C em inquéritos sorológicos em diversas regiões do país.**



número de casos diagnosticados, no futuro próximo haverá um aumento significativo da demanda por serviços de diagnóstico e tratamento da hepatite C crônica.

Outro dado interessante é que do total de 52.493 casos de hepatites crônicas notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo (CVE-SP) de 1998 a 2006, somente 17.204 (33%) foram confirmados como hepatite C. Outros 10.690 (20%) casos são classificados como inconclusivos para hepatite C, 2.099 (4%) foram descartados, e 416 (0,79%) são de co-infecção B e C. O restante são casos de hepatite B, co-infecção B e D e casos em investigação.

Dos 17.204 casos confirmados, a principal via de contaminação foi a parenteral (uso de drogas ilícitas por via venosa e transfusões de sangue e hemoderivados), seguidas da transmissão sexual. Os acidentes de trabalho contribuíram com poucos casos (gráfico 3).

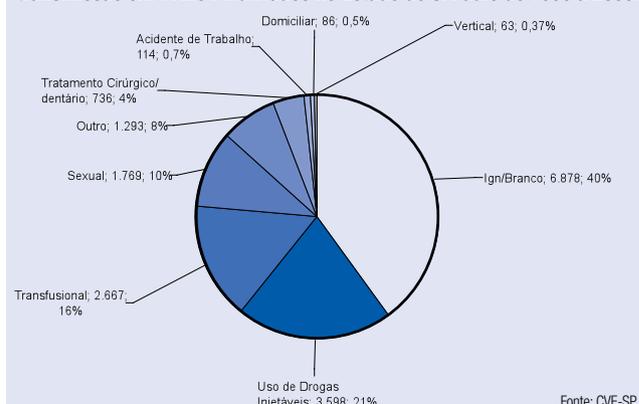
Fica evidente no gráfico 3 que 40% dos casos notificados e confirmados têm via de transmissão desconhecida. Esse dado sugere que a

investigação da via de transmissão deve ser aperfeiçoada e devem ser incluídos na investigação epidemiológica itens como administração de medicação por seringas não descartáveis, acupuntura, tatuagens e “piercings”. Outro dado que difere do habitual é a transmissão sexual em 10%, bem acima do esperado, que seria menos de 1%.

Outro aspecto a ser considerado é a ocorrência de hepatite C em grupos de risco diferenciado, ou seja, aqueles não habituais, como os descritos no gráfico 3. O primeiro grupo seria das manicures, pois supõe-se que o uso de instrumental comunitário por essas profissionais as tornaria mais expostas ao risco de contaminação. Não há evidência de que isso possa ocorrer e recente inquérito sorológico conduzido na cidade de São Paulo em salões de beleza localizados em shopping centers e em bairros diversos não demonstrou taxas de prevalência diferentes da população geral (Oliveira, ACDS - comunicação pessoal).

Outro grupo são os dentistas. No Brasil, inquéritos sorológicos localizados e com casuística pequena

**Gráfico 3. Distribuição de casos de hepatite C crônica segundo a via de transmissão em 17.204 indivíduos no Estado de S. Paulo de 1998 a 2006.**



mostraram que a prevalência é baixa, variando de 0,4 a 0,7%. Entretanto, um estudo que apurou o grau de conhecimento desses profissionais acerca da doença mostrou que este é muito baixo, evidenciando a necessidade de maior ênfase no treinamento e na educação continuada, visando torná-los capazes de, além de proteger adequadamente, também prevenir a transmissão aos pacientes e quiçá ajudarem no diagnóstico, uma vez que diversas manifestações extra-hepáticas aparecem na cavidade bucal, como líquen plano oral, eritema nodoso, etc.

## REFERÊNCIAS

1. Bellissimo-Rodrigues WT, Machado AA, Bellissimo-Rodrigues F et al. Prevalence of hepatitis B and C among Brazilian dentists. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:887-888.
2. [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=25340](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25340), acessado em 24/08/2007.
3. [http://www.cve.saude.sp.gov.br/hm/hepa\\_home.html](http://www.cve.saude.sp.gov.br/hm/hepa_home.html), acessado em 24/08/2007.
4. Leão JC, Teo CG & Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(4):295-300.
5. Takahama AJ, Tatsch F, Tannus G & Lopes MA. Hepatitis C: incidence and knowledge among Brazilian dentists. *Community Dent Health* 2005;22(3):184-7.

# Transmissão Sexual do VHC

**Kleber Dias do Prado**

*Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - SP - Brasil.*

Embora existam evidências de que a transmissão sexual do VHC ocorra, esta forma de transmissão tem importância epidemiológica secundária quando comparada às formas de transmissão percutânea.<sup>(1)</sup> Dentre as evidências que sustentam a possibilidade de transmissão sexual do VHC, podemos enumerar:

1. Relatos de caso de hepatite C aguda com soroconversão do anti-HCV em parceiros sexuais de indivíduos infectados pelo VHC, com exclusão de mecanismos de transmissão não sexual e com elevada homologia genômica entre as cepas virais dos parceiros sexuais.<sup>(2-4)</sup>
2. Detecção de HCV-RNA em sêmen, secreção vaginal e cervical, embora em títulos baixos na maioria das vezes.<sup>(5-8)</sup>
3. Dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) assinalando que no período de 1995 a 2000, 18% dos casos de infecção aguda pelo VHC

nos Estados Unidos ocorreram em pacientes que relatavam contato sexual com indivíduo portador do VHC nos seis meses precedentes ou múltiplos contatos sexuais como únicos fatores de risco para aquisição da infecção.<sup>(1)</sup>

O risco de aquisição do VHC por via sexual é variável nos diferentes subgrupos de indivíduos. Podemos distinguir dois subgrupos principais de risco:

1. Indivíduos que possuem múltiplos parceiros sexuais ou que têm práticas sexuais de risco para trauma de mucosa, o que inclui profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens (HSH) ou pacientes atendidos em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST).
2. Parceiros sexuais monogâmicos heterossexuais estáveis de portador crônico do VHC.

De modo geral, as taxas de incidência e de prevalência de anti-

HCV são mais elevadas no primeiro subgrupo. Isto pode se dever a diferenças nas práticas sexuais entre os grupos, mas também a fatores não sexuais (compartilhamento de objetos de uso pessoal, tatuagens, uso de drogas ilícitas, etc.).<sup>(1)</sup> Estudos de soroprevalência nos Estados Unidos verificaram taxas medianas de anti-HCV positivo em 6% das mulheres profissionais do sexo, e em 4% dos HSH, clientes de clínicas de DST e participantes de estudos de vigilância em HIV. Estudos realizados em outras partes do mundo têm chegado a resultados semelhantes.<sup>(9-15)</sup> Os fatores de risco detectados foram o número de parceiros sexuais recentes e de toda a vida, práticas sexuais de risco, infecção pelo HIV ou presença de outras DST, todos eles apontando para a atividade sexual como fator de risco de transmissão do VHC.<sup>(1)</sup>

Entretanto, é importante assinalar que alguns estudos não têm confirmado estes achados. Estudando a prevalência e incidência de anti-

HCV positivo numa coorte de 1.085 pacientes canadenses HSH e HIV positivos, Alary et al. encontraram valores de 2,9% e 0,038/100 pessoas-ano, respectivamente, ambos associados significativamente ao uso de drogas injetáveis. Os autores consideraram rara a transmissão sexual do VHC neste grupo.<sup>(16)</sup> Taketa et al. estudaram a prevalência de anti-HCV em tailandeses usuários de drogas injetáveis, profissionais do sexo ou portadores de DST. As prevalências foram de 85%, 2% e 0%, respectivamente, com transmissão muito baixa ou nula nos dois últimos grupos.<sup>(17)</sup> Marincovich et al. estudaram prospectivamente um grupo de 171 casais discordantes para HIV e VHC. Os casos índices eram 152 homens e 19 mulheres, e os cônjuges eram 152 mulheres e 19 homens. Quarenta e três por cento tiveram relações vaginais e/ou anais sem proteção, 15% usavam sempre camisinha, mas relatavam ruptura ou deslizamento durante algum ato sexual, e 22% tiveram relações orogenitais sem proteção. Houve somente um caso de soroconversão do HIV e nenhum de VHC durante *follow-up* de 529 pessoas-ano. Houve 31 gravidezes, 2 em mulheres portadoras do VHC. Este estudo sugere que o VHC tem transmissão muito baixa ou nula em heterossexuais, mesmo quando o parceiro é portador do HIV.<sup>(18)</sup>

Para o segundo subgrupo, os melhores estudos são aqueles que excluíram fatores percutâneos de infecção e que avaliaram o genótipo e a seqüência genômica das cepas

virais em casais anti-HCV concordantes. Nesses estudos, encontrou-se prevalência estimada de VHC em 2,8 a 11% no Sudeste Asiático, 0 a 6,3% na Europa Setentrional e 2,7% nos Estados Unidos.<sup>(1)</sup>

Num dos primeiros estudos a utilizar genotipagem e análise da seqüência de nucleotídeos da região hipervariável E2, Zylberberg et al., estudando 24 casais anti-HCV concordantes, reduziram para 3 casais os possíveis casos de transmissão sexual do VHC. Mesmo assim, fatores não sexuais não puderam ser excluídos e poderiam ter contribuído para a transmissão interconjugal do VHC.<sup>(19)</sup> No Irã, Hajiani et al. estudaram a taxa de transmissão do VHC para comunicantes domiciliares sem fatores de risco percutâneos. Encontraram taxas de 1,33% para os comunicantes e de 1% para os controles ( $p > 0,06$ ). Apenas 2 de 59 cônjuges apresentaram evidências de infecção (3,39%). Concluem os autores ser a transmissão intrafamiliar possível, mas pouco freqüente.<sup>(20)</sup>

Em estudo recente, McMahon et al. verificaram que a transmissão do VHC em 265 casais heterossexuais usuários de drogas da cidade de Nova York associava-se ao uso de drogas injetáveis pelo casal, mas não ao padrão de atividade sexual.<sup>(21)</sup> Na mesma direção caminharam Boonyarad et al., que, estudando 160 cônjuges de portadores de hepatite C crônica (106 mulheres e 54 homens), todos compondo casais heterossexuais monogâmicos e estáveis, verificaram que apenas 3 cônjuges foram anti-HCV e HCV-

RNA positivos (1,88%) após período médio de exposição sexual não protegida de  $23 \pm 5$  anos. E nem mesmo nestes 3 cônjuges puderam a genotipagem e a análise seqüencial demonstrar claramente a presença da mesma cepa viral dos seus respectivos parceiros. Concluem os autores pela raridade da transmissão sexual do VHC.<sup>(22)</sup>

Finalmente, o grande estudo de Vandelli et al., que estudaram prospectivamente durante dez anos 895 casais heterossexuais monogâmicos e estáveis, e verificaram 3 soroconversões entre cônjuges, nenhuma delas decorrente dos contatos sexuais com os parceiros (em um caso os genótipos eram diferentes e nos outros dois houve discrepâncias na análise seqüencial e filogenética). Assim, concluíram os autores que a transmissão sexual do VHC nestes pacientes é extremamente baixa ou mesmo nula. Portanto, nenhuma recomendação para o uso de preservativos parece necessária nesta população. Estes casais não praticavam sexo anal, sexo durante as menstruações e nem usavam preservativos.<sup>(23)</sup>

O risco de transmissão sexual do VHC varia de 0 a 0,6% ao ano para casais heterossexuais monogâmicos estáveis até 1% ao ano para indivíduos com múltiplos parceiros sexuais.<sup>(1)</sup> Dessa forma, recomendação formal de uso de preservativos somente se justifica de modo sistemático para estes últimos. O uso de preservativos também se justifica quando houver a presença de outras DST, sexo durante o período mens-

trual ou durante práticas sexuais que podem traumatizar as superfícies mucosas (sexo anal, *fisting*, entre outras). Finalmente, recomenda-se o não compartilhamento de objetos potencialmente contaminados com sangue, como lâminas, tesouras e alicates de unha e cutículas, e escovas de dente.<sup>(1)</sup>

## REFERÊNCIAS

- Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S99-105.
- Halfon P, Riflet H, Renou C, Quentin Y, Cacoub P. Molecular evidence of male-to-female sexual transmission of hepatitis C virus after vaginal and anal intercourse. *J Clin Microbiol* 2001;39:1204-1206.
- Nakayama H, Sugai Y, Ikeya S et al. Molecular investigation of interspousal transmission of hepatitis C virus in two Japanese patients Who acquired acute hepatitis C after 40 or 42 years of marriage. *J Med Virol* 2005;75(2):258-66.
- Lai KW, Young KC, Cheng PN et al. Interspousal transmission of hepatitis C virus: application of comparing the variability of HVR1 nucleotide region. *Hepatogastroenterology* 2004;51(57):791-5.
- Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet* 2000;356:42-43.
- Manavi M, Watkins-Riedel T, Kucera E, Czerwenka K, Hofmann H. Evidence of hepatitis C virus in cervical smears. *J Infect* 1999;38:60-61.
- Pekler VA, Robbins WA, Nyamathi A et al. Use of versant TMA and bDNA 3.0 assays to detect and quantify hepatitis C virus in semen. *J Clin Lab Anal* 2003;17(6):264-70.
- Bélec L, Legoff J, Si-Mohamed A et al. Cell-associated, non-replicating strand (+) hepatitis C virus-RNA shedding in cervicovaginal secretions from chronically HCV-infected women. *J Clin Virol* 2003;27(3):247-51.
- Van de Laar TJ, Van der Bij AK, Prins M et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis* 2007;196(2):230-8.
- Danta M, Brown D, Bhagani S et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007;21(8):983-91.
- Götz HM, Van Doornum G, Niesters HG et al. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men: results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005;19(9):969-74.
- D'Oliveira A Jr, Voirin N, Allard R et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992-2002. *J Viral Hepat* 2005;12(3):330-2.
- De los Angeles Pando M, Biglione MM, Toscano MF et al. Human immunodeficiency virus type 1 and other viral coinfections among young heterosexual men and women in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71(2):153-9.
- Marx MA, Murugavel KG, Tarwater PM et al. Association of hepatitis C virus infection with sexual exposure in southern India. *Clin Infect Dis* 2003;37(4):514-20.
- Russi JC, Serra M, Viñoles J et al. Sexual transmission of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus type 1 infections among male transvestite commercial sex workers in Montevideo, Uruguay. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68(6):716-20.
- Alary M, Joly JR, Vincelette J et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C virus in a prospective cohort study of men who have sex with men. *Am J Public Health* 2005;95(3):502-5.
- Taketa K, Ikeda S, Suganuma M et al. Differential seroprevalences of hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus among intravenous drug users, commercial sex workers and patients with sexually transmitted diseases in Chiang Mai, Thailand. *Hepatol Res* 2003;27(1):6-12.
- Marincovich B, Castilla J, Del Romero J et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect* 2003;79(2):160-2.
- Zylberberg H, Thiers V, Lagorce D et al. Epidemiological and virological analysis of couples infected with hepatitis C virus. *Gut* 1999;45(1):112-6.
- Hajjani E, Masjedizadeh R, Hashemi J et al. Hepatitis c virus transmission and its risk factors within families of patients infected with hepatitis C virus in southern Iran: Khuzestan. *World J Gastroenterol* 2006;12(43):7025-8.
- McMahon JM, Pouget ER, Tortu S. Individual and couple-level risk factors for hepatitis C infection among heterosexual drug users: a multilevel dyadic analysis. *J Infect Dis* 2007;195(11):1556-9.
- Boonyarad V, Chutaputti A, Choeichareon S et al. Interspousal transmission of hepatitis C in Thailand. *J Gastroenterol* 2003;38(11):1053-9.
- Vandelli C, Renzo F, Romanò L et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99(5):855-9.

# Transmissão Perinatal do Vírus da Hepatite C

**Umbeliana Barbosa de Oliveira**

*Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - SP - Brasil.*

## INTRODUÇÃO

O VHC (vírus da hepatite C) é a causa mais freqüente de doença hepática crônica. Sua principal via de transmissão é através da exposição ao sangue contaminado. A transmissão perinatal é uma das vias menos freqüentes de infecção pelo VHC.

## INCIDÊNCIA

A transmissão vertical do VHC está documentada em numerosos estudos. Entretanto, a estimativa da taxa de transmissão vertical é muito variável devido a diversos fatores:

- Metodologia do estudo
- Seleção da população maternal
- Riscos envolvidos na transmissão, como co-infecção com HIV, altos níveis de RNA-HCV.

Uma revisão de literatura realizada em 1998 identificou 976 crianças de 28 estudos com acompanhamento suficiente para estimar a taxa de transmissão. Nestes estudos, a taxa de transmissão vertical foi menor que 10% nos casos de mães HIV nega-

tivo. O risco de transmissão vertical aumentou nos casos de mães HIV positivo, significativamente. Acredita-se que nestes casos a mãe tende a apresentar maiores níveis de viremia do VHC, aumentando o risco de sua transmissão.

Uma revisão mais recente publicada em 2001 (Yeung e colaboradores), com levantamento de publicações no período de 1992 a 2000, identificou 77 estudos. Encontraram variáveis clínicas e demográficas que influenciaram na taxa de transmissão. Os autores concluíram que a co-infecção com HIV é o mais importante fator associado ao risco de transmissão vertical do VHC.

Outros possíveis riscos, como genótipo do VHC, tipo de parto e amamentação não foram conclusivos.

## FATORES DE RISCO

Como já mencionado, o principal fator de risco associado à transmissão vertical do VHC é a infecção concomitante com o HIV. Outros fatores:

## Nível de viremia

Alguns estudos mostraram que a carga viral do VHC pode ser um importante determinante da transmissão vertical. Estudos mostraram que mulheres com carga viral abaixo de  $1 \times 10^5$  cópias por ml apresentam menor risco de transmissão vertical, independente de haver co-infecção com HIV. Um estudo que comparou a carga viral entre mães com RNA-HCV positivo, cujos filhos tinham ou não VHC (hepatite C crônica), mostrou que naqueles casos de provável transmissão vertical, a carga viral da mãe era dez vezes maior do que nos casos em que não ocorreu a transmissão. Entretanto, existem também dados discordantes em dois grandes estudos, onde não se encontrou diferença significativa entre nível do RNA-HCV das mães que transmitiram, comparado à carga viral das mães que não transmitiram o VHC.

## Co-infecção com HIV

Numerosos estudos mostraram um aumento da taxa de transmissão vertical do VHC nos casos de mulheres HIV positivo (19% x 4%). Parte

disso é explicada pelo fato de que mulheres HIV positivo apresentavam carga viral para VHC mais elevada. Um estudo mostrou que a média do nível de RNA-HCV em mulheres co-infectadas com HIV foi dez vezes maior do que na monoinfecção pelo VHC. Isso mostra que o aumento de risco na co-infecção pode ser anulado após ajustar o risco pela carga viral, e o tratamento para HIV com anti-retrovirais (ARV) pode reduzir o risco de transmissão do VHC. Um estudo que comparou mulheres HIV positivo e HIV negativo com carga viral para VHC semelhante mostrou que o risco em ambos os grupos de transmissão do VHC era similar. Nesse estudo, todas as mulheres com HIV estavam em uso de ARV. Um outro estudo mostrou que crianças co-infectadas, que desenvolveram infecção pelo HIV, têm maior risco de desenvolver infecção pelo VHC, comparadas a crianças que não desenvolveram infecção pelo HIV (17,1% x 5,4%). A razão destes dados ainda não é clara.

### Genotipagem

Não existe evidência sobre a influência do genótipo do VHC na transmissão vertical. Os dados encontrados até o momento não permitem estabelecer uma relação entre o genótipo do VHC e o risco de transmissão vertical.

### Amamentação

O RNA-HCV é detectável no leite materno, colostro. Entretanto, a transmissão do VHC pela amamentação ainda não foi documen-

tada. A explicação provável seria pela inativação do VHC pela ação da acidez do estômago e pelo fato de que os níveis do RNA-HCV no leite materno são muito baixos. Portanto, a amamentação de uma criança filha de mãe infectada pelo VHC não aumenta o risco de transmissão do VHC da mãe para a criança. O *American College of Obstetricians and Gynecologists* e a Academia Americana de Pediatria permitem a amamentação por mães infectadas pelo VHC. É importante ressaltar que nos casos de fissuras de mamilo, com possível sangramento, a amamentação não é recomendada.

### Tipo de parto

A influência do tipo de parto na transmissão perinatal do VHC é completamente desconhecida. O parto por via vaginal já foi associado a aumento de risco da transmissão no passado. Num estudo, Lin e cols., em 1994, avaliaram 70 mulheres grávidas. A taxa de transmissão vertical de crianças nascidas de parto via vaginal foi de 32% contra 6% nos casos de parto cesáreo. Todavia, nesse estudo a alta taxa de transmissão estava associada a uma grande proporção de mulheres co-infectadas com HIV e VHC (76%). Como conclusão, nestes casos, o parto cesáreo está associado a uma diminuição de risco de transmissão do VHC em mulheres co-infectadas. A elevação do risco em relação ao parto vaginal pode estar relacionada à exposição do recém-nascido ao sangue conta-

minado pelo VHC no momento da passagem pelo canal do parto. Por outro lado, a exposição ao sangue, às vezes, pode ser maior no parto cesáreo. Muitos estudos serão necessários para estimar o risco de transmissão perinatal do VHC. No momento não é recomendado parto cesáreo em gestantes infectadas pelo VHC. Outros fatores de risco em relação ao parto foram observados: ruptura da membrana placentária em seis horas ou mais antes do parto; procedimentos invasivos como monitoramento fetal interno (Blood 2000;96:2045).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Geralmente, recém-nascidos com infecção pelo VHC são assintomáticos. Uma significativa proporção nestes casos apresenta níveis de ALT normal.

Um estudo acompanhou 104 crianças com transmissão vertical do nascimento a uma média de 49 meses (J Infect Dis 2000;181:419). Embora o RNA-HCV em 90% destas crianças fosse positivo para o VHC, as manifestações clínicas foram raras. Nenhuma criança apresentava quadro de insuficiência hepática. A maior parte apresentava elevação de ALT de forma persistente ou transitória. Geralmente a ALT era normal ou levemente aumentada ao nascimento, evoluindo com elevação por volta do quarto ao sexto mês de idade, permanecendo elevada por dois anos e declinando significativamente após este período.

Neste estudo, 20 crianças foram

submetidas à biópsia hepática, encontrando-se em todos os casos evidência de hepatite crônica. O grau de atividade inflamatória variou de mínimo a moderado. Em três casos encontrou-se algum grau de fibrose.

Outros estudos sugerem que a infecção pelo VHC de transmissão vertical geralmente é assintomática durante a infância, mas geralmente está associada à elevação de ALT durante os primeiros 6 a 12 meses de vida.

Um grande estudo acompanhou 266 crianças com transmissão perinatal do VHC por um período médio de 4,2 anos. Nesse estudo, cerca de 20% das crianças apresentaram clareamento espontâneo do VHC e 80% evoluíram para infecção crônica.

O clareamento do VHC é definido pela perda da positividade do PCR para RNA-HCV naquelas crianças que mantiveram o RNA-HCV detectável no primeiro ano de vida. A maioria destas crianças era assintomática.

Outros estudos com acompanhamento a longo prazo ainda serão necessários para determinar a proporção de crianças com VHC crônica de transmissão vertical que podem desenvolver insuficiência hepática e hepatocarcinoma.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico inicial da infecção pelo VHC em adultos é através da pesquisa do anticorpo anti-HCV. Porém, a pesquisa do anti-HCV em

crianças apresenta limitações. Primeiramente, devido à passagem da IgG da mãe pela barreira placentária. Portanto, a presença de anti-HCV no soro da criança não significa necessariamente infecção pelo VHC. O clareamento do anti-HCV adquirido passivamente da mãe pode demorar mais de 12 meses, embora em 95% dos casos, o clareamento ocorra em 12 meses.

Em segundo lugar, a presença de anti-HCV maternal não significa necessariamente que a mãe tenha infecção crônica pelo VHC. O diagnóstico da transmissão vertical é definido pela presença de RNA-HCV na mãe e na criança.

É importante ressaltar que o teste do RNA-HCV também pode apresentar resultados falsos-positivos ou falsos-negativos. O falso-positivo pode ocorrer por contaminação de amostras positivas. Quanto aos resultados falsos-negativos, estes ocorrem devido à perda do RNA durante o armazenamento da amostra ou por uma falha na extração do RNA.

O consenso do NIH (*National Institute of Health*) recomenda que crianças nascidas de mães com teste de VHC positivo devam ser submetidas ao teste de RNA-HCV em duas ocasiões: entre 2 e 6 meses e/ou testes do anti-HCV após 15 meses.

## CONCLUSÕES

A incidência de transmissão vertical do VHC é de aproximadamente 2 a 5%. O risco é maior nas seguintes

situações: co-infecção com HIV e mães com alta carga viral para o VHC. Até o momento não existem intervenções efetivas para diminuir o risco de transmissão do vírus VHC mãe-filho. Ainda não é de recomendação formal a indicação dos testes para VHC em mulheres grávidas.

## REFERÊNCIAS

1. Manzini P, Saracco G, Cerchier A et al. Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 1995;21:328.
2. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998;27:108.
3. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34:223.
4. Terrault N. Epidemiological evidence for perinatal transmission of hepatitis C virus. *Viral Hepatitis Reviews* 1998;4:245.
5. Lin HH, Kao JH, Hsu HY et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994;169:638.
6. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998;29:191.
7. Azzari C, Resti M, Moriondo M et al. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. *Blood* 2000;96:2045.
8. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *J Infect Dis* 2000;181:419.
9. Vogt M, Lang T, Frosner G et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999;341:866.
10. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:45.

# Hepatite por VHC - Aspectos Viroológicos e suas Implicações Práticas

Antonio Alci Barone

Laboratório de Hepatites - LIM 47 - DMIP-HC-FMUSP - São Paulo - SP - Brasil.

O vírus da hepatite C (VHC) é um membro da família *Flaviviridae*, com um gênero específico *Hepacivirus*. A esta família pertencem outros importantes patógenos para a espécie humana, como os vírus da dengue e da febre ama-

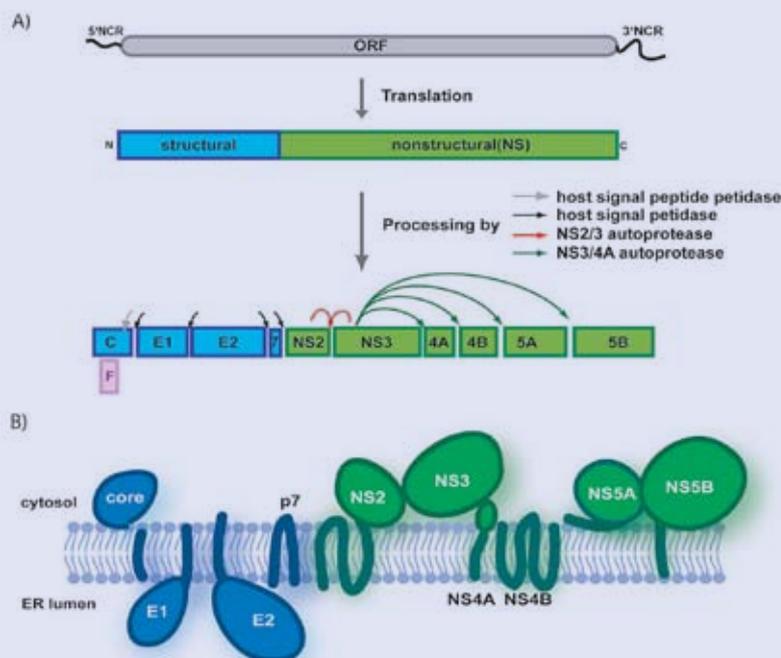
rela, além de agentes de infecções em animais, como o vírus da diarreia bovina e o vírus da peste suína.

O VHC se apresenta em forma esférica com 50 nm de diâmetro e possui nucleocapsídeo envelopado e um genoma RNA de fita linear com

polaridade positiva. O genoma do VHC, com cerca de 10.000 nucleotídeos, é constituído de uma única grande estrutura de leitura aberta (ORF) flanqueada por duas regiões não codificadoras, 5' (inicial, na qual se encontra o IRES) e 3' terminal. Sua translação dá origem a uma grande poliproteína (com mais ou menos 3.000 aminoácidos), que é processada por proteases virais e da célula hospedeira em proteínas estruturais (core e envelope E1 e E2 e p7) e não estruturais (NS2, NS3, NS4 e NS5). Recentemente foi identificada uma ORF alternativa (ARF) que codifica uma proteína F, com mais de 160 aminoácidos (não está confirmada a sua expressão na infecção natural pelo vírus C).

As proteínas estruturais são clivadas por enzimas da célula parasitada; as proteínas do envelope são extensamente glicosiladas e estão envolvidas na ligação com receptores, entrada e fusão do vírus. A função da proteína p7 ainda não é conhecida. As proteínas não

Figura 1. Organização do genoma do VHC, processamento da poliproteína e topologia das proteínas.

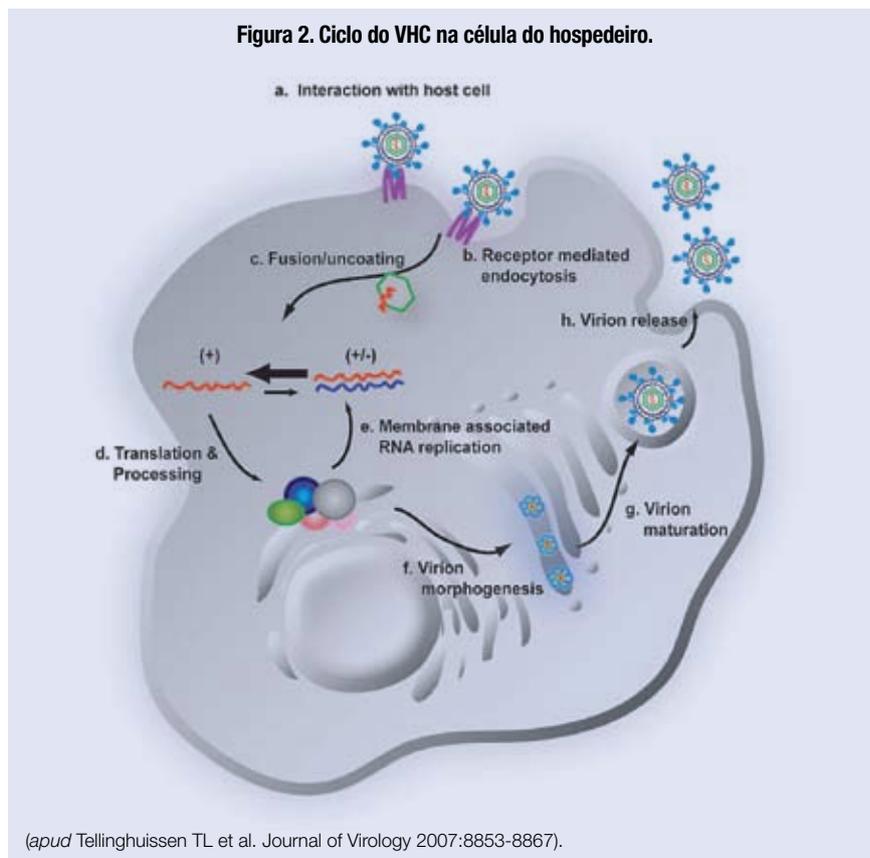


(apud Tellinghuisen TL et al. Journal of Virology 2007:8853-8867).

estruturais sofrem autoclivagem, inicialmente por NS2 e a seguir por NS3 e se posicionam através da membrana da célula hospedeira com domínios transmembrana, no citosol ou lúmen (fig. 1).

Ao contrário do VHB, o genoma do VHC não invade o núcleo da célula infectada. Após a ligação através de receptores (CD81, uma tetraspanina e o receptor lipoprotéico de baixa densidade - LDLR), o genoma do VHC funciona diretamente como um mRNA no citoplasma, onde a transcrição é iniciada através do IRES (sítio interno de entrada do ribossoma) na região 5' NC. A proteína produzida é então processada por enzimas da célula e do próprio vírus, dando origem às proteínas estruturais e não estruturais. Após a síntese e maturação, essas proteínas não estruturais e o RNA formam complexos de replicação associados à membrana que catalisam a transcrição de fitas negativas de RNA intermediárias, a partir das quais moléculas progênicas de fitas positivas são geradas. O RNA genômico e proteínas do capsídeo se unem formando o nucleocapsídeo, que é transportado em vesículas citoplásmicas. Passando pelo complexo de Golgi, unem-se em assembléia com as demais partículas e sofrem exocitose e liberação das células (fig. 2).

Genótipos do vírus C: quando se estuda o genoma do VHC, mesmo obtido de um único indivíduo, verifica-se grande heterogeneidade. A coexistência de múltiplos mutantes tem sido denominada *quasiespécies* e oferece um meca-



nismo rápido e muito eficiente para o vírus driblar a resposta imune e permanecer no hospedeiro. O processo de seleção e adaptação ao hospedeiro levou à evolução para distintos genótipos do VHC. A classificação mais utilizada foi proposta por Simmonds e cols. e baseia-se na similaridade da seqüência de nucleotídeos utilizando os seguintes critérios: similaridade menor do que 72% caracteriza um novo tipo; entre 75 e 86% dá origem a um subtipo. Existem 6 tipos, numerados de 1 a 6, com os subtipos 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a e 6a. Apesar do critério ser baseado em biologia molecular, essa classificação tem implicações práticas, patogênicas, epidemiológicas e relacionadas

ao tratamento. Assim, o subtipo 1a é mais freqüente nos EUA, 1b é mais encontrado no Japão, 3a na Escócia e 4a no Egito e no Zaire. No Brasil, cerca de 2/3 dos pacientes apresentam o genótipo 1, seguidos pelo tipo 3, com cerca de 20 a 30% e o tipo 2 em menor proporção. Da mesma forma, o subtipo 1b pode causar formas graves da infecção e, assim como o tipo 4, responde menos favoravelmente ao tratamento com IFN- $\alpha$ . Por essa razão, os genótipos 1 e 4 devem ser tratados por 48 semanas.

Os importantes progressos sobre os conhecimentos das hepatites virais B e C são conseqüência de alguns fatos que serão discutidos a seguir:

### 1. O uso de chimpanzés como modelo para o estudo das hepatites virais

Embora não sejam hospedeiros naturais desses agentes, reproduzem a doença e permitiram grandes aquisições, tais como:

- Estudos epidemiológicos: o conhecimento dessas doenças como transmissíveis;
- Infectividade e títulos dos “pools” de VHC e VHB, obtidos dos animais infectados;
- Infectividade de clones moleculares de VHC e importância dos elementos genéticos específicos para o vírus C;
- Capacidade de neutralização de anticorpos específicos para os vírus B e C;
- Imunidade protetora, testada através de reexposição aos vírus;
- Mutantes com escape para

imunidade humoral e celular puderam ser reconhecidos.

Entretanto, o uso desses primatas subumanos apresenta vantagens e desvantagens como:

- Vantagens:
  - Único animal suscetível, doença aguda e crônica, população não selecionada, biópsias seqüenciais.
- Desvantagens:
  - Considerações éticas em primatas, custo e disponibilidade, raridade da transmissão vertical, doença mais benigna, resposta imune mais fraca e mais restrita.

### 2. Uso dos replicons

Trata-se de um RNA subgenômico do VHC no qual a região estrutural foi substituída pelo gene da neomicina fosfotransferase e a translação das proteínas não estru-

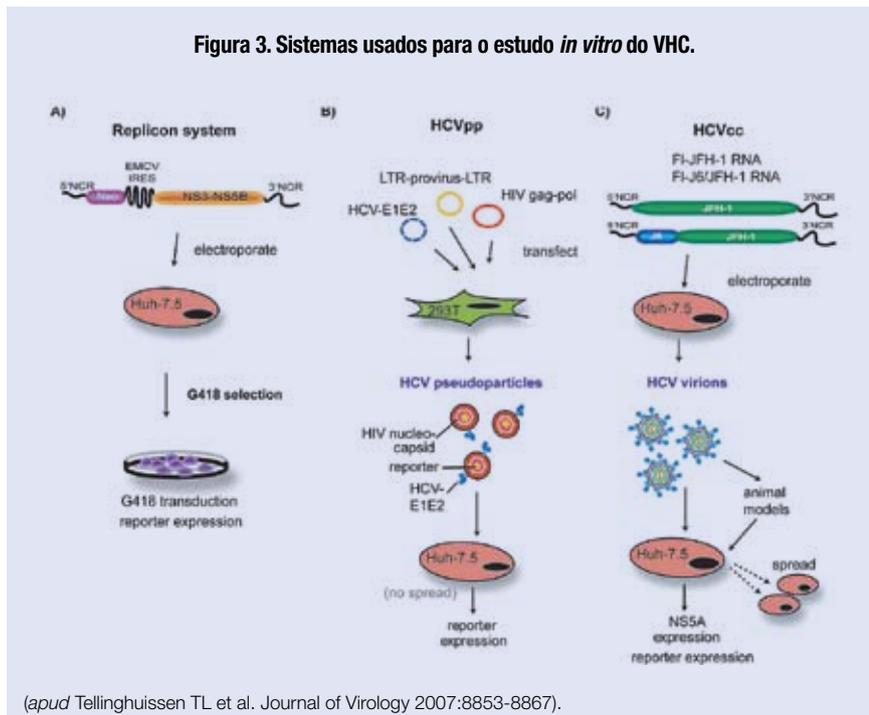
turais é comandada pelo IRES do vírus da encefalomiocardite. Através dessa abordagem experimental tornou-se possível, pela primeira vez, a replicação genuína e eficiente do VHC *in vitro* em células de cultura de hepatoma humano denominada Huh7. Interessantemente, algumas substituições simples de aminoácidos podem incrementar a eficiência da replicação em até dez mil vezes em todas as proteínas não estruturais. O sistema replicon permitiu a dissecção de importantes aspectos do ciclo de vida do vírus e a avaliação de novas estratégias antivirais de maneira mais simplificada. Entretanto, alguns aspectos do ciclo vital do vírus não podem ser estudados por esse sistema.

### 3. Sistemas eficientes de culturas de células para o VHC

Um paciente masculino, 32 anos, oriental, apresentou quadro de hepatite fulminante. RNA-HCV foi detectado no soro por RT-PCR na fase aguda, não detectado na fase de remissão. A partir dessas amostras, o genoma completo do VHC foi recuperado e clonado. Essa cepa, denominada JFH1, tem 9678 pb no genoma, com uma única grande ORF de 341-9439 nt e codifica 3033 aa (J Med Virol 2001;64 - Wakita T).

A transfecção dessa amostra em cultura de células Huh-7.5.1 permitiu a obtenção de partículas infectantes do VHC, tanto para cultura de tecidos como para chimpanzé, por três grupos independentes de pesquisadores. Essas pesquisas foram

Figura 3. Sistemas usados para o estudo *in vitro* do VHC.



publicadas em junho-julho de 2005 nos seguintes periódicos:

PNAS 102 (28), Nature Medicine 11 (7) e Science 309.

Os vírions infecciosos do VHC obtidos dessa maneira têm sido utilizados para infectar animais de laboratório e células naive e essa infecção pode ser monitorizada através da detecção da expressão de NS5A, por genes repórter ou pela mensuração direta do RNA viral (fig. 3).

Em conclusão, os conhecimentos mais recentes sobre os aspectos virológicos do VHC têm permitido um grande suporte em nossas possibilidades de melhor estudar esse agente e, especialmente, o seu relacionamento com o hospedeiro humano. A partir dessa abordagem, será possível entender melhor as maneiras de intervir sobre o vírus em pacientes cronicamente infectados, evitando a progressão da doença e suas conseqüências.

## REFERÊNCIAS

1. Tellinghuisen TL et al. Studying hepatitis C virus: making the best of a bad virus. *Journal of Virology* 2007;81(17):8853-8867.
2. Barthenschlager B et al. Efficient hepatitis C virus cell culture: what a difference the host cell makes. *PNAS* 2005;102(28):9739-9740.
3. Wakita T et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nature Medicine* 2005;11(7):791-796.
4. Lindenbach BD et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 2005;309:623-626.
5. Kato T et al. Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient. *J Med Virol* 2001;(64):334-339.

# Patogenia da Hepatite C - Consenso VHC 2007

Ana Tereza R. Viso

Laboratório de Hepatites - LIM 47 - DMIP-HC-FMUSP - São Paulo - SP - Brasil.

## INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) infecta aproximadamente 130 milhões de indivíduos no mundo.<sup>(1)</sup> Estima-se que aproximadamente 15% dos indivíduos infectados pelo VHC o eliminam espontaneamente, 25% têm doença leve, enquanto 60% evoluem para doença crônica progressiva.<sup>(2)</sup> A eliminação ou persistência da infecção por esse vírus depende do balanço entre a efetividade, especificidade e rapidez das respostas inata e adaptativa, além da taxa de replicação do VHC.<sup>(3)</sup> A persistência do VHC também pode ser determinada pela infecção em sítios privilegiados (extra-hepática), inibição viral da apresentação do antígeno, supressão imune seletiva, regulação negativa dos genes de expressão do VHC, mutações virais, a exaustão imune dos LT e a diferenciação incompleta dos LT de memória.<sup>(4,5)</sup>

A fibrose é a principal complicação da hepatite C crônica e estima-

se que 20% dos pacientes evoluem para cirrose num período que pode variar de 10, 20,<sup>(2)</sup> ou 30 anos.<sup>(6)</sup> A progressão da fibrose eleva a morbidade e mortalidade na hepatite C crônica,<sup>(7)</sup> podendo evoluir para óbito em decorrência das complicações da cirrose ou hepatocarcinoma.<sup>(2)</sup>

Diversos estudos têm associado a progressão da fibrose na hepatite C a diversos fatores, como cinética e patogenicidade do VHC; interação entre hospedeiro e VHC; fatores intrínsecos ao hospedeiro, como dados demográficos, IMC, DM; exposição do hospedeiro a fatores externos e a forma de aquisição do VHC.

## CICLO DE VIDA E PATOGENICIDADE DO VHC

O VHC é um vírus pequeno, envelopado, que pertence à família Flaviviridae.<sup>(8)</sup> Seu genoma é constituído por uma molécula de RNA que é composta por duas regiões terminais (UTR) 5' e 3' e entre estas,

uma única fase de leitura aberta, que codifica uma poliproteína com cerca de 3.000 aminoácidos. Esta poliproteína é clivada no pólo N-terminal em três proteínas estruturais, o nucleocapsídeo (core), envelope um (E1) e envelope dois (E2), que estão envolvidas na organização arquitetural do VHC. No pólo carboxi-terminal a poliproteína é clivada em seis proteínas não-estruturais, NS2, NS3, NS4 (NS4A e NS4B), NS5 (NS5A e NS5B) e NS6, responsáveis pelo ciclo biológico do vírus.<sup>(9)</sup>

O VHC entra no hospedeiro suscetível, penetra na corrente sanguínea, segue ao fígado por tropismo, passando por diversos tecidos como pâncreas, tireóide, glândulas adrenais, baço, medula óssea, linfócitos B e T periféricos que pode infectar e se replicar.<sup>(10-12)</sup> O VHC pode também infectar diretamente o tecido linfático e sua estimulação levar ao desenvolvimento de linfomas de células B.<sup>(13)</sup> Sabe-se que o fígado é o principal sítio de replicação do VHC e diversos estudos têm mostrado que este

vírus infecta aproximadamente 10% das células hepáticas.<sup>(5)</sup> A infecção do VHC em sítios extra-hepáticos pode favorecer o aparecimento de variantes do VHC<sup>(14,15)</sup> e diminuir seu reconhecimento pelo sistema imune do indivíduo.

Para a entrada na célula hospedeira, a proteína do envelope do VHC E2 e/ou E1 reconhece e se liga ao receptor CD81 presente na superfície dos hepatócitos e linfócitos.<sup>(16,17)</sup> As partículas circulantes do VHC estão associadas a lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e baixa densidade (LDL), fato que leva a discussões na literatura de que o receptor LDL também poderia ser um receptor viral.<sup>(15)</sup> Após a interação do envelope do vírus com a membrana da célula do hospedeiro, o VHC entra na célula por endocitose e no citoplasma sofre tradução do RNA mensageiro e processamento das poliproteínas; depois disto, seu RNA se replica, os novos “RNA”s virais são empacotados e transportados até a superfície da célula hospedeira para saírem e completar novo ciclo.<sup>(18)</sup>

O VHC apresenta alta taxa de replicação, aproximadamente  $1 \times 10^{12}$  vírions ao dia, além de alta taxa de mutação, estimada em  $10^{-3}$  substituições de nucleotídeos ao ano,<sup>(15)</sup> o que leva a grande heterogeneidade de apresentações, denominadas quasiespécies.<sup>(8)</sup> A seleção e a adaptação do hospedeiro às quasiespécies do VHC deram origem a distintos genótipos,<sup>(19)</sup> cuja classificação baseia-se na similaridade da sequência de nucleotídeos,

sendo que similaridade menor do que 67 a 69% caracteriza um novo tipo viral e similaridade entre 75 e 80% dá origem a um subtipo.<sup>(20)</sup>

A progressão da fibrose na hepatite C crônica foi associada à diversidade de quasiespécies do VHC.<sup>(21)</sup> A produção de novos vírus é contrabalançada com a destruição das células infectadas por apoptose no tecido ou por degradação no sangue periférico, já que a meia-vida neste é de aproximadamente 2,7 horas.<sup>(7)</sup> Estudos experimentais têm mostrado que NS3 e NS5 induzem a apoptose em hepatócitos infectados.<sup>(22)</sup>

Tanto o inóculo da infecção pelo VHC como a alta taxa de replicação viral podem ser responsáveis pela persistência do vírus quando excede a resposta do hospedeiro.<sup>(4,23)</sup> Há controvérsias se a carga viral do VHC tem associação direta a lesões hepáticas mais intensas.<sup>(6,24,25)</sup>

Há algumas evidências da lesão citopática direta causada pelo VHC, como a observação de lesões histológicas com infiltrado inflamatório escasso causadas pelo VHC;<sup>(26-28)</sup> hepatite fulminante pelo VHC após quimioterapia em transplante de fígado<sup>(29)</sup> e síndrome colestatíca aguda pelo VHC após transplante de rim.<sup>(30)</sup>

Estudos sugerem que determinados genótipos, como o 1, podem ser mais citopáticos<sup>(31)</sup> ou induzir a maior progressão da doença que outros,<sup>(32)</sup> além deste genótipo ter maior associação com cronificação do VHC.<sup>(33)</sup> O genótipo 1b foi associado a maior risco de cirrose e

hepatocarcinoma que os genótipos 2 e 3.<sup>(34)</sup> No entanto, outros autores afirmaram que o genótipo e a carga viral do VHC não influenciam a progressão da doença.<sup>(2,6)</sup>

Sabe-se que a esteatose é um co-fator que influencia na progressão da fibrose na hepatite C crônica<sup>(35)</sup> e diversos estudos têm associado diretamente a esteatose ao genótipo 3 do VHC<sup>(36,37)</sup> e, por isto, o genótipo 3 tem sido apontado como citopático.<sup>(38,39)</sup> Kumar e colaboradores identificaram a redução da esteatose como única variável preditora da resposta virológica ao tratamento da hepatite C crônica pelo genótipo 3.<sup>(38)</sup>

## RESPOSTA INATA AO VHC

A resposta inata ao VHC é responsável pela ativação de citocinas, como o interferon (IFN), que ativam proteínas antivirais inibindo a replicação do vírus, enquanto a resposta adaptativa ao VHC neutraliza partículas virais e destrói células infectadas.<sup>(40)</sup> Estudos em chimpanzés infectados pelo VHC que eliminam o vírus sem a resposta específica a LT sugerem que, em alguns casos, a resposta inata seria suficiente para debelar a infecção.<sup>(41)</sup>

O RNA do VHC é reconhecido pela resposta inata através do receptor TLR (Toll-like receptor), que responde com a produção de INF- $\alpha$  e  $\beta$ .<sup>(5,42)</sup> O IFN-I estimula a enzima óxido nítrico sintetase (NOS), que é expressa em hepatócitos e macrófagos como isoforma (iNOS).<sup>(43)</sup> Pacientes com VHC tratados com IFN têm maiores níveis de iNOS que

se correlacionam com diminuição dos níveis séricos de alanina aminotransferase.<sup>(44)</sup>

Além disso, o IFN-I induz a produção de diversas proteínas, como a PKR (proteína quinase), a 2',5'-oligoadenilato sintetase (OAS) e a proteína Mx.<sup>(44)</sup> Elas são responsáveis pela expressão dos genes que inibem a replicação deste vírus no interior dos hepatócitos, na tentativa de debelar a infecção.<sup>(7,40)</sup> O INF se liga ao receptor de INF (IFNR) na superfície da célula parasitada e ativa a Janus kinase (JAK), que induz a fosforilação das proteínas do citoplasma chamadas STATs, 1 e 2 (*Signal Transducer of Activated Transcription*). As STATs formam um dímero que se dirige ao núcleo da célula onde forma um complexo com a proteína p48, chamado fator de estimulação de genes ISGF3 (INF Stimulated Gene Factor 3). Esse complexo se liga ao ISRE, que é um promotor de RNA, e há estímulo dos genes responsáveis pela produção das proteínas de resposta antiviral e do MHC.<sup>(44)</sup>

Alguns indivíduos têm alterações genéticas nas STATs e/ou na JAK, o que impediria a formação das proteínas antivirais.<sup>(45)</sup>

Diversas proteínas virais têm mostrado capacidade de escapar à ação do interferon e a alta taxa de resistência ao tratamento da hepatite C com INF  $\alpha$  é um exemplo disso.<sup>(44,45)</sup>

O VHC possui estratégias de evasão da resposta inata, como:

- o complexo de replicação viral parece ser formado por uma membrana altamente resis-

te a proteases e nucleases *in vitro*, o que protege o VHC da detecção da resposta inata<sup>(40)</sup>

- a proteína do core do VHC interage com diversos fatores celulares, como receptor de TNF (fator de necrose tumoral), o que diminui a atividade citolítica dos LT<sup>(46)</sup>
- proteínas do core, proteases NS3/4A e NS5A impedem a ação antiviral do IFN<sup>(40)</sup>
- NS3/4A podem impedir o reconhecimento do receptor TRL<sup>(5)</sup>
- NS5A e E2 podem ligar-se à PKR bloqueando sua atividade<sup>(5)</sup>
- múltiplas mutações no ISDR (região que determina a sensibilidade ao INF) modificam a região NS5A, que inibe a fosforilação do PKR, impedindo sua ação antiviral<sup>(45)</sup>
- a região E2 do VHC contém uma seqüência de oito aminoácidos idênticos ao do PKR e essa seqüência do VHC é mais freqüente no genótipo 1 do que nos 2 e 3 do VHC, sendo uma provável causa de sua maior resistência ao tratamento com INF<sup>(44)</sup>
- mutações na seqüência ISDR do NS5A suprimem a ação antiviral da 2-5OAS. Esta proteína está diminuída em não-respondedores ao tratamento com INF<sup>(44)</sup>

As populações celulares no fígado que participam da resposta inata são as células NK (*Natural Killer* ou "matadoras naturais"), as células NKT, células de Kupffer e

células dendríticas.<sup>(5)</sup> As células NK respondem minutos ou horas após a infecção pelo VHC através da polarização dos grânulos em direção à célula infectada e liberação de perforinas, que vão fragmentar o núcleo da célula infectada e induzir sua morte.<sup>(47)</sup> Elas inibem a replicação viral com produção de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), que recrutam células inflamatórias intra-hepáticas e estimulam a resposta Th1,<sup>(48)</sup> induzindo a necrose ou apoptose da célula infectada<sup>(49)</sup> pelo VHC. Estudos sugerem que o VHC inibe genes de receptores da ativação das células NK, diminuindo a ação destas células e reduz o número e função das mesmas em indivíduos cronicamente infectados.<sup>(40)</sup> As células NK também têm a capacidade de aumentar as funções das células dendríticas na presença de células hepáticas, mas essa capacidade está comprometida em células NK derivadas de pacientes com hepatite C crônica, onde a produção de IL-10 e TGF- $\beta$  pode inibir a ação das células dendríticas.<sup>(50)</sup>

Após a entrada do VHC na célula hospedeira, a ligação da glicoproteína E2 ao receptor CD81 das células NK inibe a função destas células,<sup>(7,51)</sup> alterando a resposta imune à infecção pelo VHC. A glicoproteína E2 também inibe a citotoxicidade e a produção de IFN- $\gamma$  pelas células NK.<sup>(40)</sup>

Diversos trabalhos têm sugerido que a falta de reconhecimento do VHC pelas células dendríticas contribui para a persistência da hepatite C.<sup>(50,52-54)</sup>

## RESPOSTA HUMORAL AO VHC

Após a infecção pelo VHC, há expressão da região hipervariável NS1/E2 do envelope na superfície do vírus que estimula os LB para produção de altos títulos de anticorpos com o objetivo de debelar a permanência do vírus.<sup>(44)</sup> O aparecimento de anticorpos contra o VHC é significativamente demorado, podendo ser detectado de 7 a 31 semanas após a infecção.<sup>(7)</sup> O VHC sofre pressão seletiva do hospedeiro, o que estimulará a elevada variação nucleotídica e o aparecimento de mutações das proteínas do envelope, selecionando variantes genômicas na tentativa de eliminar o sítio de reconhecimento da resposta imune.<sup>(55)</sup> A grande quantidade de quasiespécies do VHC formada dribla a resposta humoral e a ação dos anticorpos neutralizantes do VHC parece ser insuficiente ao controle da infecção,<sup>(7)</sup> conseqüentemente há persistência da mesma.<sup>(15)</sup>

O VHC pode mimetizar o sistema imune levando ao escape viral ou a uma imunidade pós-infecciosa, como a hepatite auto-imune tipo 2.<sup>(2,56)</sup> Os anticorpos contra o VHC têm sido implicados no dano tecidual devido à formação de imunocomplexos, como anticorpos antinucleares,<sup>(57)</sup> auto-anticorpos contra citocromo P450 e anticorpo contra fígado e rim.<sup>(4)</sup> A deposição de imunocomplexos tem sido relacionada ao surgimento de manifestações extra-hepáticas, como artrite, crioglobulinemia,<sup>(58)</sup> vasculite, glomerulonefrite, síndrome Sicca e

prurido, que representam substancial morbidade ao paciente.<sup>(57)</sup>

Há evidências de infecção pelo VHC resolvida pela resposta celular com CD4+ e CD8+ específicos, onde não houve formação de anticorpos contra este vírus,<sup>(59,60)</sup> mostrando que nem sempre a resposta humoral participa da resposta à infecção pelo VHC.

## RESPOSTA CELULAR AO VHC

Como há fraca resposta humoral ao VHC, considera-se que a reatividade de linfócitos T citotóxicos (LTC) ou LTCD8+ seja fundamental para a eliminação viral<sup>(61,62)</sup> e que sua ação deficiente seria um dos fatores responsáveis pela cronificação da infecção.<sup>(7,63,64)</sup> Os LTCD8+ podem eliminar o VHC do fígado por dois mecanismos: indução da apoptose em hepatócitos infectados ou pela supressão da replicação através da produção de IFN- $\gamma$ .<sup>(22,65)</sup> A resposta dos LTC é menos vigorosa em pacientes cronicamente infectados do que durante a fase aguda da infecção.<sup>(4)</sup> Isto pode ser resultado da imunotolerância ou da exaustão da resposta dos LTCD8+ à alta carga viral do VHC que persiste nos indivíduos cronicamente infectados.<sup>(4)</sup>

Além dos LTCD8+, os LTCD4+ também parecem estar envolvidos na lesão viral mediados pelo aumento da expressão do MHC classe II. Estudos têm relacionado a resposta vigorosa e duradoura dos LTCD4+ à eliminação do VHC na infecção aguda.<sup>(4,66)</sup> Por outro lado, a perda da reatividade específica dos LTCD4+

ao VHC está associada à persistência do vírus e progressão do dano ao fígado.<sup>(67,68)</sup>

Na infecção aguda pelo VHC, o pico sérico de transaminases corresponde à resposta celular, sugerindo que a lesão hepática é imunomediada.<sup>(5,64)</sup> Sabe-se que após sua ativação, os LT entram em proliferação clonal secretando citocinas e outras substâncias que podem afetar de forma variável a função hepática.<sup>(69)</sup>

Diversas citocinas atuam como mediadoras da inflamação na hepatite C crônica e têm sido relacionadas à morte do hepatócito, colestase e fibrose e, paradoxalmente, atuam na regeneração após a injúria hepática.<sup>(69,70)</sup> Discute-se que o desbalanço entre a produção de citocinas Th1 e Th2 está relacionado com a progressão da hepatite C crônica. A expressão de citocinas Th1 como IL (interleucina) 2 e fator de necrose tumoral (TNF)  $\alpha$  foi relacionada com a expressão de doença hepática mais agressiva, enquanto a expressão de citocinas Th2, como IL-10, foi relacionada à doença hepática mais branda.<sup>(71)</sup>

A produção de TNF- $\alpha$  é um dos eventos mais precoces da lesão hepática e o “gatilho” da produção das outras citocinas,<sup>(72)</sup> além de estar implicada na indução de apoptose dos hepatócitos nas hepatites virais.<sup>(73)</sup>

Citocinas como o interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ , interleucina (IL) 6 e IL-8 estão aumentadas em indivíduos com hepatite C crônica.<sup>(74-82)</sup> e alguns autores têm mostrado que esse aumento é proporcional à lesão histológica.<sup>(27,76,83,84)</sup>

Há evidências de que a IL-4 pode modular a resposta imune em indivíduos com VHC,<sup>(75)</sup> principalmente pela ação da Th2 na hepatite C.

A IL-10 pode suprimir a proliferação tanto da resposta Th1 como da Th2 e induzir a anergia.<sup>(85)</sup> Há evidências do aumento desta citocina na hepatite C crônica,<sup>(75)</sup> sendo que alguns estudos relatam a redução da atividade inflamatória<sup>(86)</sup> e outros da fibrose quando essa interleucina é administrada a pacientes com VHC crônica.<sup>(87)</sup>

Em diversos trabalhos, o fator de crescimento e transformação beta (TGF- $\beta$ ) está aumentado na hepatite C crônica e envolvido na progressão da fibrose, o que é discutido por alguns autores.<sup>(88,89)</sup>

Tanto o TGF- $\beta$  como a IL-10 têm sido analisados como moléculas imunomodulatórias, que atuam como imunossupressores no fígado.<sup>(90)</sup> Além disto, ambos têm sido descritos como inibidores da resposta imune e reguladores da ação de células dendríticas,<sup>(91)</sup> tentando estabelecer o equilíbrio entre a resposta Th1 e Th2 nas doenças crônicas.<sup>(92)</sup>

### FATORES DO HOSPEDEIRO ASSOCIADOS À PERSISTÊNCIA E PROGRESSÃO DA HEPATITE C

Na infecção pelo VHC, a constituição genética e o “status” imune do hospedeiro são importantes fatores envolvidos na persistência e progressão do vírus,<sup>(23,93)</sup> pois influenciam desde o reconhecimento e apresentação do antígeno até o tipo de resposta Th.<sup>(94)</sup>

Alguns alelos de MHC-II, como o DR5, têm sido relacionados com menor incidência de cirrose em indivíduos cronicamente infectados pelo VHC.<sup>(94)</sup> Rehermann et al.<sup>(95)</sup> reconheceram LTC restritos a HLA-A2 em 97% de pacientes cronicamente infectados pelo VHC, em contraste a 2% de controles negativos para anti-HCV. Especula-se que a apresentação de antígenos pelo MHC-II seja defeituosa em células infectadas pelo VHC, pois algumas proteínas virais inibiriam a apresentação do antígeno através da imunorregulação negativa induzida pelo INF.<sup>(44)</sup>

Algumas citocinas pró-inflamatórias parecem estar associadas à resposta da infecção viral, bem como a expressão de determinados haplótipos,<sup>(94)</sup> como os haplótipos da IL-10 que podem ser preditores de uma eliminação espontânea do VHC.<sup>(96)</sup> Entretanto, há divergências na literatura, pois outros autores não evidenciaram que o polimorfismo dos genes estudados seja fator relevante na eliminação do VHC ou na resposta ao tratamento.<sup>(97-99)</sup>

A influência dos dados demográficos como idade, gênero<sup>(6,34)</sup> e “raça”<sup>(100,101)</sup> na progressão da hepatite C pode ser devida às variações genéticas existentes entre os mesmos. Algumas pesquisas descrevem que a positividade do VHC aumenta com a idade,<sup>(34,101)</sup> onde haveria maior chance de progressão da doença.<sup>(6,34)</sup> O gênero masculino é mais prevalente em grande parte dos estudos de hepatite C<sup>(6,101)</sup> e, além disto, ele foi associado à progressão da doença para cirrose.<sup>(6,34)</sup> Alguns

estudos sugerem que descendentes afro-americanos (AA) têm pior evolução da hepatite C devido à maior propensão à cronicidade, resistência ao tratamento (maior porcentagem de genótipo 1) e desenvolvimento de hepatocarcinoma do que os descendentes caucasiano-americanos (CA).<sup>(100,102)</sup> Analisando 99 indivíduos cronicamente infectados e 31 que tiveram eliminação espontânea do VHC, Sugimoto et al.<sup>(103)</sup> evidenciaram que nos AA havia uma resposta LTCD4+ mais vigorosa que nos CA, com predomínio da resposta Th2 e manutenção da infecção. A evolução da hepatite C nas diferentes etnias poderia ser devida a fatores genéticos, como HLA classe-II que poderiam definir a eliminação espontânea do VHC.<sup>(104)</sup>

Há diversos fatores extrínsecos ao hospedeiro relacionados à progressão da hepatite C crônica, como o uso abusivo de álcool, o tabagismo,<sup>(6,34,105-109)</sup> a aquisição do VHC por via endovenosa, a co-infecção com outros vírus como HIV, VHB e HTLV.<sup>(6,110,111)</sup>

Os indivíduos que ingerem álcool têm maior prevalência de infecção pelo VHC.<sup>(112,113)</sup> Estudos sugerem que o álcool aumenta a habilidade do VHC para entrar e persistir no organismo.<sup>(112)</sup> Outros discutem que o uso de álcool afeta alguns componentes da resposta imune,<sup>(112)</sup> pode alterar a resposta inflamatória das citocinas, aumentando a viremia e pode ser um importante co-fator no desenvolvimento do hepatocarcinoma.<sup>(114)</sup> Além disto, o uso de álcool em indivíduos com VHC aumenta a

esteatose hepática e induz apoptose.<sup>(107,112,115)</sup>

O tabagismo pode induzir a lesão direta no fígado, indireta (efeito tóxico), ter efeitos imunológicos (produção de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  que causam lesão hepática), além de aumentar a atividade inflamatória e fibrose hepáticas.<sup>(109)</sup>

## REFERÊNCIAS

- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13(17):2436-41.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris 26-28, February 1999. Consensus Statement. *J Hepatology* 1999;30:956-61.
- Brown PMJ, Neuman MG. Immunopathogenesis of hepatitis C viral infection: Th1/Th2 responses and the role of cytokines. *Clin Biochemistry* 2001;34:167-171.
- Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 1999;30:595-601.
- Dustin LB, Rice CM. Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C. *Annu Rev Immunol* 2007;25:71-99.
- Poynard T et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;394:825-32.
- Pawlotsky JM. Pathophysiology of hepatitis C infection and related liver disease. *Trends Microbiol* 2004;12(2):96-102.
- Major ME et al. *Hepatology* 1997;25:1527-38.
- McGarvey MJ et al. Structure and molecular virology. In: Zuckerman AJ, Toma HC, editors. *Viral hepatitis*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p.253-70.
- Koziel MJ et al. Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis. *J Immunol* 1992;149(10):3339-3344.
- Gowans EJ. Distribution of markers of hepatitis C virus infection throughout the body. *Semin Liver Dis* 2000;20:85-102.
- MacDonald AJ et al. CD4 T helper type 1 and regulatory T cells induced against the same epitopes on the core protein in hepatitis C virus-infected persons. *J Infect Dis* 2002;185:720-7.
- Ferri C et al. Hepatitis C virus infection and B-cell lymphomas. *Eur J Clin* 1994;30:1591-2.
- Maggi F et al. Differences in hepatitis C virus quasispecies composition between liver, peripheral blood mononuclear cells and plasma. *J Gen Virol* 1997;78(Pt 7):1521-5.
- Giannini C, Bréchet C. Hepatitis C virus biology. *Cell Death and Differentiation* 2003;10(S27):37-38.
- Pileri P et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938-41.
- Polyak SJ. Hepatitis C virus-cell interactions and their role in pathogenesis. *Clin Liver Dis* 2003;7:67-88.
- Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature* 2005;436(18):933-8.
- Simmonds P et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J General Virology* 1993;74:2391-9.
- Simmonds P et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42(4):963-73.
- Wang XH et al. Progression of fibrosis during chronic hepatitis C is associated with rapid virus evolution. *J Virol* 2007;81(12):6513-22.
- Herzer K et al. Hepatitis viruses: live and let die. *Liver Int* 2007;27(3):293-301.
- Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immune system: a concise review. *Rev Med Virol* 2005;15(4):235-68.
- Haruna Y et al. Detection of hepatitis C virus RNA in liver tissues by an in situ hybridization technique. *J Hepatol* 1993;18(1):96-100.
- Brillanti S et al. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet* 1993;341(8843):464-5.
- Miller RH, Purcell RH. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:2057-61.
- Gonzalez-Peralta RP et al. Optimization for the detection of hepatitis C virus antigens in the liver. *J Hepatol* 1994;20:143-147.
- Barone AA et al. Response in patients with chronic HCV hepatitis to treatment with interferon-alpha. *Braz J Infect Dis* 1999;3(3):118-128.
- Naoumov NV. Hepatitis C virus-specific CD4+ T cells: do they help or damage? *Gastroenterology* 1999;117:1012-4.
- Delladetsima JK et al. Cholestatic syndrome with bile duct damage and loss in renal transplant recipients with HCV infection. *Liver* 2001;21(2):81-8.
- Dusheiko G et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994;19:13-8.
- Kobayashi M et al. The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology* 1996;23(4):695-9.
- Amoroso P et al. Correlation between virus genotype and chronicity rate in acute hepatitis C. *J Hepatology* 1998;28:936-44.
- Bellentani S et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44(6):874-80.
- Cholet E et al. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:272-8.
- Rubbia-Brandt L et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004;53(3):406-12.
- Sharma P et al. Hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 3 infection: does it correlate with body mass index, fibrosis, and HCV risk factors? *Dig Dis Sci* 2004 Jan;49(1):25-9.
- Kumar D et al. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002;36:1466-72.
- Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2006;12(42):6756-65.
- Thimme R et al. A target on the move: innate and adaptive immune escape strategies of hepatitis C virus. *Antiviral Res* 2006;69(3):129-41.
- Lloyd AR et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007;85(1):24-32.
- Mizukoshi E, Rehermann B. Immune responses and immunity in hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol* 2001;36(12):799-808.
- Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):778-809.
- Taylor DR et al. Hepatitis C virus and interferon resistance. *Microbes and Infection* 2000;2:1743-1756.
- Tan S-L, Katze MG. How hepatitis C virus counteracts the interferon response: the jury is still out on NS5A. *Virology* 2001;284:1-12.
- Chen CM et al. Direct interaction of hepatitis C virus core protein with the cellular lymphotoxin-beta receptor modulates the signal pathway of the lymphotoxin-beta receptor. *J Virol* 1997 Dec;71(12):9417-26.
- Rehermann B, Chisari FV. Cell mediated immune response to the hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000;242:299-325.
- Janeway CA et al. *Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença*. Tradução Ana Cristina Arámburu da Silva, Cristina Bonorino, Denise Cantarelli

- Machado, Gaby Renard, Isabel Cristina Ribas Werlang, Moisés Evandro Bauer. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. Cap. 1, p.37-101: Imunidade Inata.
49. Winnock M et al. Liver-associated lymphocytes: role in tumor defense. *Semin Liver Dis* 1993;13:81-92.
  50. Jinushi M et al. Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94/NKG2A leads to altered NK cell-induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2004;15:173(10):6072-81.
  51. Crotta S et al. Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. *J Exp Med* 2002;195(1):35-41.
  52. Longman RS et al. Presence of functional dendritic cells in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Blood* 2004;103(3):1026-9.
  53. Bain C et al. Impaired assostimulatory function of dendritic cells in chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2001;120(2):512-24.
  54. Sarobe P et al. Abnormal priming of CD4+ T cells by dendritic cells expressing hepatitis C virus core and E1 proteins. *J Virol* 2002;76(10):5062-70.
  55. Botarelli P et al. T-Lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection. *Gastroenterology* 1993;104:580-87.
  56. Cerny A, Chisari FV. Hepatitis C and autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000;31(3):811-2.
  57. Cacoub P et al (Multiviric Group). Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
  58. Agnello V. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Hosp Pract* 1995;30(3):35-42.
  59. Takaki A et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 2000;6(5):578-82.
  60. Lechner et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000;191(9):1499-1512.
  61. Missale G et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996;98:706-14.
  62. Gruner NH et al. Association of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis* 2000;181(5):1528-36.
  63. Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest* 1997;100(12):S9-S24.
  64. Thimme R et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001;194(10):1395-406.
  65. Kanto T, Hayashi N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Intern Med* 2006;45(4):183-91.
  66. Wertheimer AM et al. Novel CD4+ and CD8+ T-cell determinants within the NS3 protein in subjects with spontaneously resolved HCV infection. *Hepatology* 2003;37(3):577-89.
  67. Carucci P et al. Hepatitis C virus-specific T helper cell responses in recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 1997;26(suppl):145.
  68. Gerlach JT et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4+ T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:933-41.
  69. Kerr JFR et al. The nature of piecemeal necrosis in chronic active hepatitis. *Lancet* 1979;20:827-8.
  70. Marcellin P et al. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47-56.
  71. Napoli J et al. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology* 1996;24:759-65.
  72. Tilg H et al. How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases. *Liver Int* 2006;26(9):1029-39.
  73. Ding WX, Yin XM. Dissection of the multiple mechanisms of TNF-alpha-induced apoptosis in liver injury. *J Cell Mol Med* 2004;8(4):445-54.
  74. Tilg H et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103:264-74.
  75. Cacciarelli TV et al. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa. *Hepatology* 1996;24:6-9.
  76. Malaguamera M et al. Serum interleukin 6 concentrations in chronic hepatitis C patients before and after interferon-alpha treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35(9):385-8.
  77. Oyanagi Y et al. Enhanced expression of interleukin-6 in chronic hepatitis C. *Liver* 1999 Dec;19(6):464-72.
  78. Biró L et al. Changes in the acute phase complement component and IL-6 levels inpatients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b. *Immunol Lett* 2000;72:69-74.
  79. Polyak SJ et al. Elevated levels of interleukin-8 in serum are associated with hepatitis C virus infection and resistance to interferon therapy. *J Virol* 2001;75(13):6209-11.
  80. Lapinski TW. The levels of IL-1 beta, IL-4 and IL-6 in the serum and the liver tissue of chronic HCV-infected patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2001;49(4):311-6.
  81. Kasprzak et al. Expression of cytokines (TNF- $\alpha$ , il-1  $\alpha$ , and IL-2) in chronic hepatitis C: comparative hybridocytochemical and immunocytochemical study in children and adult patients. *J Histochemistry and Cytochemistry* 2004;52(1):29-38.
  82. Kamal SM et al. Kinetics of intrahepatic hepatitis C virus (HCV)-specific CD4+ T cell responder in HCV and *Schistosoma mansoni* coinfection: relation to progression of liver fibrosis. *J Infect Dis* 2004;189:1140-1150.
  83. Shimoda K et al. Interleukin-8 and hIRH (SDF1-alpha/PBSF) mRNA expression and histological activity index in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28(1):108-15.
  84. Neuman MG et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis. *J Viral Hepat* 2002;9:134-140.
  85. Taylor A et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology* 2006;117(4):433-42.
  86. Nelson DR et al. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect. *Hepatology* 2003 Oct;38(4):859-68.
  87. Nelson DR et al. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000;118:655-60.
  88. Roulot D et al. Quantitative analysis of transforming growth factor beta 1 messenger RNA in the liver of patients with chronic hepatitis C. Absence of correlation between high levels and severity of disease. *Hepatology* 1995;21:298-304.
  89. Nelson DR et al. Transforming growth factor-beta 1 in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 1997;4(1):29-35.
  90. Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver. *Immunol Rev* 2000;174:21-34.
  91. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006;43:S54-62.
  92. Yazdanbakhsh M et al. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296(5567):490-4.
  93. Chitturi S, George J. Predictors of liver-related complications in patients with chronic hepatitis C. *Ann Med* 2000;32:588-591.
  94. Thurst MR et al. Host factors in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:345-50.
  95. Rehermann B et al. Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Invest* 1996;98:1432-40.
  96. Mangia A et al. IL-10 haplotypes as possible predictors of spontaneous clearance of HCV infection. *Cytokine* 2004;25(3):103-9.
  97. Bozkaya H et al. Circulating IL-2 and IL-10 in chronic active hepatitis C with

- respect to the response to IFN treatment. *Infection* 2000;28:309-13.
98. Constantini PK et al. Interleukin-1, interleukin-10 and tumour necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms in hepatitis C virus infection: an investigation of the relationships with spontaneous viral clearance and response to alpha-interferon therapy. *Liver* 2002;22(5):404-12.
  99. Minton EJ et al; Trent Hepatitis C Study Group. Clearance of hepatitis C virus is not associated with single nucleotide polymorphisms in the IL-1, -6, or -10 genes. *Hum Immunol* 2005;66(2):127-32.
  100. Reddy KR et al. Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999;30:787-93.
  101. Lepe R et al. Ethnic differences in the presentation of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006;13(2):116-20.
  102. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5:87-107.
  103. Sugimoto K et al. Influence of ethnicity in the outcome of hepatitis C virus infection and cellular immune response. *Hepatology* 2003;37:590-599.
  104. Azocar J et al. MHC class II genes in HCV viral clearance of hepatitis C infected Hispanic patients. *Hum Immunol* 2003;64(1):99-102.
  105. Pessione F et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:121-125.
  106. Campollo RO. Hepatitis C virus infection and alcohol. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67 Suppl 2:S80-3.
  107. Vento S, Cainelli F. Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol? *Lancet Infectious Dis* 2002;2(5):303-9.
  108. Monto A et al. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis c-related fibrosis. *Hepatology* 2004;39:826-34.
  109. El-Zayadi AR. Heavy smoking and liver. *World J Gastroenterol* 2006;12(38):6098-101.
  110. Kishihara Y et al. Human T lymphotropic virus type I infection influences hepatitis C virus clearance. *J Infect Dis* 2001;184:1114-9.
  111. Einav S, Koziel MJ. Immunopathogenesis of hepatitis C virus in the immunosuppressed host. *Transpl Infect Dis* 2002;4(2):85-92.
  112. Campollo RO. Hepatitis C virus infection and alcohol. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67(Suppl 2):S80-3.
  113. Sanchez Avila JF. Hepatitis C and addictions. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67(Suppl2):S84-7.
  114. Schiff E. The alcoholic patient with hepatitis C virus infection. *Am J Med* 1999;107(6B):95S-9.
  115. Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(3):242-52.

# Terapia Antifibrótica na Hepatite C Crônica

**Rinaldo Focaccia Siciliano, Antonio Alci Barone**

*Laboratório de Hepatites - LIM 47 - DMIP-HC-FMUSP - São Paulo - SP - Brasil.*

**A**s características histológicas mais marcantes da hepatite C crônica são a necrose hepatocelular, o infiltrado inflamatório e a fibrose. Diferentemente dos dois primeiros, que apresentam flutuações, a fibrose hepática evolui de forma progressiva como uma seqüela patológica devido à lesão hepática crônica induzida pelo vírus C. A fibrose é resultado do acúmulo de componentes da matriz extracelular levando a distorção da arquitetura do fígado, alterações da microcirculação hepática e disfunções celulares. Este processo patológico hepático se desenvolve lenta e progressivamente, produzindo repercussões clínicas somente no seu estágio final, a cirrose hepática, o que pode levar décadas. Desta forma, o reconhecimento do grau de fibrose através da biópsia hepática ou de sua taxa de progressão é crucial para o entendimento da história natural da hepatite C crônica.

Alguns autores identificaram fatores do hospedeiro associados com a aceleração da progressão da fibrose hepática na infecção pelo VHC. Os mais importantes são idade superior a 40 anos ao momento da infecção pelo VHC, sexo masculino, consumo excessivo de álcool e condições que levam à imunodeficiência, como a infecção pelo HIV ou transplante. Outros fatores também parecem contribuir para uma progressão mais rápida para a fibrose, como a esteatose hepática, co-infecção com VHB, obesidade e diabetes mellitus.

Avanços recentes produzidos em estudos clínicos e de ciência básica trouxeram novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias que possam conter a progressão do processo fibrogênico ou até promover a reversão da fibrose hepática. Estes avanços ocorreram a partir do reconhecimento dos tipos celulares

fibrogênicos existentes no fígado, das principais vias para formação da fibrose e do seu potencial de reversibilidade.

A fibrose parece decorrer de um desequilíbrio entre a síntese e a degradação da matriz extracelular, resultando em um acúmulo de tecido conjuntivo no fígado. Este processo é despertado e sustentado pela lesão hepática crônica causada pelo vírus da hepatite C e leva à desestruturação da arquitetura hepática normal, culminando com o desenvolvimento de cirrose/insuficiência hepática. As células estreladas são os principais produtores de matriz extracelular no tecido hepático lesado. Num fígado normal, encontram-se presentes no espaço de Disse e são os principais reservatórios de vitamina A. A lesão hepática crônica secundária ao VHC, através do aumento de radicais livres e mediadores fibrogênicos, leva à ativação das células estreladas,

sua proliferação e diferenciação em miofibroblastos, adquirindo propriedade contrátil, pró-inflamatória e fibrogênica. Uma vez ativadas, migram para as regiões de lesão com papel de reparo secretando grande quantidade de matriz extracelular. As células estreladas ativadas também produzem citocinas que perpetuam seu estado de ativação, bem como são estimuladas pela apoptose de hepatócitos lesados. Os leucócitos atraídos pelo processo inflamatório hepático secundário à infecção pelo VHC também induzem a produção de colágeno pelas células estreladas. Estas células ativadas, por sua vez, têm atividade pró-inflamatória, alimentando um ciclo vicioso.

Em condições fisiológicas, o excesso de matriz extracelular é degradado através de um controle exercido pelas metaloproteinases. Os miofibroblastos hepáticos ativados, além de produzirem grandes quantidades de colágeno Tipo I e Tipo III, secretam inibidores teciduais de metaloproteinases, que atuam como um bloqueio à atividade colagenolítica. Várias partes deste processo de acúmulo da matriz extracelular no tecido hepático começam a ser compreendidas, mas existem ainda muitas lacunas. Além da eficiente ação das metaloproteinases como colagenolíticos, a degradação da matriz extracelular no fígado também pode ocorrer através da ação de neutrófilos, macrófagos

e das próprias células estreladas, mas a importância de cada uma delas e sua modulação ainda não são muito claras. Vários fatores de crescimento solúveis regulam a ativação das células estreladas, assim como sua proliferação e a atividade fibrogênica (ex.: fator de crescimento derivado de plaquetas, TGF $\beta$ , endotelina-1).

O reconhecimento dos mecanismos que envolvem o processo de fibrose hepática levou a uma nova perspectiva de desenvolvimento de drogas antifibrinogênicas em modelos animais. Entretanto, ainda existe uma barreira para que os resultados positivos obtidos em laboratório possam ser reproduzidos em humanos. Novas linhas de pesquisa buscam atenuar a ativação das células estreladas, inibir algumas de suas propriedades quando ativadas, promover sua apoptose ou estimular a degradação da matriz extracelular. Não existem terapias específicas antifibróticas aprovadas para uso em humanos, mas muito esforço tem sido empregado em estudos laboratoriais nesta promissora área.

Na prática clínica, o tratamento da hepatite C com peg/interferon-alfa associado à ribavirina é o único esquema farmacológico atualmente disponível capaz de modificar a evolução natural da fibrose hepática. Isto ocorre não simplesmente pela supressão da viremia (resposta virológica sustentada), mas possivelmente

também por um papel antifibrótico relacionado ao peg/interferon-alfa. Estudos clínicos recentes mostram regressão da fibrose hepática, ou redução na sua taxa de progressão em pacientes que experimentaram algum esquema terapêutico contendo interferon-alfa ou peginterferon. Este efeito é mais aparente ainda entre pacientes com hepatite C que obtiveram resposta bioquímica ou virológica após a terapia. Devemos destacar que a maior parte destes estudos teve um desenho retrospectivo e o objetivo principal foi uma avaliação da resposta virológica ao tratamento com interferon-alfa.

Embora a fibrose hepática seja um processo dinâmico, sua regressão é lenta e necessita de terapia e seguimento prolongados. Estudos multicêntricos prospectivos comparativos avaliando o impacto histológico da terapia de manutenção com peginterferon em baixas doses vs. placebo em pacientes com hepatite C “não-respondedores” encontram-se atualmente em curso. Resultados interinos destes trabalhos são bastante promissores; com cerca de pouco mais de dois anos de terapia com peginterferon já apontam redução da fibrose ou de complicações clínicas decorrentes da cirrose hepática. Os resultados finais com análise histológica após seguimento de longo prazo e inclusão de grande número de pacientes poderão consolidar uma avaliação de segurança, be-

nefício clínico, histológico e custo-efetividade do uso prolongado de peginterferon em baixas doses na hepatite C.

A atuação do clínico para modificar favoravelmente a história natural da fibrose hepática relacionada à hepatite C não deve ser restrita à remoção do VHC como fator agressor/pró-inflamatório hepático (resposta virológica sustentada) ou uso do interferon como potencial antifibrótico. Na prática diária, outras estratégias para atenuar a progressão da fibrose hepática baseiam-se na ação sobre fatores modificáveis que podem interferir na história natural do vírus C:

abandono do etilismo, prevenção e controle da obesidade e prevenção da co-infecção com HIV ou VHB.

Embora muito progresso tenha sido conquistado em ciência básica no conhecimento dos mecanismos biológicos que levam ao desenvolvimento da fibrose hepática, ainda são aguardados ensaios clínicos que possam validar novas drogas ou estratégias antifibrogênicas.

## REFERÊNCIAS

1. Albanis E and Friedman SL. Antifibrotic agents for liver disease. *Am J Transplant* 2006;6(1):12-9.
2. Friedman SL, Rockey DC and Bissell DM. Hepatic fibrosis 2006: report of the Third AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2007;45(1):242-9.
3. Batailler R and Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115(2):209-18.
4. Marcellin P, Asselah T and Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S47-56.
5. Friedman SL and Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis - fact or fantasy? *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S82-8.
6. Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. *Hepatology* 2006;44(6):1675-84.
7. Kaiser P, Hass H, Lutze B et al. Long-term low dose treatment with pegylated interferon alpha 2b leads to a significant reduction in fibrosis and inflammatory score in chronic hepatitis C nonresponder patients with fibrosis or cirrhosis. 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Massachusetts - USA 2006.
8. Afdhal N, Freilich B, Levine R et al. Colchicine versus peg-interferon long-term (COPILOT) trial: interim analysis of clinical outcomes at year 2. *Hepatology* 2004;40:238A.

# Diagnóstico Laboratorial para Hepatite C

**Neiva Sellan Lopes Gonçalves, Fernando Lopes Gonçalves Júnior**

*Grupo de Estudos das Hepatites - MI/FCM/UNICAMP - Campinas - SP - Brasil.*

## DETECÇÃO SOROLÓGICA DO VHC

O diagnóstico sorológico de pacientes infectados pelo vírus da hepatite C (VHC) pode ser realizado utilizando-se duas categorias de testes. Testes indiretos, que detectam anticorpos contra o VHC e testes diretos, que detectam, quantificam ou caracterizam componentes da partícula viral, como a pesquisa do RNA do VHC e o teste de detecção do antígeno do core do VHC.

Os anticorpos anti-HCV são habitualmente detectados utilizando-se ensaios imunoenzimáticos de terceira (EIA/ELISA-3) e quarta (EIA/ELISA versão 4) gerações, os quais contêm antígenos do core e genes não-estruturais do VHC. Nos testes de EIA que detectam o anti-HCV, disponíveis no mercado, a determinação da especificidade foi maior que 99%. Já a sua sensibilidade foi de 95-99%, sendo mais difícil de determinar, devido à ausência de

testes padrão ouro de alta sensibilidade.<sup>(1)</sup> Entretanto, raros resultados falsos-positivos para o anti-HCV podem ocorrer, principalmente em populações com prevalências menores que 10%.<sup>(2-4)</sup>

Muitas razões existem para que os laboratórios não utilizem na rotina o teste suplementar baseado em imunoblot, como por exemplo o RIBA (Recombinant Immunoblot Based Assay), para complementar o diagnóstico de infecção pelo VHC. Entre as principais razões está a ausência de padrões laboratoriais que avaliem seu desempenho e interpretação, aliados a sua real acurácia, além do seu alto custo. Este teste, também, não distingue infecção presente de passada, sendo que seu uso é apenas indicado para confirmação do resultado do EIA.

Já o uso de testes de detecção de ácidos nucléicos (NAT) permite diferenciar os indivíduos virêmicos dos não-virêmicos, através da detecção do RNA do VHC, possibilitando ao

clínico uma abordagem diferenciada dos indivíduos anti-HCV positivos. No entanto, podem existir situações onde o RNA do VHC não é detectado, (RNA do VHC negativo) e o indivíduo apresenta infecção ativa pelo VHC. Isto pode ocorrer em indivíduos onde os títulos de anticorpos anti-HCV estão elevados e os títulos de RNA são baixos.<sup>(5)</sup> Assim, o RNA do VHC pode não ser detectável em determinados indivíduos na fase aguda da hepatite C, porém estes achados são transitórios e uma infecção crônica pode se desenvolver.<sup>(6)</sup> Em adição, a positividade intermitente do RNA do VHC tem sido observada entre indivíduos com infecção crônica pelo VHC.<sup>(6-8)</sup> A negatividade do resultado do RNA do VHC pode indicar uma infecção resolvida. Entre indivíduos anti-HCV positivos que adquiriram a infecção após os 45 anos, 15 a 25% resolvem a mesma espontaneamente. Esta proporção aumenta para 40 a 45% entre os que adquiriram a infecção

pelo VHC quando crianças ou adultos jovens.<sup>(9)</sup>

Diferentes testes baseados no teste chamado Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) têm sido desenvolvidos para detectar diretamente a partícula viral. A PCR “em tempo real” (real time PCR) apresenta como característica a amplificação concomitante com a detecção, permitindo a avaliação do número de genomas virais no início e durante todo o decorrer da reação. A detecção qualitativa do RNA do VHC por transcrição reversa (RT) e PCR é geralmente aceita como o teste mais sensível e padronizado, até agora.<sup>(10,11)</sup> Apesar disso, existe variabilidade dos resultados entre laboratórios, como pode ser evidenciado pela utilização de painéis internacionais de proficiência. A acurácia e a confiabilidade dos resultados estão diretamente envolvidas com os procedimentos laboratoriais adotados na execução dos testes.<sup>(12)</sup> A falta de cuidados preliminares na coleta das amostras, associada com o tempo de preparo e separação das amostras, pode ocasionar resultados incorretos. É de extrema importância que todos os procedimentos laboratoriais obedçam às Boas Práticas de Laboratório e sigam rigorosamente os protocolos padronizados pelos fabricantes dos conjuntos diagnósticos e reagentes.

O uso cuidadoso do NAT, padronizado para a detecção do RNA do VHC, e dos testes EIA (especificidade aliada à sensibilidade) fazem juntos o padrão ouro.

Uma alternativa para auxiliar no

diagnóstico é o uso da relação densidade óptica dividida pelo valor de corte (DO/C ou S/C - Sample/Cutoff) como um indicador de real positividade do teste. Estudos realizados em nosso meio mostram que em EIA repetidamente reagentes com DO/C maior que 3 se associam a 100% de resultados verdadeiros positivos (valor preditivo positivo) e apresentam em torno de 92% de positividade para o RNA do VHC por RT-PCR.<sup>(13)</sup> O valor preditivo positivo aumenta em relação à população estudada quando associado a fatores de risco, ALT elevadas e presença de doença hepática.

Os testes de EIA apresentam excelente reprodutibilidade em pacientes imunocompetentes, porém em pacientes hemodialisados e/ou imunocomprometidos a sensibilidade se reduz significativamente.<sup>(14)</sup>

Em populações de baixo risco, como doadores de sangue ou em triagens populacionais aleatórias, que não apresentam fatores de risco para aquisição de infecção pelo VHC, o EIA negativo é suficiente para excluir a presença do VHC. Entretanto, resultados falsos-positivos podem ocorrer nestas populações. Nestes casos, a pesquisa do RNA do VHC qualitativa deve ser realizada para confirmar o diagnóstico.

Em populações de alto risco, quando existe suspeita clínica de infecção pelo VHC, a positividade do EIA confirma a exposição ao VHC. A pesquisa do RNA do VHC qualitativa deve ser realizada para identificar os indivíduos com infecção crônica dos que eliminaram o VHC espontaneamente.

Em pacientes com hepatite crônica de causas desconhecidas com EIA anti-HCV negativo, em particular em pacientes imunocomprometidos,<sup>(14)</sup> a pesquisa do RNA do VHC qualitativa deve ser realizada. A presença do RNA do VHC confirma o diagnóstico, porém um resultado negativo não exclui a infecção pelo VHC. Nestes casos, uma nova pesquisa do RNA do VHC é recomendada, seis meses após a primeira investigação.

A detecção do antígeno do core do vírus da hepatite C através de um EIA pode ser uma alternativa no diagnóstico precoce da infecção pelo VHC.

O “VHC core antigen ELISA” foi desenvolvido para ser utilizado como um teste sorológico de triagem, para detecção do antígeno do core do VHC, principalmente no período de janela imunológica, quando não são detectados os anticorpos. Este ensaio durante estudos realizados mostrou sensibilidade próxima dos testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) com uma diferença média de detecção de 1 a 2 dias.<sup>(15)</sup>

A partir deste ensaio, um novo ensaio foi desenvolvido para detectar e quantificar o antígeno do core do VHC. Este novo ensaio, através de modificações incorporadas, como a dissociação de imunocomplexos, que permite a detecção de antígenos livres e antígeno do core ligado a anticorpos, e a mudança na amplificação do sinal, através da modificação do conjugado, aumentaram a sensibilidade do teste. Estudos de-

monstram que este teste pode reduzir a janela imunológica em 3,3 dias em relação ao teste anterior (VHC core antigen ELISA). Este aumento de sensibilidade tem levado a um decréscimo significativo de 58 dias no período de janela imunológica. A diferença entre este EIA e a PCR foi somente de 0,24 dias.<sup>(16)</sup>

Pode-se considerar este teste como uma alternativa viável para a detecção direta da viremia, quando os testes de NAT não podem ser utilizados por razões de custo, organização, emergência ou dificuldades logísticas.

Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado testes que permitem em um único ensaio a detecção simultânea ou combinada do antígeno e do anticorpo do VHC. Estes testes, conhecidos como VHC combinação Ag/Ac (Combo VHC Ag/Ab), apresentam alta sensibilidade e especificidade, reduzindo a janela imunológica (quando não são detectados os anticorpos) em até 12 dias.<sup>(17)</sup> Estudos realizados com este ensaio mostraram sensibilidade próxima dos testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) com uma diferença média de detecção de 1 a 2 dias.<sup>(18)</sup> O uso do NAT no diagnóstico da infecção pelo VHC permite diferenciar os indivíduos virêmicos dos não-virêmicos através do encontro do RNA do VHC.

Assim, estes testes poderão ser considerados como uma solução futura plausível, em triagens de doadores de sangue, programas de transplantes de órgãos e em casos de exposição ocupacional, onde um

diagnóstico rápido e de baixo custo é necessário.

Os ensaios de detecção qualitativa do RNA do VHC são ferramentas importantes porque são significativamente mais sensíveis que a maioria dos testes quantitativos. Os ensaios qualitativos estão baseados no princípio de amplificação do alvo usando ou a PCR ou a amplificação mediada pela transcrição (TMA). O valor de corte (cut-off) do limite inferior de detecção do RNA do VHC destes ensaios comerciais é de 50 UI/ml e 6 UI/ml, respectivamente.<sup>(19)</sup> A especificidade destes ensaios excede a 99%. Um teste positivo para o RNA do VHC confirma a replicação ativa do VHC. Um seguimento clínico-laboratorial com a pesquisa do RNA do VHC deverá ser feito para confirmar a ausência de replicação ativa do VHC. Uma vez confirmada a infecção pelo VHC, a repetição do teste qualitativo para o RNA do VHC, em pacientes em seguimento clínico, porém sem tratamento, não apresenta nenhuma utilidade diagnóstica.

A quantificação do RNA do VHC pode ser feita pela amplificação do alvo (PCR) ou pela técnica de amplificação do sinal (branched DNA - bDNA). Nestes ensaios comerciais, o valor de corte para quantificação do RNA do VHC, no limite inferior, varia de 600 a 615 UI/ml, e o limite linear superior é de 850.000 UI/ml a 7.700.000 UI/ml.<sup>(20)</sup> A padronização em UI não representa o número real de partículas virais na preparação. Existem variações significativas entre ensaios comerciais. A dinâmica de cada ensaio deve ser observada e

diluições apropriadas do material em análise devem ser feitas para garantir a acurácia da quantificação.

O ensaio ideal para RNA do VHC deve ter um limite de detecção inferior de 5 a 50 UI/ml e 6 a 7  $\log_{10}$  de curva de linearidade. Os ensaios tradicionais de detecção da carga viral como o bDNA e o Roche Monitor apresentam um limite de detecção de 615 UI/ml e 600 UI/ml, respectivamente,<sup>(21,22)</sup> que são inadequados para definir resposta ao final do tratamento ou resposta virológica sustentada. Os ensaios de PCR em tempo real são uma ferramenta promissora por causa da sensibilidade e larga faixa de linearidade. O Cobas Taqman 48VHC tem um limite de detecção entre 10 a 100 UI/ml, o que o torna um ensaio quantitativo recomendado para uso no acompanhamento do tratamento (início e semana 12).<sup>(23)</sup>

## INFECÇÃO AGUDA E ACIDENTE PERFUROCORTE

Após exposição ao VHC, os anticorpos anti-HCV podem ser detectados pelo EIA em 50 a 70% dos pacientes no início dos sintomas, aumentando para aproximadamente 90% após três meses. O RNA do VHC pode ser detectado, rotineiramente, no final da primeira até a terceira semana após exposição e está presente no início dos sintomas. A ALT apresenta níveis acima dos valores normais de duas a oito semanas após a infecção e cursa concomitantemente com o início das lesões hepatocíticas.

## TRANSMISSÃO VERTICAL

Uma questão importante é como exatamente se define a transmissão materno-infantil da infecção pelo VHC. Muitas crianças nascidas de mães com infecção crônica pelo VHC apresentam o anti-HCV detectável (IgG) no sangue adquirido por transferência passiva placentária. Estes anticorpos adquiridos passivamente continuarão a ser detectáveis na criança nos primeiros 12 a 15 meses de vida. Assim, o critério para identificar a transmissão materno-infantil da infecção pelo VHC será a detecção do anti-HCV e do RNA do VHC no sangue da criança, após os 18 meses de vida.

## INFECÇÃO CRÔNICA

Em pacientes com infecção crônica pelo VHC, o diagnóstico de hepatite crônica é baseado na detecção do anti-HCV e do RNA do VHC no sangue, usando técnicas de alta sensibilidade e confirmado pela biópsia hepática.

A perda do anti-HCV e a presença isolada do RNA do VHC é incomum em pacientes imunocompetentes com hepatite crônica pelo VHC, porém pode ocorrer em hemodialisados e pacientes com profunda imunodeficiência.

## ACOMPANHAMENTO DA TERAPÊUTICA

Somente pacientes com RNA do VHC detectável devem ser considerados para o tratamento. A genotipagem deve ser feita no início

do tratamento para definir a duração do mesmo. Isto porque, segundo os protocolos de terapêutica, os pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 devem ser tratados por 24 semanas, enquanto aqueles com infecção pelo genótipo 1 devem ser tratados por 48 semanas.<sup>(24)</sup>

Uma grande limitação na avaliação dos pacientes com infecção crônica pelo VHC tem sido a falta de padronização dos testes para detecção do RNA do VHC. Tem sido observada diferença importante nos ensaios utilizados tanto em relação à sensibilidade (limite mínimo de detecção) como na dinâmica dos mesmos. Estas diferenças não são somente observadas com os diferentes ensaios, mas também quando diferentes laboratórios executam um mesmo ensaio. Com o intuito de padronizar e uniformizar os testes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Instituto Nacional de Padrões Biológicos e Controles dos EUA (*National Institute for Biological Standards and Controls - NIBSC*) estabeleceram uma medida padrão denominada Unidade Internacional (UI). Assim, é importante que durante todo o seguimento clínico do paciente sob tratamento específico se utilizem sempre os mesmos ensaios e se possível o mesmo laboratório.<sup>(25-28)</sup>

A quantificação do RNA do VHC deve ser feita na amostra pré-tratamento e na 12ª semana com propósito de avaliar o valor preditivo de resposta terapêutica.

A pesquisa do RNA do VHC qualitativa, por apresentar limite de

detecção inferior de 50 UI/ml, deve ser utilizada na semana 4 do tratamento, como preditor de resposta virológica sustentada (RVS), ao final do tratamento, e seis meses após o término do tratamento para verificação da RSV. Portanto, pacientes em tratamento que se tornam negativos para a PCR na semana 4 apresentam alto valor preditivo positivo para desenvolver RVS.

## REFERÊNCIAS

1. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR* 2003;52:1-15.
2. Kleinman S, Alter H, Bush M et al. Increased detection of hepatitis C virus (HCV)-infected blood donors by a multiple-antigen HCV enzyme immunoassay. *Transfusion* 1992;32:805-613.
3. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J et al. Route of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-6.
4. Hyams KC, Riddle J, Rubertone M et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in the US military: a sero-epidemiologic survey of 21000 troops. *Am J Epidemiol* 2001;153:764-70.
5. Busch MP, Kleinmam SH, Jackson B, Stramer SL, Hewlett I, Preston S Committee report. Nucleic acid testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases: report of Interorganization Task Force on Nucleic Acid Amplification of Blood Donors. *Transfusion* 2000;40:143-59.
6. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM et al. Natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-6.
7. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al. Natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992;327:1899-905.
8. Larghi A, Zuin M, Crosignani A et al. Outcome of an out break of acute hepatitis C among healthy volunteers participating in pharmacokinetics studies. *Hepatology* 2002;36:993-1000.
9. Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long term outcome. *Semin Liver Dis* 2000;20:17-35.
10. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-1568.

11. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S65-S73.
12. Callendo AM, Valsamakis A, Zhou Y et al. Multilaboratory comparison of hepatitis C virus viral load assays. *J Clin Microbiol* 2006;44:1726-1732.
13. Gonçalves NSL, Costa FF, Vassalo J, Gonçalves Jr FL. Diagnosis of hepatitis C in Brazilian blood donors using a reverse transcriptase nested polymerase chain reaction: comparison with enzyme immunoassay and recombinant protein immunoblot assay. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2000;42(5):263-267.
14. Lakshmi V, Reddy Ak, Dakshinamurthy KV. Evaluation of commercially available third-generation anti-hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assay in patients on haemodialysis. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:140-2.
15. Tanaka EC, Ohue K, Aoyagi K et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology* 2000;32:388-393.
16. Laperche S, Le Marrec N, Simon N et al. A new HCV core antigen assay based on disassociation of immune complexes: an alternative to molecular biology in the diagnosis of early HCV infection. *Transfusion* 2003;43:958-62.
17. Laperche S, Elghouzzi M-H, More P et al. Is an assay for simultaneous detection of hepatitis C virus core antigen and antibody a valuable alternative to nucleic acid testing? *Transfusion* 45:1965-1972, 2005.
18. Laperche S, Le Marrec N, Girault A et al. Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection. *J Clin Microbiol* 2005;43:3877-3883.
19. Desombere I, Van Vlierberghe H, Couvert S et al. Comparison of qualitative (COBAS AMPLICOR HCV 2.0 *versus* VERSANT HCV RNA) and quantitative (COBAS AMPLICOR HCV monitor 2.0 *versus* VERSANT HCV RNA 3.0) assays for hepatitis C virus (HCV) RNA detection and quantification: impact on diagnosis and treatment of HCV infections. *J Clin Microbiol* 2005;43(6):2590-7.
20. Elbeik T, Surtihadi J, Destree M et al. Multicenter evaluation of performance characteristics of the Bayer VERSANT HCV RNA 3.0 assay (bDNA). *J Clin Microbiol* 2004;42:563-569.
21. Veillon P, Payan C, Picchio G et al. Comparative evaluation of the total hepatitis C virus core antigen, branched-DNA, and Amplicor Monitor assays in determining viremia for patients with chronic hepatitis C during interferon plus ribavirin combination therapy. *J Clin Microbiol* 2003;41:3212-3220.
22. Nolte FS, Fried MW, Shiffman ML et al. Prospective multicenter clinical evaluation of AMPLICOR and COBAS AMPLICOR hepatitis C virus tests. *J Clin Microbiol* 2001;39:4005-12.
23. Konnick EQ, Williams S, Ashwood ER et al. Evaluation of Cobas hepatitis C virus (HCV) Taqman anlyte -specific reagent assay nd comparison to the Cobas Amplicor HCV monitor v2.0 and Versant HCV bDNA 3.0 assays. *J Clin Microbiol* 2005;43:2133-2140.
24. Fried MW, Shiffman ML, Reddy C et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-992.
25. Shiffman ML, Ferreira-Gonzalez A, Reddy KR et al. Comparison of three commercially available assays for HCV RNA using the International Units standard: Implications for management of patients with chronic hepatitis C virus infection in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1159-66.
26. Podzorski RP. Molecular testing in the diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:285-290.
27. Schirm J, van Loon AM, Valentine-Thon E et al. External quality assessment program for qualitative and quantitative detection of hepatitis C virus in diagnostic virology. *J Clin Microbiol* 2002;40:2973-2980.
28. Pawlotsky JM. Diagnostic testing in hepatitis C virus infection: viral kinetics and genomics. *Semin Liver Dis* 2003;23:3-11.

# Hepatite C: Genotipagem

**Norma de Paula Cavalheiro**

*Laboratório de Hepatites - LIM 47 - DMIP-HC-FMUSP - São Paulo - SP - Brasil.*

A heterogeneidade do genoma do VHC foi notada no início da década de 90 e consequentemente testes de genotipagem foram desenvolvidos para delinear e diferenciar estas variantes, levando a diversas classificações em diferentes partes do mundo. Porém, em 1994, em publicação de consenso, ficaram estabelecidos critérios que consolidaram uma classificação universal que abrange a identificação de seis grandes grupos ou tipos virais e mais de 70 subtipos diferentes distribuídos em todo o mundo. Ficou estabelecido que os genótipos diferem-se uns dos outros em 31% a 33% e os subtipos em 20% a 25%.

A padronização da classificação do VHC veio ao encontro da uniformidade de dados publicados em trabalhos científicos, estudos epidemiológicos, de evolução e patogênese. Devido às particularidades genômicas de diferentes populações no mundo, foram criados bancos de centralização e captação de informações dos genomas dos VHC circu-

lantes por regiões, sendo o primeiro criado no Japão pelo Prof. Masashi Mizokami et al. (<http://s2as02.genes.nig.ac.jp/>), o segundo na União Européia pelo Prof. Gilbert Deleage et al. (<http://euVHCdb.fr/>) e o terceiro nos Estados Unidos pela Dra. Carla Kuiken et al. (<http://VHC.lanl.gov/> ou <http://VHC-db.org>). A acessibilidade destes bancos de dados que são consultados e alimentados por pesquisadores de todo o mundo colabora na padronização das nomenclaturas dos tipos e subtipos virais do VHC.<sup>(1)</sup>

Antes de 1994, novas variantes foram citadas no Vietnã, Tailândia, Burma e Indonésia. Estes tipos virais foram originalmente classificados como genótipos 7, 8, 9, 10 e 11. Estas variantes foram reclassificadas em 2005 e o genótipo 10a passou a ser denominado subtipo 3k e os genótipos 7a, 7d, 7b, 7e/7c, 11a, 9a, 9b, 9c, 8b e 8a passaram a subtipos 6e, 6c, 6d, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k e 6l, respectivamente.<sup>(1)</sup>

No Brasil, o genótipo 1 (um) do

VHC tem distribuição predominante, em média 70% da população infectada, seguido pelo genótipo 3 (25%) e 2, na casa de 5%. A Região Sul mostrou um perfil diferenciado, onde o genótipo 3 tem uma prevalência paralela ao genótipo 1.<sup>(2,3)</sup>

O tipo viral VHC pode ser determinado em uma amostra clínica de diferentes formas e as regiões do genoma do VHC consideradas adequadas, citadas por inúmeras referências, incluem o Core, E1, NS4 e NS5 e 5'UTR.<sup>(4,5)</sup>

O método mais direto e considerado padrão ouro é o seqüenciamento do genoma do VHC em uma determinada região que seja suficientemente divergente para que se possam distinguir os diferentes tipos e subtipos.<sup>(5)</sup>

Na prática temos duas categorias de ensaios para o diagnóstico dos tipos virais do VHC: a sorotipagem e a genotipagem.<sup>(6,7)</sup>

O método imunoenzimático ou indireto ELISA (sorotipagem), comercializado apenas para pesquisa,

discrimina os seis tipos do VHC, e não os subtipos; apresenta anticorpos tipo-específicos da região NS4 do genoma para os diferentes tipos do VHC (Serotype VHC 5'NC - Abbott-Murex). Este teste dispensa a presença da partícula viral circulante e apresenta sensibilidade e especificidade mais baixas no diagnóstico dos tipos VHC, quando comparado à genotipagem. A performance também fica prejudicada na avaliação de pacientes imunocomprometidos.<sup>(3,7,8)</sup>

A genotipagem, ou método direto, analisa as seqüências de diversas regiões do genoma na diferenciação dos tipos e subtipos do VHC; portanto, depende de amostras que apresentem partículas virais para análise. São as técnicas de seqüenciamento, hibridação com probes tipo-específicas e PCR em tempo real.<sup>(5,7,9)</sup>

A hibridação reversa, comercialmente distribuída pela descrição LIPA (Line Probe Assay) - Versant VHC Genotype assay 1.0/2.0 (Innogenetics, Ghent, Belgium; distribuída por Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, NY), descrita por Lieven Stuyver e cols. em 1993, faz uso de fitas de nitrocelulose, onde estão imobilizadas sondas de oligonucleotídeos da região 5'NC complementares a cada tipo/subtipo específicos do VHC. Estas fitas são hibridadas em condições de alta estringência com produtos da PCR marcados com primers biotinilados no processo de amplificação. Após a hibridação, um conjugado de avidina terá a função de ligar-se ao híbrido

biotinilado. O substrato proporcionará a formação de um produto colorido que irá precipitar-se na fita e revelar o tipo viral presente na amostra. São discriminados os tipos de 1 a 6 e os subtipos 1a, 1b, 1a/1b, 2a/2c, 2b, 3a-c, 4a-h, 5a, 6a e 10a. A leitura dos resultados é visual.

Uma nova versão LIPA 2.0 acrescenta sondas da região do Core do VHC, passando a distinguir os subtipos 1c do 6 e os subtipos 1a e 1b, o que pela versão anterior não era possível para todas as amostras analisadas, pois a região 5'NC, sendo extremamente conservada, pode não apresentar diversidade suficiente para a distinção destes subtipos. A interpretação dos resultados também passa a ser feita pela leitura das fitas de nitrocelulose por um "scanner", cujas imagens são interpretadas por um programa de computador. A nova versão está em fase de registro para distribuição no Brasil.<sup>(7,10,11)</sup>

O seqüenciamento direto é a mais completa informação sobre as variações das seqüências analisadas; trata-se de um método ideal e definitivo para o estudo da variabilidade genética viral. Também o estudo da dinâmica viral no contexto de quasiespécie durante a história natural da doença ou como consequência da terapia antiviral depende principalmente do seqüenciamento direto de determinadas regiões do genoma do VHC; na determinação dos tipos e subtipos do VHC é considerado "padrão ouro".<sup>(7)</sup>

A técnica de seqüenciamento para genotipagem do VHC consiste

na amplificação de parte do genoma viral pela PCR, especialmente das regiões 5'NC, NS5B e Core. Estas regiões são conservadas o suficiente para o desenvolvimento de primers confiáveis e ao mesmo tempo apresentam diversidade para a discriminação dos tipos e subtipos virais. A reação da PCR para o seqüenciamento parte dos produtos das PCR-VHC qualitativas ou quantitativas; o volume de DNA e a alta pureza das fitas resultantes são essenciais para o sucesso das análises. Esta segunda reação de PCR é feita especialmente para adequar e/ou marcar estes produtos para a leitura em seqüenciadores. A leitura de ambas as fitas, positiva e negativa, é essencial para resolver possíveis ambigüidades durante a avaliação dos seqüenciamentos.<sup>(7)</sup>

As seqüências fornecidas pelos equipamentos devem ser analisadas e para tal dispomos dos bancos de dados internacionais que são acessíveis para consultas e ao mesmo tempo funcionam como captação e centralizadores de seqüências em todo o mundo. O banco de dados recomendado para uso no Brasil seria o Europeu <http://euhcvdb.fr/>, justificado provavelmente pela rota epidemiológica no período da colonização brasileira.

O teste de genotipagem Trugene-Siemens VHC 5'NC Genotyping Kit (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, NY) oferece um software acoplado ao equipamento com uma biblioteca genômica previamente selecionada, que analisa as seqüências da

região 5'NC imediatamente após o seqüenciamento, apresentando com os resultados a homologia com os padrões de tipos e subtipos do VHC baseados na região 5'NC. Esta metodologia está disponível apenas para pesquisa.<sup>(1,7,12)</sup>

O método de PCR-VHC em Tempo Real (Real Time) é um teste diagnóstico molecular quantitativo que usa a tecnologia TaqMan. A esse teste foram associados probes tipo-específicas marcadas para tipagem do VHC, a princípio para diagnóstico dos tipos 1, 2 e 3a. Outro teste, também baseado na tecnologia TaqMan, é capaz de determinar os tipos de 1 a 4, e apresenta probes específicas para os subtipos 1a/b, 2a/b/c, 3a e 4b/c/d. Ambas as metodologias baseiam-se na região 5'NC.<sup>(9,13-16)</sup>

Comercialmente temos disponível apenas para pesquisa o teste Abbott Real Time VHC Assay (Abbott Diagnostics Europe, Wiesbaden), que também determina o tipo viral das amostras para os genótipos VHC 1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5 e 6. Esta metodologia de genotipagem do VHC está associada à quantificação viral, sendo que níveis abaixo de 6053UI/ml comprometem a eficiência do teste e sua sensibilidade.<sup>(9)</sup>

A identificação dos genótipos é clinicamente importante e os protocolos de tratamento preconizam a necessidade da informação do genótipo para delinear a duração e o tipo de medicação a ser utilizada. A literatura menciona que os genótipos 1 e 4 são considerados mais resistentes do que os genótipos 2 e 3 à terapia padrão com interferon

associado à ribavirina. Os tipos 1 e 4 também somam a desvantagem de apresentar um pior prognóstico de evolução da doença. Para pacientes virgens de tratamento, as infecções pelos genótipos 1, 4 e 5 devem ser tratadas por 12 meses e as infecções pelos genótipos 2 e 3 por 6 meses. O Grupo Consenso recomenda interferon peguilado associado à ribavirina para o genótipo 1. Para retratamento, o interferon peguilado associado à ribavirina é recomendado independentemente do genótipo, nas doses habituais e respeitando-se a duração preconizada para os genótipos 1 e não 1. Na presença do HIV, a resposta à terapia antiviral contra o VHC não é favorável, ficando entre 14%-38% para o genótipo 1 e 43%-73% para os genótipos 2 e 3.<sup>(1,7,17,18)</sup>

As vantagens dos métodos de genotipagem incluem confiabilidade e a oportunidade de se obter informações importantes sobre a patogênese molecular do VHC.<sup>(7)</sup>

Assim como o impacto da heterogeneidade do VHC e seus diferentes tipos sobre o dia-a-dia no manejo clínico da infecção crônica pelo VHC não está completamente estabelecido, também seu papel como marcador epidemiológico precisa ser esclarecido. A sensibilidade e a especificidade dos testes sorológicos e virológicos também podem ser influenciadas pela heterogeneidade do VHC, o que justifica constante evolução no estudo dos pacientes e das técnicas de diferenciação dos tipos e subtipos do VHC.<sup>(4)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky J-M, Penin F, Sablon E, Shin-IT, Stuyver LJ, Thiel H-J, Viazov S, Weiner AJ, Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962-973.
2. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FI, Da Silva LC, Souto FID, Spinelli V, Pereira LMMB, Coelho HSM, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CMC and Bernardini AP. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2005;38:41-49.
3. Cavalheiro NP, Barone AA, Tengan FM. HCV Serotypes in Brazilian patients. *Int J Infect Dis* 2002;6:228-32.
4. Pawlotsky JM. Diagnostic tests for hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31 Suppl.1: 71-79.
5. Laperche S, Lunel F, Izopet J, Alain S, Deny P, Duverlie G, Gaudy C, Pawlotsky J-M, Plantier J-C, Pozzetto B, Thibault V, Tosetti F and Lefrere J-J. Comparison of hepatitis C virus NS5b and 5' noncoding gene sequencing methods in a multicenter study. *Journal of Clinical Microbiology* 2005 Feb., p. 733-739.
6. Pawlotsky J-M, Prescott L, Simmonds P, Pellet C, Laurent-Puig P, Labonne C, Darthuy F, Remire J, Duval J, Buffet C, Etienne J-P, Dhumeaux D, Dussaix E. Serological determination of hepatitis C virus genotype: Comparison with a standardized genotyping assay. *J Clin Microbiol* 1997;35:1734-39.
7. Chevaliez S & Pawlotsky J-M. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2007 May 7;13(17):2461-2466.
8. Prescott LE, Simmonds P. Serological genotyping using synthetic peptides derived from the NS4 region. In: Lau JY-N. *Hepatitis C protocols: methods in molecular medicine*. Totowa, Humana Press, cap.17, p.199-205, 1998.
9. Widen RH and Cimmins CA. Evaluation of the Abbott molecular diagnostics real time PCR assay for HCV quantitative viral load and HCV genotyping. Poster S30, *Clinical Virology Symposium*, 2004.
10. Nadarajah R, Khan Y, Miller SA, Brooks GF. Evolution of a new generation Line-Probe Assay that detects 5'untranslated and Core regions to genotype and subtype Hepatitis C Virus. *Am J Clin Pathol* 2007;128:300-304.
11. Bouchardeau F, Cantaloube JF, Chevaliez S, Portal C, Razer A, Lefrere J-J, Pa-

- wlotsky J-M, De Micco P, and Laperche S. Improvement of hepatitis C virus (HCV) genotype determination with the new version of the INNO-LiPA HCV Assay. *Journal of Clinical Microbiology* 2007 Apr;(44):1140-1145.
12. Nolte FS, Green AM, Fiebelkorn KR, Caliendo AM, Sturchio C, Grunwald A, Healy M. Clinical evaluation of two methods for genotyping hepatitis C virus based on analysis of the 5'noncoding region. *Journal of Clinical Microbiology* 2003;4(41):1558-1564.
  13. Lindh M, Hannoun C. Genotyping of hepatitis C virus by Taqman real-time PCR. *Journal of Clinical Virology* 2005;34:108-114.
  14. Moghaddam A, Reinton N & Dalgard O. A rapid real-time PCR assay for determination virus genotypes 1, 2 and 3a. *Journal of Viral Hepatitis* 2006; 13:222-229.
  15. Rolfe KJ, Alexander GJM, Tim GW, Parmar S, Jalal H, Curran MD. A real-time Taqman method for hepatitis C virus genotyping. *Journal of Clinical Virology* 2005;34:115-121.
  16. Mukaide M, Tanaka Y, Kakuda H, Fujiwara K, Kurbanov F, Orito E, Yoshioka K, Fujise K, Harada S, Kozaki T, Takemura K, Hikiji K, Mizokami M. New combination test for hepatitis C virus genotype and viral load determination using Amplicor GT HCV Monitor test v2.0. *World J Gastroenterol* 2005;11(4):469-475.
  17. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomized trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infectious hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-1432.
  18. Wong T & Lee SS. Hepatitis C: a review for primary care physicians. *CMAJ* 2006;174(5):649-659.

# Marcadores Não-Invasivos para o Diagnóstico de Fibrose Hepática na Hepatite C

**Eduardo Sellan Lopes Gonçalves, Adriana Flávia Feltrim Angerami, Fernando Lopes Gonçalves Júnior**

*Grupo de Estudos das Hepatites - MI/FCM/UNICAMP - Campinas - SP - Brasil.*

A biópsia hepática ainda é considerada o padrão ouro para estadiamento da fibrose do fígado nas hepatopatias crônicas. Entretanto, a biópsia hepática é um procedimento invasivo e complicações podem ocorrer em 0,6-5% dos pacientes.<sup>(1,2)</sup> Além disso, para sua realização, há a necessidade de recursos adicionais, como a ultrasonografia, e via de regra costuma ser efetuada sob regime de hospitalização por pelo menos seis horas.<sup>(3)</sup>

Estudos recentes realizados em pacientes com hepatite C crônica demonstraram que fragmentos de tecido hepático, tecnicamente inadequados, levam frequentemente à subestimação do estágio da fibrose hepática.<sup>(4)</sup> Essa taxa de falha diagnóstica pode variar de 10-30% dependendo do estudo.<sup>(5)</sup> Além disso, nos países desenvolvidos existe uma maior resistência dos pacientes à realização de biópsias.

No Brasil existe um fator a mais, que é a obrigatoriedade da realização da biópsia hepática para a

indicação do tratamento, salvo nos casos clinicamente confirmados de cirrose hepática, de acordo com as normas do Ministério da Saúde.

Por todas essas razões, cada vez mais vêm sendo realizados estudos que visam avaliar a eficácia dos marcadores não-invasivos para o estadiamento do grau de fibrose hepática. Os marcadores não-invasivos, com maior número de trabalhos publicados, são o índice APRI, o índice conhecido como Fibrotest e o FibroScan.

A eficácia dos diversos métodos, avaliada em diversos estudos, mostra resultados bastante heterogêneos. O método APRI e o índice de Forns não conseguem estadiar um grande percentual de pacientes e suas acurácias não excedem 80-85%. Sendo assim, uma parte considerável terá que ser submetida à biópsia hepática, pois, senão, cerca de 20% serão diagnosticados de forma incorreta por esses métodos. A eficácia desses métodos esbarra na dificuldade de padronização e na

dificuldade de definir os valores de corte para cada grau de fibrose.

## APRI TESTE

O teste conhecido como APRI foi desenvolvido por Wai e colaboradores<sup>(6)</sup> e é realizado levando em conta os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e de plaquetas. De acordo com os resultados obtidos nesse estudo são determinados os *cut-off*, inferior e superior, para a definição de fibrose significativa e presença de cirrose. Através da análise do resultado são também determinados os valores preditivos positivo e negativo da presença ou ausência de fibrose significativa ou cirrose.

Para avaliar a presença de fibrose significativa, os *cut-off* usados são os valores menores do que 0,5 (ausência de fibrose significativa, estágio 0-2, segundo Ishack) e maiores que 1,5 (presença de fibrose significativa, estágio 3-6, segundo Ishack).<sup>(6)</sup> Para avaliar a presença de cirrose são usados valores de corte diferentes.

Ausência de cirrose (estágio 0-4, segundo Ishack) é considerada para pacientes com valores menores que 1 e a presença de cirrose (5-6 Ishack) para valores maiores que 2.<sup>(6)</sup> A fórmula para realização do APRI teste é: **APRI = AST/(LSN) X 100 / Plaquetas (10<sup>9</sup>/L)**. Na tabela 1 estão os resultados obtidos com o APRI.

Dessa forma, esse estudo demonstrou que a relação AST/Plaquetas tem um alto VPP para identificar os pacientes com fibrose significativa e um alto VPN para descartar cirrose. Esse estudo também demonstrou que é possível prever a presença ou ausência de fibrose significativa em 51% dos pacientes e prever a presença ou ausência de cirrose em 81% dos mesmos.<sup>(6)</sup>

### FIBROTEST

O Fibrotest combina e analisa os resultados de cinco dosagens laboratoriais efetuadas no sangue de pacientes com hepatite C crônica. O Fibrotest leva em consideração os valores das dosagens de bilirrubinas, gama-GT, apolipoproteína A1 (Apo A1), alfa-2-macroglobulina (A2M) e haptoglobina. Os resultados obtidos são avaliados através de uma fórmula que prediz e que os classifica como F0-1, F2-3 e F4.<sup>(7)</sup>

### FIBROSCAN - UM NOVO MÉTODO NÃO-INVASIVO

A avaliação do grau de fibrose hepática é de fundamental importância no prognóstico, seguimento e na decisão terapêutica dos pacientes

com doença hepática crônica. Até o presente momento, a biópsia continua como o padrão ouro no estadiamento e na evolução da fibrose, mesmo apesar de ser um método invasivo, com raras complicações, e com avaliações, muitas vezes, subjetivas do ponto de vista anatomopatológico.<sup>(8,9)</sup>

São vários os estudos sobre opções não-invasivas na avaliação, estadiamento e seguimento da fibrose hepática. O FibroScan é um novo método, ainda disponível em pequena escala, que apresenta melhores resultados, nos diversos estudos realizados, quando se trata de diferenciar entre cirrose e não-cirrose. É considerado um procedimento rápido e fácil, não-invasivo, para diagnosticar cirrose e tem sido colocado como uma alternativa à biópsia hepática nos pacientes com contra-indicação formal.<sup>(8)</sup>

O FibroScan mede a elasticidade hepática, através de um transdutor posicionado na pele, no espaço intercostal, no lobo direito do fígado, com disparos de vibração de pequena amplitude e baixa frequência, as quais são transmitidas pelo transdutor para o tecido hepático. Esta vibração propaga uma onda elástica, sendo sua velocidade diretamente relacionada com a elasticidade do

tecido. O resultado é dado em kilopascal (kPa).

Alguns estudos mostram que o índice de massa corpórea, a idade do paciente e a experiência do profissional podem influenciar o resultado do exame dos pacientes com hepatite C crônica. O IMC e a esteatose poderiam afetar a avaliação da fibrose, porém alguns estudos mostram que esses fatores são minimizados com um bom período de experiência. Alguns estudos indicam um total de cinco medidas para validar o resultado.<sup>(10)</sup>

A sensibilidade para a detecção de fibrose  $\geq$  F2 é de 85,2%, com especificidade de 90,7%, valor preditivo positivo de 93,8%, valor preditivo negativo de 78,8%, e 87,7% para o diagnóstico. A sensibilidade para a detecção de cirrose é de 78,3%, com especificidade de 98,2%, valor preditivo positivo de 97,8%, valor preditivo negativo de 81,6%, e 88,2% para o diagnóstico.<sup>(11-13)</sup>

Apesar da razoável quantidade de trabalhos publicados, poucos foram realizados comparando os métodos de forma randomizada. Existem dois trabalhos que propuseram algoritmos para avaliação. Um primeiro estudo foi publicado pela Associação Européia para o Estudo do Fígado (EASL) e tenta padronizar

Tabela 1

Fibrose	Cut-Off	VPP	VPN
Ausência de Fibrose	< 0,5	64%	90%
Presença de Fibrose	> 1,5	91%	65%
Ausência de Cirrose	< 1,0	35%	100%
Cirrose	> 2,0	65%	95%

Tabela 2

Valor	F ≥ 2	F ≥ 3	F=4
Sensibilidade	67	73	87
Especificidade	89	91	91
Valor Preditivo Positivo	95	87	77
Valor Preditivo Negativo	48	81	95

e comparar os diversos métodos, baseado em marcadores séricos de fibrose hepática. Ao final, propõe a utilização de um organograma que poderia reduzir em 60-70% a necessidade de biópsia hepática.<sup>(14)</sup>

Esse estudo, realizado por Sebastiani e colaboradores,<sup>(14)</sup> avaliou a capacidade dos diferentes métodos em diagnosticar a presença de fibro-

se significativa (fibrose ≥ 2 Metavir), em pacientes com transaminases normais e elevadas e a capacidade de diagnosticar a presença de cirrose.

Os resultados obtidos demonstram que a presença de fibrose significativa pode ser diagnosticada com acurácia em 94% usando o APRI como o primeiro teste de triagem,

seguido da realização do Fibrotest, nos pacientes não classificados pelo método APRI, restringindo a biópsia somente para os pacientes classificados como F0-F1 pelos métodos não-invasivos.<sup>(14)</sup>

A identificação de cirrose (95% de acurácia) pode ser diagnosticada através deste algoritmo. Os autores consideraram que em seu estudo original possam ter obtido resultados altamente favoráveis pelo fato de que a maioria dos pacientes apresentava fibrose significativa. A grande limitação destes marcadores é a dificuldade de validação nos pacientes com F0-F1. Dessa forma, foi elaborado um algoritmo para avaliação da fibrose e para tentar definir qual paciente não necessitaria realizar biópsia hepática.

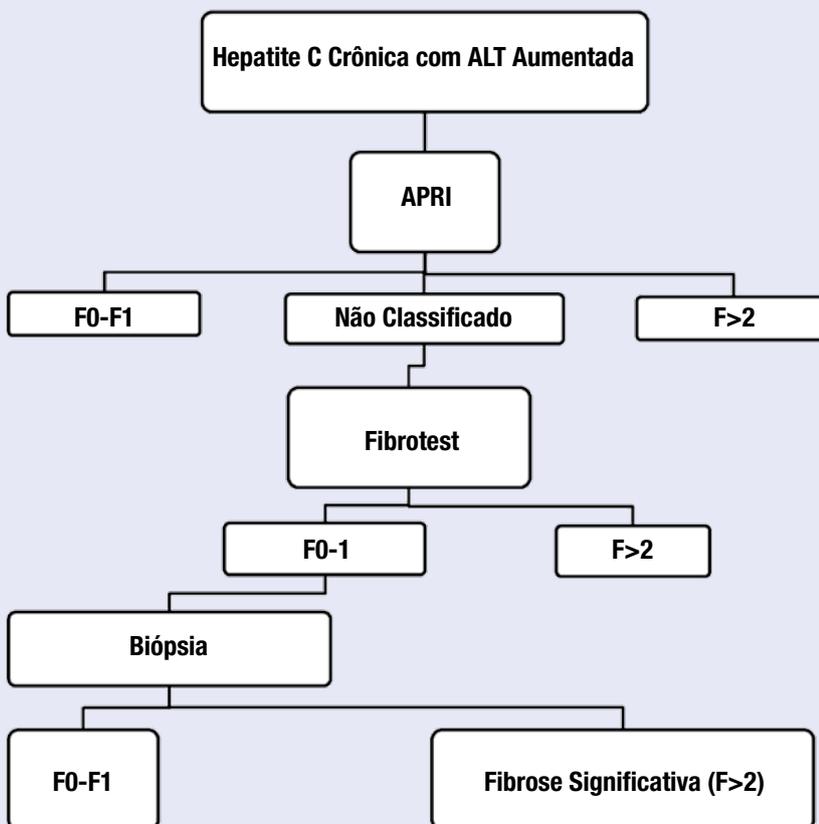
Outro estudo, realizado por Castéra e colaboradores,<sup>(15)</sup> comparou a eficácia da elastografia transitória (FibroScan, Echosens, Paris, França) em relação ao APRI e ao Fibrotest. Conseguiu demonstrar que o uso do FibroScan tem grande capacidade de diagnosticar a presença de fibrose significativa (F ≥ 2). Os resultados podem ser vistos na tabela 2.

Dessa forma, pode-se perceber que o FibroScan tem um grande valor preditivo positivo para os pacientes com fibrose ≥ 2 e um excelente valor preditivo negativo para os pacientes com cirrose hepática. Sem dúvida é um bom método para demonstrar a presença de fibrose significativa ou descartar cirrose hepática.

O estudo realizado por Castéra e colaboradores propõe a associação

Algoritmo proposto por Sebastiani e cols. (EASL)<sup>(14)</sup>

Algoritmo associando método APRI com o Fibrotest.



do FibroScan com o Fibrotest como método de triagem para a presença de fibrose significativa. Quando houve concordância entre os métodos, o que aconteceu em 70-80% dos pacientes, houve 84% de compatibilidade com a biópsia hepática em diagnosticar a presença de fibrose significativa ( $F \geq 2$ ), 95% ( $F \geq 3$ ) e 94% de concordância nos pacientes com cirrose ( $F=4$ ).

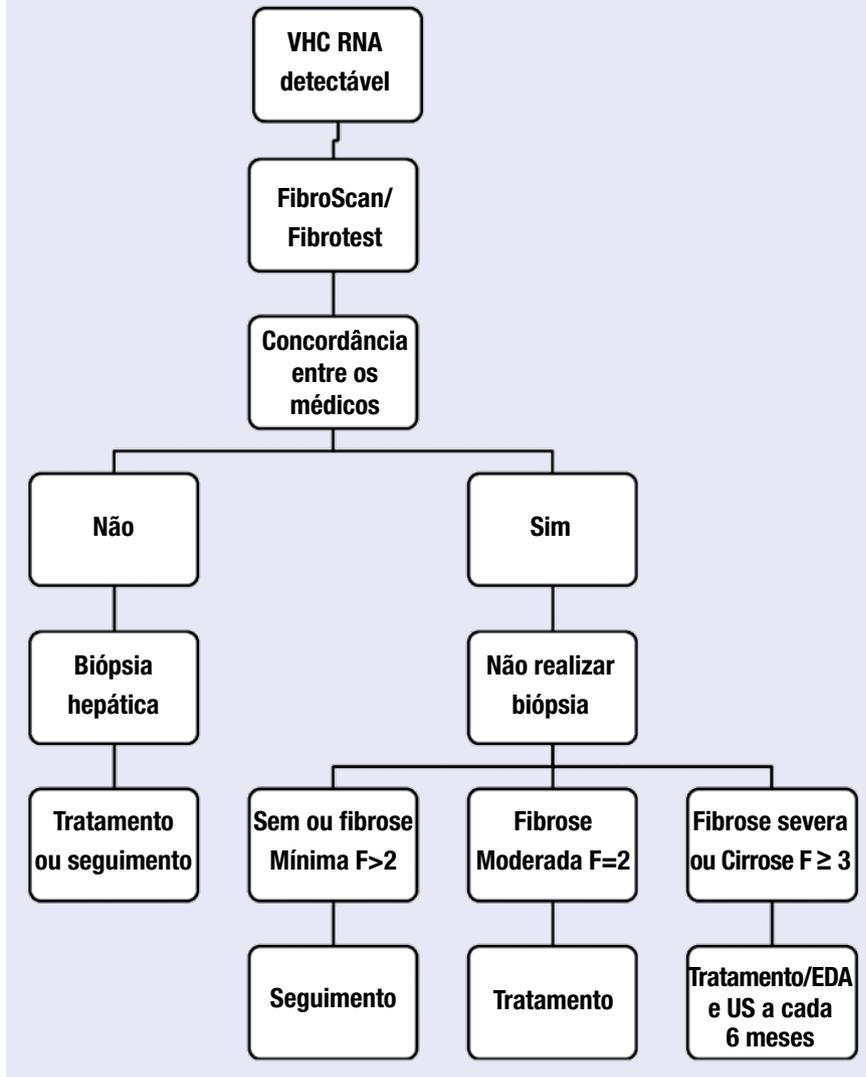
Dessa forma, ainda há muito a ser estudado em relação aos métodos não-invasivos para estimar o grau de fibrose, sendo por isso necessário realizar estudos comparativos randomizados com diferentes populações de pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients. *Gastroenterology* 1978;74:103-106.
2. Gunneson TJ, Menon KV, Wiesner RH, Daniels JA, Hay JE, Charlton MR et al. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy performed by a physician assistant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1472-1475.
3. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;133:665-675.
4. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-244.
5. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996;43:568-571.
6. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Liki ASF. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
7. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003;38:481-492.

## Algoritmo proposto por Castéra e cols.<sup>(15)</sup>

Algoritmo associando os resultados do Fibrotest com o FibroScan



8. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *Journal of Viral Hepatitis* 2007;14:360-369.
9. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *Journal of Gastroenterol* 2007;42:382-388.
10. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Hepatology Research* 2006;35:135-139.
11. Features associated with success rate and performance of fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *Journal of Hepatology* 2007;46:628-634.
12. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Journal Compilation* 2006;24:513-518.
13. Do not trivialize the Fibroscan examination, value its accuracy. *Journal of Hepatology* 2007;46.
14. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, Ferrari A, Alberti A. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2006;44:686-693.
15. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Bail BL, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, Lédignin VD. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.

# Hepatite Crônica pelo Vírus C - Anatomia Patológica

**Evandro Sobroza de Mello, Venâncio Avancini Ferreira Alves**

*Divisão de Anatomia Patológica, Hospital das Clínicas de São Paulo*

*LIM-14 - Patologia Hepática, Faculdade de Medicina da USP.*

*CICAP - Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo - SP - Brasil.*

**N**as infecções pelo vírus da hepatite C (VHC) há um largo espectro de alterações histológicas que podem ocorrer no fígado, desde a hepatite aguda, passando pelos fenômenos reacionais leves até as formas mais graves, que incluem as hepatites crônicas com graus variados de inflamação e fibrose, a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Raros são os casos de hepatite C biopsiados em sua fase aguda, ficando a atenção do patologista em grande parte focada na forma crônica da doença. O diagnóstico histológico de hepatite crônica, através da biópsia hepática, permanece de extrema importância para a condução dos pacientes infectados pelo VHC, pois é a pedra fundamental para a detecção da presença ou não de *doença* hepática causada pelo vírus e da intensidade desta doença - *somase*, portanto, ao diagnóstico de *infecção* que é dado pelos métodos sorológicos.

O parâmetro básico para o diag-

nóstico histológico de hepatite crônica é a presença de infiltrado inflamatório portal, predominantemente linfocitário, usualmente com número variável de plasmócitos e histiócitos. Esta inflamação está acompanhada por grau variável de atividade periportal (também chamada de atividade de interface ou necrose em saca-bocados), atividade parenquimatosa (lobular) e fibrose.

Existem diversos sistemas de classificação (gradação e estadiamento) das hepatites crônicas,<sup>(1-7)</sup> vários deles de importância histórica. De acordo com a portaria no. 863 da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, de 4 de novembro de 2002, recomenda-se o uso de uma de duas classificações de hepatites crônicas: a da Sociedade Brasileira de Patologia<sup>(4)</sup> ou a Metavir.<sup>(1,8)</sup> Estas duas classificações são na verdade muito similares, ambas levando em conta os aspectos básicos das hepatites crônicas já destacados - atividade periportal, lobular e fibrose. Além delas, tem sido muito usada na

literatura internacional a classificação proposta por Ishak em 1995<sup>(5)</sup> (que é uma atualização da classificação proposta por esse mesmo autor em 1981, que ficou muito conhecida como classificação de Knodell,<sup>(6)</sup> que não deve ser mais usada). Uma tabela *aproximada* de correspondência entre estes sistemas está exposta abaixo, tanto para a fibrose (alteração arquitetural) quanto para a atividade.

## **Protocolo de Avaliação Histológica para Biópsias Hepáticas de Pacientes com Hepatite Crônica Viral**

Esse protocolo pode ser aplicado às diversas etiologias de hepatite crônica, incluindo, além da hepatite C, o vírus da hepatite B, a hepatite auto-imune e, menos freqüentemente, a doença de Wilson ou algumas hepatites medicamentosas. O protocolo está centrado nos critérios do Consenso Nacional das Hepatites Crônicas, da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP).<sup>(4)</sup>

- 1) Tipo de amostra (biópsia por agulha, biópsia em cunha, peça cirúrgica de ressecção, outro):
- 2) Tamanho da amostra  
Número de espaços-porta na biópsia: \_\_\_\_\_
- 3) Variáveis histológicas
  - Fibrose portal
    - ( ) 0 (ausente)
    - ( ) 1 (discreta, sem formação de septos)
    - ( ) 2 (com septos porta-porta)
    - ( ) 3 (com septos porta-porta e porta-centro, esboçando formação de nódulos - em "transformação nodular")
    - ( ) 4 (cirrose)
  - Inflamação portal
    - ( ) 0 (ausente)
    - ( ) 1 (discreta)
    - ( ) 2 (moderada)
    - ( ) 3 (acentuada)
    - ( ) 4 (muito acentuada)
  - Atividade periportal (atividade de interface)
    - ( ) 0 (ausente)
    - ( ) 1 (presença apenas de "spill over")
    - ( ) 2 (necrose em saca-bocados discreta - focos ocasionais em alguns espaços-porta)
    - ( ) 3 (necrose em saca-bocados moderada - focos ocasionais em muitos espaços-porta ou numerosos focos em poucos espaços-porta)
    - ( ) 4 (necrose em saca-bocados acentuada - numerosos focos em muitos espaços-porta)
  - Atividade parenquimatosa
    - ( ) 0 (ausente)
    - ( ) 1 (tumefação, infiltrado linfocitário sinusoidal e ocasionais focos de necrose lítica hepatocitária)
    - ( ) 2 (numerosos focos de necrose lítica hepatocitária)
    - ( ) 3 (áreas de necrose confluyente ocasionais)
    - ( ) 4 (numerosas áreas de necrose confluyente ou áreas de necrose pan-acinar)
  - Evidências histológicas de associação com outras condições
    - ( ) siderose grau \_\_\_\_\_
    - ( ) marcadores de esteatoepatite
    - ( ) outros: \_\_\_\_\_

## Natureza e Tamanho da Biópsia Hepática

Biópsias cirúrgicas feitas com pinças geram amostras subcapsulares e devem ser desencorajadas, pois os espaços-porta nesta localização são freqüentemente volumosos, sendo difícil ou impossível avaliar corretamente a presença de fibrose. Mesmo durante ato operatório, portanto, a biópsia hepática deve ser obtida por agulha. Adicionalmente, a biópsia deve preferencialmente ser

**Tabela 1. Equivalência aproximada das classificações mais usadas no estadiamento e graduação das hepatites crônicas**

Alteração arquitetural (Fibrose)*		
SBP, 2000	Metavir, 1994	Ishak, 1995
0	0	0
1	1	1 ou 2
2	2	3
3	3	4 ou 5
4	4	6
Atividade inflamatória **		
SBP, 2000 e Ishak, 1995		Metavir, 1994
Atividade periportal	Atividade parenquimatosa A	
0 ou 1	0	0
0 ou 1	1 ou 2	1
2	0 - 1	1
2	2	2
2	3 - 4	3
3	0 - 2	2
3	3 - 4	3
4	0 - 4	3

\* Na classificação de Ishak, o escore de fibrose vai até 6, enquanto na Metavir e na SBP vai até 4.

\*\* Correspondendo à atividade periportal e parenquimatosa independentemente para SBP e Ishak, e um misto de periportal e lobular para Metavir; na classificação de Metavir, o escore de atividade vai até, 3 enquanto em Ishak e SBP vai até 4.

obtida no começo da cirurgia, para evitar as alterações secundárias à manipulação cirúrgica.

Dados da literatura demonstram que o tamanho da biópsia obtida por agulha influencia enormemente o resultado de sua análise.<sup>(9-13)</sup> Amostras com 3,0 cm ou mais de comprimento têm como resultado uma hepatite com atividade leve em apenas 50% dos casos, com 1,5 cm em 60% e com 1,0 cm ou menos em quase 90% dos casos.<sup>(9)</sup> Outros autores também têm considerado 1,5 cm como o tamanho mínimo ideal para diagnóstico em biópsia hepática por agulha.<sup>(13)</sup> Agulhas de espessura fina também obtêm resultados inferiores.<sup>(9,12)</sup> Bedossa e cols.<sup>(14)</sup> apenas atingiram um platô de precisão com 2,5 cm de comprimento. Portanto, deve ser considerado que biópsias com 1,5 cm de comprimento são o mínimo necessário e idealmente devem ter 2,5 cm ou mais. Agulhas de calibre maior, como a *trucut*, também são recomendadas.

### Esteatose

Cerca de 50% das biópsias de pacientes com VHC apresentam esteatose.<sup>(15,16)</sup> Gradativamente tem se tornado mais e mais importante a avaliação da presença da esteatose, sua graduação e a avaliação da presença de esteatoepatite associada.<sup>(16-28)</sup>

O espectro esteatose, esteatoepatite e cirrose tem sido designado *doença gordurosa não-alcoólica do fígado* (DGNA). A DGNA é comum na população geral, mas sua associação com o VHC é 2-3 vezes maior

do que seria esperado apenas ao acaso.<sup>(23)</sup> Em pacientes com infecção crônica pelo VHC, a esteatose tem sido atribuída a uma série de fatores usualmente associados à DGNA, incluindo elevado índice de massa corpórea, resistência à insulina e idade avançada.<sup>(20,26,29)</sup> As evidências também se acumulam indicando que a esteatose contribui para a progressão da fibrose em um padrão similar àquele visto na DGNA.<sup>(15,16,18,20)</sup>

Tem sido sugerido que a esteatose possa também ser decorrente de efeito citopático viral, especialmente nos pacientes infectados com genótipo do tipo 3. Em uma série de pacientes com genótipo 3 e esteatose, a resposta sustentada à terapia implicou regressão da esteatose em 91% dos casos, índice muito maior do que os 19% dos que não tiveram resposta sustentada,<sup>(17)</sup> dando grande consistência ao efeito citopático como causa da esteatose. Outros autores têm obtidos resultados similares.<sup>(28,30)</sup>

Atualmente, portanto, é essencial a caracterização da esteatose e suas lesões relacionadas nos pacientes VHC +, em especial a presença e quantificação da fibrose perissinoidal e centrolobular característica da esteatoepatite. Da esteatose tiramos a lição de que a biópsia no paciente infectado pelo VHC é um instrumento para a detecção de doenças hepáticas associadas ou não ao próprio vírus, e de que devemos estar preparados para outras (provavelmente menos frequentes) que podem estar presentes em um determinado caso.

### Aspectos Histopatológicos da Recorrência do VHC Pós-Transplante

A recorrência virológica do vírus C após o transplante é universal e imediata, e a progressão da doença é mais rápida do que nos pacientes não transplantados.<sup>(31)</sup> Estudos de longo prazo têm mostrado que 70-90% dos casos terão recidiva histológica da doença.<sup>(32,33)</sup> Na maior parte dos casos, a hepatite C manifesta-se histologicamente da mesma forma que antes do transplante: com inflamação portal e parenquimatosa, agressão da interface com necrose em saca-bocados e fibrose a partir dos espaços-porta. Esteatose e lesão ductal também são um achado freqüente. Os achados mais precoces muitas vezes são predominantemente lobulares, com inflamação e corpos apoptóticos (hepatite aguda) e algumas vezes o aparecimento de esteatose pode ser a primeira manifestação histológica.<sup>(34)</sup> Em uma pequena proporção de casos, a hepatite C pode resultar em um padrão colestatóico grave, rapidamente progressivo e que leva à perda do enxerto.<sup>(35-37)</sup> Devido à pouca tolerância que os transplantados têm ao tratamento com interferon e ribavirina,<sup>(38,39)</sup> a avaliação da biópsia é crucial para a indicação do tratamento. Alguns aspectos anatomopatológicos podem ser úteis na predição de sua evolução: recorrência histológica em menos de seis meses,<sup>(40)</sup> o grau de atividade inflamatória<sup>(33,41)</sup> e a presença de marcada balonização de hepatócitos e colestatose.<sup>(42)</sup>

### Critérios Histopatológicos de Possível Valor Preditivo de Pior Evolução

Atualmente, a contribuição do estudo histopatológico das amostras colhidas por biópsia hepática é considerada decisiva para o diagnóstico, para o estadiamento do dano arquitetural e para a identificação do grau de atividade necroinflamatória nas hepatites crônicas, assumindo papel decisivo na indicação de terapêutica de agentes antivirais.

A nosso ver, além dos informes para tal decisão, resumidos pelas classificações Metavir, Ishak, Scheuer, Desmet ou, entre nós, do consenso SBP/SBH liderado por Gayotto, as evidências mais recentes trazem de volta a necessidade do relato detalhado de cada uma das principais formas de lesão hepática, já surgindo estudos que demonstram evolução mais rápida de casos que apresentam, entre outros fatores preditivos, maior atividade de interface, necrose confluyente de hepatócitos e esteatose.<sup>(43,44)</sup>

Em estudo de 106 pacientes com biópsia inicial apresentando estágio arquitetural 0 ou 1 e rebiopsiados após intervalo médio de 7,8 anos (mínimo de 48 meses)<sup>(44)</sup> encontrou-se progressão do dano arquitetural em 64 casos (60,4%), sugerindo possível necessidade de intervenção terapêutica mesmo nos infectados com arquitetura hepática ainda pouco alterada. Dentre os fatores preditivos de progressão da lesão, aqueles autores destacam o grau de atividade necroinflamatória (31,2% dos casos com atividade modera-

da (A2) apresentaram progressão, que só ocorreu em 2,3% daqueles sem atividade (A0) e a presença de esteatose (progressão em 87,5% dos casos com > 30% células com esteatose, em 80,0% daqueles com esteatose < 30% e apenas 48,6% sem esteatose).

Outros autores também destacam a presença e a extensão da esteatose como fator de risco da progressão das lesões em hepatites crônicas C, seja decorrente de efeito citopático viral, conforme proposto para o genótipo 3a,<sup>(45)</sup> quer associada a esteatoepatite coexistente, alcoólica<sup>(46)</sup> ou não-alcoólica.<sup>(43)</sup> Em recente metanálise incluindo 3.068 pacientes italianos infectados por VHC e submetidos a biópsia,<sup>(47)</sup> comprovou-se associação independente da presença de esteatose com genótipo 3, presença de fibrose, diabetes, atividade inflamatória no fígado, etilismo, índice de massa corpórea e maior idade.

Importante experiência foi trazida a debate no mais recente Congresso Europeu de Hepatologia: pesquisando fatores preditivos de progressão de lesões em 563 casos de VHC com intervalos médios entre biópsias de 5,4 anos,<sup>(48)</sup> verificou-se que, diferente de abordagens genéricas sugerindo que as lesões hepáticas progredem de modo relativamente uniforme, linear, a velocidade de progressão variou consideravelmente em cada paciente. Tais autores, selecionando as variáveis estatisticamente significantes, identificaram os seguintes riscos de progressão das alterações arquiteturais:

Fator Risco	Relativo
Idade > 50 A	1,6
Necrose em Ponte	4,0
Necrose Confluyente	3,4
"Spotty Necrosis"	2,9
Esteatose	
<i>Moderada/Acentuada</i>	3,8
<i>Discreta</i>	2,1
Fibrose Perivenular	2,6

Verificamos, então, que importantes trabalhos atuais demonstram a destacada contribuição dos achados histopatológicos na discriminação de risco diferenciado de progressão dos pacientes cronicamente infectados pelo VHC. Mais que dividir os pacientes em classes que "merecem ou não" o tratamento antiviral, as evidências mais recentes apontam para a necessidade de revisão dos sistemas de graduação histológica, devendo o patologista informar, além do estágio de alteração arquitetural, o grau de cada tipo de lesão necroinflamatória em cada compartimento do ácino hepático.

### REFERÊNCIAS

1. Bedossa P and Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-293.
2. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H, and Uehlinger E. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968;2:626-628.
3. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, and Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-1520.
4. Gayotto LCC, Alves VA, Cerski CT, Freitas LA et al. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas - projeto do Clube de Patologia Hepática da Sociedade Brasileira de Patologia

- logia aprovado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED* 2000;19:137-140.
5. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, and et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
  6. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, and Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
  7. Scheuer PJ. The nomenclature of chronic hepatitis: time for a change. *J Hepatol* 1995;22:112-114.
  8. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15-20.
  9. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, and Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-244.
  10. Demetris AJ and Ruppert K. Pathologist's perspective on liver needle biopsy size? *J Hepatol* 2003;39:275-277.
  11. Holund B, Poulsen H, and Schlichting P. Reproducibility of liver biopsy diagnosis in relation to the size of the specimen. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:329-335.
  12. Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better. *Hepatology* 2003;38:1356-1358.
  13. Schlichting P, Holund B, and Poulsen H. Liver biopsy in chronic aggressive hepatitis. Diagnostic reproducibility in relation to size of specimen. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:27-32.
  14. Bedossa P, Dargere D, and Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
  15. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, Lai CR, Lu CL, Tsay SH, Wu JC, Chang FY, and Lee SD. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:190-195.
  16. Wyatt J, Baker H, Prasad P, Gong YY, and Millson C. Steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pathol* 2004;57:402-406.
  17. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, and Dhumeaux D. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004;53:420-424.
  18. Cholet F, Nousbaum JB, Richecoeur M, Oger E, Cauvin JM, Lagarde N, Robaszekiewicz M, and Gouerou H. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:272-278, 2004.
  19. Fiore G, Fera G, Napoli N, Vella F, and Schiraldi O. Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:125-129.
  20. Hu KQ, Kyulo NL, Esraïlian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, and Runyon BA. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004;40:147-154.
  21. Ismail FW and Hamid SS. Hepatic steatosis and hepatitis C. *J Pak Med Assoc* 2004;54:108-109.
  22. Khokhar N, Mushtaq M, Mukhtar AS, and Ilahi F. Steatosis and chronic hepatitis C virus infection. *J Pak Med Assoc* 2004;54:110-112.
  23. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, and Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126:586-597.
  24. Negro F. Hepatitis C virus and liver steatosis: when fat is not beautiful. *J Hepatol* 2004;40:533-535.
  25. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallee M, Heaton S, Conrad A, Pockros PJ, and McHutchison JG. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;40:484-490.
  26. Ramalho F. Hepatitis C virus infection and liver steatosis. *Antiviral Res* 2003;60:125-127.
  27. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, Leandro G, Male PJ, Giostra E, Carlotto A, Bozzola L, Smedile A, and Negro F. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004;53:406-412.
  28. Sharma P, Balan V, Hernandez J, Rosati M, Williams J, Rodriguez-Luna H, Schwartz J, Harrison E, Anderson M, Byrne T, Vargas HE, Douglas DD, and Rakela J. Hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 3 infection: does it correlate with body mass index, fibrosis, and HCV risk factors? *Dig Dis Sci* 2004;49:25-29.
  29. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, and Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002;36:729-736.
  30. Kumar D, Farrell GC, Fung C, and George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002;1266-1272.
  31. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl* 2003;9:S28-34.
  32. Feray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Wilber J, David MF, Urdea M, Reynes M, Brechot C, and Bismuth H. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:1137-1143.
  33. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, Maertens G, and Williams R. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-820.
  34. Baiocchi L, Tisone G, Palmieri G, Rapi-cetta M, Pisani F, Orlando G, Casciani CU, and Angelico M. Hepatic steatosis: a specific sign of hepatitis C reinfection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4:441-447.
  35. Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kokudo M. Cholestatic hepatitis due to hepatitis C virus after a living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2004;51:243-244.
  36. Pessoa MG, Bzowej N, Berenguer M, Phung Y, Kim M, Ferrell L, Hassoba H, and Wright TL. Evolution of hepatitis C virus quasispecies in patients with severe cholestatic hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 1999;30:1513-1520.
  37. Troppmann C, Rossaro L, Perez RV, and McVicar JP. Early, rapidly progressive cholestatic hepatitis C reinfection and graft loss after adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:239-240.
  38. Garcia-Retortillo M and Forns X. Prevention and treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;41:2-10.
  39. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, Cohard M, Reynes M, Chevallier M, Ducerf C, Baulieu J, Geffner M, Albrecht JK, Bismuth H, and Trepo C. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642-650.
  40. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS, Brooks BK, Levy MF, Gonwa TA, and Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000;6:553-561.
  41. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, Garcia-Herola A, Olaso V, De Juan M, Gobernado M, Mir J, and Berenguer J. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection

- following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-256.
42. Pelletier SJ, Iezzoni JC, Crabtree TD, Hahn YS, Sawyer RG, and Pruett TL. Prediction of liver allograft fibrosis after transplantation for hepatitis C virus: persistent elevation of serum transaminase levels versus necroinflammatory activity. *Liver Transpl* 2000;6:44-53.
  43. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002;37:837-842.
  44. Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegna L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006;13:297-302.
  45. Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L, Giostra E, Quadri R, Male PJ, Negro F. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology* 2001;39:119-24.
  46. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, Degott C, Valla D, Erlinger S, Rueff B. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717-22.
  47. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130:1636-42.
  48. Siliini EM, Cavallero A, Dal Bello B, Bruno R et al. Modelling liver fibrosis progression in chronic hepatitis C : A study of 563 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2006;44(S2):S36:81.
  49. Bain VG, Bonacini M, Govindarajan S, Ma M, Sherman M, Gibas A, Cotler SJ, Deschenes M, Kaita K, and Jhangri GS. A multicentre study of the usefulness of liver biopsy in hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004;11:375-382.
  50. Berg T, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Gerlach T, Zachoval R, and Zeuzem S. Does noninvasive staging of fibrosis challenge liver biopsy as a gold standard in chronic hepatitis C? *Hepatology* 2004;39:1456-1457; author reply 1457-1458.
  51. Giannini E and Testa R. Noninvasive diagnosis of fibrosis: the truth is rarely pure and never simple. *Hepatology* 2003;38:1312-1313; author reply 1313.
  52. Lebensztejn DM, Kaczmarski M, Sobaniec-Lotowska M, and Barwijk-Machala M. Blind liver biopsy in children--diagnostic significance and complications in authors' own material. *Med Sci Monit* 2000;6:1155-1158.
  53. Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ, Qiu DK, Cao AP, Ye J, Cai X, Chen CW, Wang JY, Wu SM, Zhu JS, and Zhou XQ. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol* 2003;9:2574-2578.
  54. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, Ratziu V, Bricaire F, Katlama C, and Poinard T. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *Aids* 2003;17:721-725.
  55. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, Messous D, Charlotte F, Di Martino V, Benhamou Y, and Poinard T. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222-230.
  56. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, Effenberger W, Brackmann HH, Sauerbruch T, and Spengler U. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion* 2003;67:138-145, 2003.
  57. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, and Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
  58. Wawrzynowicz-Syczewska M, Kruszewski T, and Boron-Kaczmarska A. Complications of percutaneous liver biopsy. *Rom J Gastroenterol* 2002;11:105-107.

# Co-Infecção do Vírus da Hepatite B (VHB) e do Vírus da Hepatite C (VHC)

**Heloísa Pedrosa Mitre, João Silva de Mendonça**

*Serviço de Moléstias Infeciosas, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo - SP - Brasil.*

Os vírus das hepatites B e C compartilham rotas comuns de transmissão; assim sendo, a co-infecção não é inesperada. Em termos mundiais, a OMS estima em 170 milhões o número de infectados pelo VHC e em 350 milhões o número de infectados pelo VHB. O número de co-infectados por ambos os vírus é desconhecido.

Vários estudos avaliam pequeno número de co-infectados e os critérios de inclusão, parâmetros avaliados e desenhos não são uniformes. Além disso, a etnia, a epidemiologia local e os genótipos virais também são diversos. Assim sendo, as conclusões de um estudo específico em princípio não devem ser generalizadas.

Na co-infecção VHB-VHC, qualquer dos vírus pode ter a replicação inibida, ser o dominante ou alternar a dominância. Com maior frequência o VHB parece ser suprimido pelo VHC. A cronologia das infecções tem influência na determinação da dominância. Através de técnicas

de biologia molecular (HCV-RNA e HBV-DNA) vem sendo mais fácil a definição da situação interativa dos dois vírus.

As co-infecções podem se apresentar de diversas maneiras:

**a) Infecção aguda simultânea do VHB e VHC:** pressupõe mesma fonte e via de transmissão. O número de estudos é pequeno, mas eles apontam que a interação entre os dois vírus seja semelhante à que ocorre na infecção crônica. Há descrição de casos em que ocorre demora na identificação do HBsAg, níveis de ALT mais baixos e antigemia VHB mais curta, o que pode ser atribuído à supressão da atividade do VHB pelo VHC.

**b) Superinfecção de um já estando cronicamente presente o outro:** deve ser suspeitada sobretudo em indivíduos com fatores de risco, tais como o uso de drogas ilícitas por via intravenosa, politransfundidos e residentes em áreas de alta prevalência do VHB.

*Superinfecção pelo VHC:* trata-se

da infecção pelo VHC em paciente já infectado pelo VHB. É bem conhecida em países asiáticos, onde a prevalência do VHB é elevada. Pode ocorrer supressão viral do VHC, porém é mais freqüente a do VHB, notada por níveis mais baixos do HBV-DNA, menor atividade da DNA-polimerase e da expressão hepática do HBsAg e HbcAg, clareamento do HBeAg ou até mesmo do HBsAg. O antígeno do core do VHC parece afetar a transcrição do VHB e, por consequência, sua replicação, fato referido como mais acentuado para o genótipo 1 do VHC. Após o clareamento do VHB, o VHC pode persistir, resultando em hepatite crônica. Há ainda a possibilidade de evolução para doença grave, com risco de fulminar.

*Superinfecção pelo VHB:* trata-se da infecção pelo VHB em indivíduo já cronicamente infectado pelo VHC. Os níveis de HCV-RNA são mais baixos e em um estudo italiano o clareamento do VHC foi maior nos co-infectados (71%) do que nos mono-infectados

(14%). Por outro lado, os níveis do HBV-DNA podem ser mais baixos do que os dos monoinfectados, indicando a interferência do VHC. Desta forma, cada um dos vírus pode induzir ao clareamento do outro. A evolução para formas graves da doença, com quadros de hepatite fulminante, também é descrita.

**c) Infecção oculta pelo VHB:** há relatos de pacientes infectados pelo VHC, com baixos níveis de HBV-DNA, anti-HBc reagente, porém HBsAg, HBeAg, anti-HBe e anti-HBs não reagentes, configurando a co-infecção do VHC com o VHB oculto. Estes indivíduos evoluem com níveis de ALT elevados e grande atividade histológica. Há relato de avaliação de biópsias em tais pacientes com descrição de cirrose em 33% dos casos, enquanto em monoinfecções crônicas o achado foi de 19%.

Os dados sugerem que os co-infectados podem ter evolução mais grave. Quanto aos desfechos, estes eventos podem ser:

**a) Clareamento de ambos os vírus:** havendo negatificação do HBsAg e, eventualmente, aparecimento do anti-HBs. O anti-HCV permanece reagente, mas tanto o HBV-DNA como o HCV-RNA tornam-se indetectáveis. Esta é a melhor evolução da infecção para ambos os vírus.

**b) Hepatite fulminante:** diversos estudos indicam que os co-infectados VHB-VHC têm maior risco de evolução para hepatites fulminantes. Um estudo prospectivo de pacientes com hepatite aguda pelo VHC, dos que fulminaram, 23%

eram cronicamente infectados pelo VHB, enquanto apenas 2,9% dos demais eram infectados pelo VHB (OR 10,2). Na França, entre 40 pacientes com hepatite fulminante ou subfulminante, 12,5% apresentavam infecção aguda pelos vírus B e C e 7,5% superinfecção pelo VHC.

**c) Hepatite crônica:** dos eventos possíveis, este é o que ocorre com maior frequência e o que tem possibilidade de tratamento. Entre as hepatites crônicas podem ser identificados diversos perfis imunológicos e de biologia molecular, tais como:

*VHB e VHC ativos:* HBV-DNA e HCV-RNA detectáveis no soro, quanto então prevê-se evolução com maior possibilidade de progressão para cirrose e descompensação hepática. Em tais casos, o tratamento deve ser considerado, seja com IFN + RBV, ou com IFN + LMV.

*VHB inativo e VHC ativo:* então, cursando com HBV-DNA indetectável e HCV-RNA detectável. Se o tratamento estiver indicado, INF + RBV é a opção.

*VHB ativo e VHC inativo ou infecção prévia pelo VHC:* então com HBsAg e HBeAg reagentes, HBV-DNA detectável e HCV-RNA não detectável. Se indicado, as opções terapêuticas podem ser INF ou INF + LMV.

*Cirrose:* os co-infectados têm maior risco de evolução para a cirrose se comparados aos monoinfectados (44% e 21%, respectivamente) e, também, de descompensação da hepatopatia crônica.

*Carcinoma hepatocelular:* as evidências indicam que a possibili-

dade de aparecimento de carcinoma hepatocelular (CHC) é maior nos co-infectados. Um estudo prospectivo envolvendo 290 cirróticos concluiu que a co-infecção VHB-VHC é fator de predição para o desenvolvimento de CHC em análise variada e multivariada. Estas conclusões foram confirmadas em estudos posteriores, nos quais a incidência de CHC em co-infectados foi de 6,4 casos por 100 pessoas/ano, enquanto em monoinfectados pelo VHB e VHC a incidência foi de 2 e 3,7 casos por 100 pessoas/ano, respectivamente. O risco cumulativo do desenvolvimento de CHC em dez anos foi de 45% nos co-infectados, 16% em monoinfectados pelo VHB e 28% em monoinfectados pelo VHC.

## TRATAMENTO

Em monoinfectados, as diretrizes para o tratamento vêm sendo traçadas, entre outras, por associações de estudo do fígado, como a *Asian-Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL), a *European Association for Study of the Liver* (EASL) e a *American Association for Study of Liver Diseases* (AASDL). Nestas padronizações, há definida escolha pelo interferon peguilado, em detrimento do interferon convencional, em associação com a ribavirina nos casos de infecção crônica pelo HVC, e isoladamente, nos casos de infecção crônica pelo VHB, onde o emprego de antivirais também é considerado.

Já o tratamento de pacientes co-infectados pelos VHB-VHC é

complexo, devido à interação entre ambos os vírus e entre eles e o sistema imunológico do hospedeiro. Padronizações para tais tratamentos ainda não estão disponíveis. Contudo, o esquema terapêutico deve ser cuidadosamente escolhido e pautado nos marcadores sorológicos, níveis de viremia, histologia e, sobretudo, na definição do vírus dominante.

Cirróticos não compensados devem ser encaminhados a centros especializados para transplante hepático.

## INTERFERON

É uma droga imunomoduladora, com efeito antiviral e antiproliferativo; tem ação sobre o VHB e o VHC e é a opção terapêutica mais estudada. Nos co-infetados, o primeiro estudo, dos anos 90, sugere que as doses mais altas (9 MU 3 vezes/semana) podem ser mais efetivas para o clareamento do VHB e/ou do VHC.

Se a supressão de um dos vírus é alcançada, existe a possibilidade da reativação do outro, uma vez que foi removido o efeito supressor causado pelo primeiro. O INF peguado, mais efetivo em monoinfectados, pode apresentar comportamento de perfil semelhante em co-infetados.

Na infecção pelo VHC + VHB oculto costuma haver atividade e alterações histológicas pronunciadas. A resposta ao tratamento é menos favorável e os respondedores cursam com recaídas (down regulation?).

*Interferon + ribavirina:* em monoinfectados pelo VHC é o regime de melhor desempenho. Nos co-infetados existem diversos estudos, com séries pequenas, relatando resposta bioquímica sustentada (RBS) e resposta virológica sustentada (RVS) comparáveis às dos monoinfectados, principalmente se o VHC é o vírus dominante. Devido à interação viral, é extremamente importante a monitorização da atividade do VHB. Sabe-se que pelo menos metade dos pacientes apresenta reativação do VHB no início do tratamento e que 45% cursarão com “flare”. Portanto, atenção ao VHB, mesmo se o HBV-DNA está não detectável no início do tratamento. Evolutivamente, o HBV-DNA pode tornar-se indetectável em 10% a 30% dos pacientes.

*Interferon + lamivudina:* séries pequenas sugerem que a adição da LMV possa ser útil, sobretudo naqueles com VHB ativo. Uma pequena série descreve oito pacientes HBeAg reagentes, HBV-DNA e HCV-RNA detectados, submetidos a 12 meses de INF + LMV e seguidos por mais seis meses de LMV. Em cerca de 1/3 deles houve clareamento do VHB e do HBeAg; em metade ocorreu a normalização da ALT e clareamento do VHC, com RVS. Ainda é prematuro opinar sobre o esquema mais adequado, considerando-se que novos estudos, com casuísticas maiores, são necessários.

*Adefovir e entecavir:* não há estudos em co-infetados. Talvez venham a ser boas opções em pacientes com VHB dominante.

*Transplante hepático:* pequena

experiência em co-infetados. Há menção de maior sobrevivência em relação aos monoinfectados pelo VHB, com sugestão de benefício da supressão do VHC sobre o VHB na imunodepressão pós-transplante. Para a definição dos riscos e benefícios, há que se aguardar avaliações em novos estudos, com maiores casuísticas.

## CO-INFECÇÃO TRIPLA

**a) VHB, VHC e VHD:** só adquirem o HDV pacientes também infectados pelo VHB. A tripla infecção pode ocorrer em áreas geográficas determinadas, onde a prevalência da infecção pelo VHB é alta. É descrita a progressão para doença grave, sendo desejável o tratamento que consiste no INF em altas doses por longo período e, ainda assim, com respostas sofríveis. Há poucos estudos na literatura pertinente, com pequeno número de participantes, que não permitem a padronização de conduta nestes casos. Há relatos de tratamento de sete pacientes, com a obtenção de RBS em dois, e piora com efeitos colaterais em outros dois.

**b) VHB, VHC e HIV:** neste caso, à complexidade da interação VHB-VHC soma-se a ação do HIV sobre o sistema imunológico do hospedeiro. Sabe-se que na co-infecção VHC-HIV e VHB-HIV a progressão da doença hepática é mais rápida e potencialmente mais grave. Além do mais, após a terapia anti-HIV de elevada potência, dita HAART, a mortalidade por hepatopatias crô-

nicas vem aumentando. Há poucos estudos relativos ao tratamento de co-infectados VHB-VHC-HIV. Com o uso de INF obteve-se 17% de RVS e 25% com INF+RBV. Registre-se que pelo uso tão freqüente da LMV na terapêutica anti-retroviral do HIV, a resistência do VHB à LMV é elevada em co-infectados. Em pequena série relatada, a atuação contra o vírus dominante, VHB ou VHC, não levou à reativação do outro, a não ser em um caso com nível muito baixo de linfócitos CD4. Estudos com os novos antivirais, mais ativos contra o VHB (tenofovir, entecavir, adefovir)

em co-infectados VHB-HIV e VHB-VHC-HIV poderão orientar a complexa terapêutica das co-infecções envolvendo o VHB.

### REFERÊNCIAS

1. Chakravarti A et al. Characteristics of dual infection of hepatitis B and C viruses among patients with chronic liver disease: a study from tertiary care hospital. *Trop Gastroenterol* 2005;26:183-7.
2. Crockett SD et al. Natural story and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:1-12.
3. French AL et al. Isolated hepatitis B core antibody is associated with HIV and ongoing but not resolved hepatitis C virus infection in a cohort of US women. *JID* 2007;195:1437-41.
4. Liu Z et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) dual infection. *Int J Med Sci* 2006;3:57-62.
5. Sagnelli E et al. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and Delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2000;32:1106-10.
6. Sagnelli E et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology* 2002;36:1285-91.
7. Sagnelli E et al. Hepatitis C virus superinfection in hepatitis B virus chronic carriers: a reciprocal viral interaction and a variable clinical course. *J Clin Virol* 2006;35:317-20.
8. Soriano V et al. Treatment of chronic hepatitis B or C in HIV-infected patients with dual viral hepatitis. *JID* 2007;195:1181-3.
9. Wang YM et al. Suppression of hepatitis C virus by hepatitis B virus in coinfecting patients at the National University Hospital of Singapore. *J Gastroenterol* 1999;34:481-5.

# Co-Infecção VHC-HTLV

**Carlos Brites Alves**

*Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA - Brasil.*

A maioria dos indivíduos infectados pelos HTLV-I/II desenvolverá doença relacionada a esse vírus, permanecendo assintomática pelo resto das suas vidas. Este fato tem importantes implicações no aconselhamento e avaliação prospectiva dessa população. Portadores do vírus, uma vez identificados, devem ser submetidos a anamnese e exame físico geral objetivando a identificação de manifestações precoces de doença e prováveis vias de aquisição da infecção, devendo ser avaliados periodicamente a cada 6-12 meses. Nos usuários de drogas endovenosas recomenda-se a testagem para outros patógenos comuns a esta população, como hepatite B e C, HIV, etc. Nos indivíduos com vida sexualmente ativa recomenda-se a testagem para HTLV dos parceiros. Em mulheres infectadas pelo HTLV-I, os filhos deveriam ser testados.

Exames laboratoriais periódicos aconselhados no seguimento: hemograma completo com contagem

de plaquetas; exame parasitológico de fezes (pesquisa de *Strongyloides*); exame de urina e sedimento (infecção urinária) a cada 6-12 meses. A carga pró-viral de HTLV-I está em avaliação para sua validação, porém existem alguns estudos que recomendam a quantificação anual.

## Situações especiais:

- Nos casos assintomáticos que apresentem algum indício de doença sistêmica, relacionada ao HTLV, como alteração dermatológica, hiper-reflexia, clono e/ou sinal de Babinski;
- Dosagem de cálcio sérico, imunofenotipagem de linfócitos T (CD3, CD4, CD8, HLA<sub>Dr</sub>, CD38, CD56); DHL, CPK, dosagem de folatos e vitamina B12, T4 livre e TSH, estudo de potenciais evocados somatosensitivos.

Indivíduos portadores do HTLV-I saudáveis devem ser aconselhados quanto aos mecanismos de transmissão da infecção e assegurados

quanto à reduzida probabilidade de virem a desenvolver doença no futuro. Se necessário, devem ser encaminhados para acompanhamento psicológico especializado.

No momento não há qualquer indicação - com base em evidências científicas - de que determinado tipo de intervenção farmacológica específica anti-HTLV-I desempenhe algum papel na profilaxia do desenvolvimento de doenças associadas aos HTLV. Deste modo, não há qualquer indicação para o uso de drogas imunomoduladoras, imunossupressoras ou anti-retrovirais nos portadores assintomáticos infectados pelo HTLV (Ministério da Saúde, Guia de manejo clínico do paciente com HTLV, 2004).

## CO-INFECÇÃO HTLV-VHC

Assim como acontece com outros patógenos transmitidos por vias comuns, a infecção pelo VHC frequentemente é detectada em portadores do HTLV e vice-versa.

A co-infecção pelo HTLV-2 em pacientes com VHC, usuários de drogas, tem sido registrada principalmente em coortes do hemisfério norte.<sup>(1)</sup> No Brasil, estudo realizado no Paraná revelou forte associação (OR+22.60 [95% IC, 10.35-49.35]), entre estes dois patógenos, provavelmente refletindo compartilhamento de vias de transmissão.<sup>(2)</sup>

A prevalência da co-infecção também parece aumentar em portadores do HIV, em nosso meio.<sup>(3)</sup> Segurado e cols. demonstraram que a infecção pelo VHC era fator de risco independente para infecção pelo HTLV (adjOR = 6.43, p=0,02).

### INTERAÇÕES ENTRE VHC E HTLV EM CO-INFECTADOS: POTENCIAIS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Existem poucos estudos abordando os efeitos da co-infecção entre estes dois patógenos. Hisada e cols.<sup>(4)</sup> demonstraram que a co-infecção estava associada com maior CV para VHC em pacientes co-infectados. No Japão, outro estudo em co-infectados por VHC e HTLV-1 demonstrou maior risco de doença hepática incidente (RR=5,9), hepatocarcinoma e morte (RR=21,9), além de maior tendência a diabetes em

co-infectados por estes agentes.<sup>(5)</sup> Além disso, o mesmo grupo mostrou uma maior frequência de anergia ao PPD em co-infectados, embora sem atingir significância estatística, sugerindo um efeito imunomodulador diferenciado nessa população.<sup>(6)</sup>

Na Bahia, avaliação recente revelou alta prevalência de co-infecção HTLV-VHC; embora sem avaliar impacto clínico, mostrou a relevância dessa associação.

Em termos práticos, não existe recomendação estabelecida para manuseio da co-infecção VHC-HTLV. Entretanto, a análise das poucas evidências existentes sugere que esta associação pode causar modificações importantes na história natural da hepatite C, aumentando a CV do VHC, e propiciando aumento na morbimortalidade associada a essa infecção. Portanto, a atenção ao paciente co-infectado requer atenção especial à evolução clínica da hepatite C e aos marcadores da infecção.

Além da monitorização dos parâmetros relacionados à infecção pelo HTLV, com ênfase especial nas alterações neurológicas secundárias à infecção, deve-se avaliar cuidadosamente o estágio de doença hepática, e avaliar rotineiramente a CV do VHC. Atenção deve ser também

dedicada a potenciais alterações do metabolismo da glicose, uma vez que parece haver uma tendência à acentuação destes problemas no co-infectado. Avaliações rotineiras da glicemia de jejum, assim como realização de TTG para pacientes co-infectados, podem ser necessárias nessa população.

### REFERÊNCIAS

1. Zunt JR, Tapia K, Thiede H et al. HTLV-2 infection in injection drug users in King County, Washington, Scand J Infect Dis 2006;38(8):654-63.
2. Morimoto HK, Caterino-De-Araujo A, Morimoto AA et al. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virusinfected patients attending AIDS referral center health units in Londrina and other communities in Paraná, Brazil (AIDS Res Hum Retroviruses 2005;21(4):256-62).
3. Segurado AC, Braga P, Etzel A, Cardoso MR. Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. AIDS Patient Care STDS 2004;18(3):135-43.
4. Hisada M, Chatterjee N, Zhang M et al. Increased hepatitis C virus load among injection drug users infected with human immunodeficiency virus and human T lymphotropic virus type II. J Infect Dis 2003;188(6):891-7.
5. Boschi-Pinto C, Stuver S, Okayama A et al. A follow-up study of morbidity and mortality associated with hepatitis C virus infection and its interaction with human T lymphotropic virus type I in Miyazaki, Japan. J Infect Dis 2000;182(1):379-80.
6. Hisada M, Shima T, Okayama A et al. Suppression of skin reactivity to purified protein derivative by hepatitis C virus among HTLV-1 carriers in Japan. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998;19(4):421-5.

# Diretrizes Básicas para o Tratamento da Co-Infecção HIV-VHC

**Edgard De Bortholi**

*Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - SP - Brasil.*

O tratamento da co-infecção HIV-VHC ainda apresenta muitas questões ainda não bem determinadas ou consensuais. Há na literatura orientações por vezes divergentes, porque o assunto é de domínio recente. De outro modo, os conhecimentos ainda fragmentados e sem longa experiência mundial no tratamento dessas co-infecções têm obrigado as entidades de referência a atualizarem continuamente suas condutas.

Alguns *guidelines* para o manejo do paciente co-infetado HIV-VHC têm sido propostos e novas recomendações são particularmente necessárias:

- Manejo dos pacientes com aminotransferases persistentemente normais
- Definição e quantificação de fibrose hepática: quando e como?
- Preditores da resposta à terapia anti-HCV nos pacientes co-infetados
- Doses terapêuticas de interferon peguilado e ribavirina

- Duração do tratamento
- Tratamento de não-respondedores e recidivantes
- Tratamento da infecção aguda em pacientes HIV positivos
- Pacientes co-infetados HIV-VHC-VHB
- Interação entre mediações anti-retrovirais e a terapêutica anti-HCV
- Hepatotoxicidade dos anti-retrovirais nos pacientes co-infetados
- Anti-retrovirais e doses recomendadas na insuficiência hepática

## **MANEJO DOS PACIENTES COM AMINOTRANSFERASES PERSISTENTEMENTE NORMAIS**

Estabelecer a persistência da normalidade das aminotransferases nos pacientes infectados pelo VHC é difícil, principalmente nos pacientes co-infetados. Flutuações das aminotransferases (AST e ALT) são comuns neste grupo de pacientes, devido a vários fatores, entre eles o

uso de drogas de potencial hepatotóxico, abuso de álcool e possibilidades de infecções por outros agentes oportunistas. Em oposição aos monoinfetados que apresentam ALT persistentemente normais ao redor de 25%, os pacientes co-infetados atingem um percentual de 7 a 9%. Porém, destes, 25 a 40% podem apresentar fibrose hepática avançada, culminando com cirrose hepática.

A evolução rápida da fibrose nos pacientes co-infetados, mesmo com transaminases normais, indica a terapêutica, baseada na motivação do paciente, duração da doença, estágio da fibrose e carga viral do VHC.

## **DEFINIÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA: QUANDO E COMO?**

Vários estudos têm demonstrado a rapidez do avanço da fibrose hepática nos pacientes co-infetados HIV-VHC, devendo o acompanhamento destes pacientes com nenhuma ou pequena fibrose, uma avaliação

histológica com periodicidade curta, com limite máximo de dois anos.

Infelizmente a biópsia hepática, por ser um procedimento invasivo, pode apresentar complicações, advindas da realização da técnica. Pareceres dos patologistas muitas vezes também são dificultados por pequenos fragmentos hepáticos obtidos pela biópsia, repercutindo na indicação da terapêutica anti-HCV.

Apesar dos contratempos da realização da biópsia hepática, esta ainda é, principalmente no nosso meio, a principal técnica para obtermos o embasamento da gravidade da lesão hepática.

Procedimentos não-invasivos para acessar o grau de fibrose hepática são atualmente divididos em duas categorias: técnica por imagem, tal como a elastometria (FibroScan) e por marcadores bioquímicos (Fibrotest, APRISHASTA, FIB-4 e Índex de Forn). Estes procedimentos são geralmente acurados em discriminar entre a ausência de fibrose e a fibrose avançada, mas são pouco precisos em avaliar os estágios intermediários de fibrose. Seu valor preditivo é bom para a fibrose hepática avançada e cirrose.

Os marcadores bioquímicos nos pacientes co-infectados são de pouca utilidade, dada a natureza inflamatória da doença HIV e devido à prescrição de drogas hepatotóxicas nesta população, que interfere com os marcadores de fibrose séricos como a elevação da bilirrubina com o uso do atazanavir, anormalidade da gama-glutamilttransferase com os inibidores da transcriptase rever-

sa não-análogos, ou elevação do colesterol com alguns inibidores da protease.

Decorrente das dificuldades técnicas, suas complicações e a quantidade de vezes necessária para o acompanhamento do grau de fibrose nos pacientes co-infectados, a biópsia hepática poderá ser substituída pelo FibroScan, em futuro próximo, pelo menos em um de seus segmentos.

### **PREDITORES DA RESPOSTA À TERAPIA ANTI-HCV NOS PACIENTES CO-INFECTADOS**

A tendência atual na terapêutica da infecção pelo VHC é individualizar a conduta. Todos os pacientes co-infectados HIV-VHC deverão ser submetidos a genotipagem do VHC, antes de tomar qualquer decisão terapêutica.

Desde as primeiras tentativas de tratamentos da infecção pelo VHC nos pacientes HIV positivos se demonstrou a pequena porcentagem de pacientes com resposta sustentada no final do tratamento, principalmente aqueles com imunossupressão, manifesta com baixa contagem de CD4. Estes pacientes apresentam alta carga viral do VHC, menor resposta CD8 anti-HCV, freqüência de esteatose hepática decorrente ao uso de álcool e medicamentos hepatotóxicos, advindo uma menor cinética ao tratamento do VHC, maior porcentagem de efeitos adversos e pior aderência à resposta terapêutica.

Para a resposta virológica pre-

coce é necessária a interferência das respostas natural e adaptativa, que se encontram reduzidas nos pacientes co-infectados, induzindo uma lentificação no clearance viral, que se reflete em uma resposta virológica tardia. Assim como altos níveis de HCV-RNA nos pacientes co-infectados podem também explicar a baixa freqüência de RVS.

Aproximadamente 30% dos co-infectados não demonstram redução significativa da viremia do VHC durante o primeiro mês de terapêutica com interferon peguillado e ribavirina.

A indicação precisa da terapêutica nos pacientes co-infectados HIV-VHC está entre os pacientes com CD4 maior que 350 céls./mm<sup>3</sup>. Nos pacientes com CD4 entre 200 e 350 céls./mm<sup>3</sup>, a decisão de tratar a infecção pelo VHC deve levar em conta outros fatores, como por exemplo a duração da infecção pelo VHC, a gravidade da enfermidade hepática, o grau de supressão do HIV e os preditores clássicos da resposta ao tratamento do VHC, como o genótipo e a carga viral.

A obtenção da resposta virológica sustentada pode ser predita com base na negativação sérica de RNA-HCV na 4ª semana de terapia. Por outro lado, uma redução menor que 2 logIU/ml da carga viral do VHC na 12ª semana e/ou a presença de viremia detectável na 24ª semana prediz ausência de resposta virológica, indicando a suspensão da terapêutica.

Trabalhos em andamento estudam a manutenção da terapêutica em

co-infetados não-respondedores na 24ª semana, por 72 semanas. Talvez este seja o real tempo de tratamento para os pacientes HIV positivos, ou até com tempo superior e com doses menores e fracionadas.

### CONTRA-INDICAÇÕES E POPULAÇÕES ESPECIAIS

Os pacientes com descompensação hepática (ascite, sangramento digestivo, encefalopatia hepática, etc.) não podem ser tratados com interferon, devido ao alto risco de desenvolver graves complicações. Nestes pacientes deveria ser considerada a possibilidade de transplante hepático, sendo esta possibilidade ainda remota, pelas dificuldades inerentes da imunossupressão e da infecção pelo HIV.

No entanto, os pacientes com cirrose compensada (Child A ou B) podem ser tratados, já que são os que mais se beneficiam com o tratamento.

Em pacientes usuários de drogas endovenosas ou etilistas crônicos deve-se postergar o tratamento até o controle do vício, podendo ser indicado um programa de desintoxicação.

### DOSES TERAPÊUTICAS DE INTERFERON PEGUILADO E RIBAVIRINA

A eficácia de altas doses de interferon peguulado no tratamento de pacientes co-infetados HIV/VHC não foi confirmada pelos trabalhos atuais, devendo se aguardar futuras investigações.

A ribavirina induz a erros no ciclo da replicação viral, e esta atividade é relevante principalmente nos pacientes HIV positivo, em que a resposta imune mediada está comprometida. Foi demonstrado por diferentes autores que a dose da ribavirina está diretamente relacionada à resposta virológica sustentada. Altas doses deste fármaco são fundamentais na manutenção da supressão viral, principalmente nas primeiras semanas do tratamento. Assim, a dose recomendada para o tratamento do VHC é de 15 mg/kg/dia (a dose mínima para ajuste é de 11 mg/kg/dose).

### DURAÇÃO DO TRATAMENTO

Os consensos atuais recomendam a duração do tratamento de pacientes com co-infecção HIV-VHC por 48 semanas, independentemente da genotipagem. Apesar de que valores de RNA-HCV  $> 2$  logIU/ml na 12ª semana possuem um valor preditivo negativo semelhante aos monoinfetados.

Recentes estudos, entretanto, têm questionado esta visão simplista do tempo de tratamento. Em pacientes que negativam RNA-HCV na 4ª semana sendo genótipo 2 ou 3 e mantêm sua negativação na 12ª semana, o tempo de tratamento se reduz para 24 semanas. Com este mesmo desenho para os genótipos 1 e 4, o tempo se estende por 48 semanas. Para os pacientes que apesar da positividade na 4ª semana obtiveram queda  $> 2$  log IU/ml do RNA-HCV na 12ª semana, deve-se repetir o PCR para o VHC qualita-

tivo na 24ª semana e se negativo, sendo genótipos 2 ou 3, continua a terapêutica até a 48ª semana, porém se for o genótipo 1 ou 4, deverá manter-se o tratamento até a 72ª semana.

Caso na 24ª semana mantenha-se positivo o PCR para VHC qualitativo ou uma queda menor que 2 log IU/ml do RNA-HCV na 12ª semana, deve ser interrompida a terapêutica, independentemente da genotipagem.

Eritropoetina e filgrastim têm sido usados como boa estratégia, mesmo nos pacientes co-infetados, no tratamento de anemia e neutropenia, respectivamente.

### TRATAMENTO DE NÃO-RESPONDEDORES E RECIDIVANTES

Os pacientes co-infetados HIV-VHC, diferentemente dos monoinfetados, não possuem, pelo menos até o momento, a possibilidade de transplante hepático, quando do avanço da doença e a não-resposta terapêutica.

Um crescente número de pacientes co-infetados que já se submeteram a terapia com interferon padrão com ou sem ribavirina, principalmente os pacientes com avanço do estadiamento da fibrose, pode receber hoje o retratamento com o interferon peguulado e ribavirina.

Para pacientes que já utilizaram o esquema com interferon peguulado e ribavirina e não responderam ao tratamento ou recidivaram, não há esquema atual para o controle da infecção.

Apesar da não-resposta virológica nestes pacientes, em 35 a 43% ocorreu melhora da fibrose hepática, demonstrando a ação antifibrótica do interferon. Estes dados subsidiam um racional para a possibilidade de a manutenção do interferon, mesmo em pequenas doses, por tempo prolongado, ter uma ação na progressão da fibrose mesmo nos pacientes que não erradicaram o VHC.

Novas drogas contra o VHC são urgentemente necessárias, principalmente neste grupo de pacientes, que dependem única e exclusivamente do tratamento clínico.

### TRATAMENTO DA INFECÇÃO AGUDA EM PACIENTES HIV POSITIVO

Surtos de infecção aguda pelo VHC em homossexuais têm sido publicados em algumas cidades européias. Apesar do conhecimento da baixa transmissibilidade do VHC por via sexual, práticas sexuais com lesões traumáticas e ulcerações genitais têm sido associadas à infecção.

A história natural da infecção do VHC em pacientes HIV tem mostrado sua evolução para a cronicidade. Desta forma, a intervenção terapêutica precoce na infecção aguda é particularmente indicada nestes casos, embora o tratamento não deva ser instituído antes das 12 semanas da exposição, devido ao fato da possibilidade do clearance viral espontâneo. No entanto, a demora ao início do tratamento pode resultar em uma redução da resposta terapêutica.

O tratamento da infecção aguda

pelo VHC nos pacientes HIV+ parece providenciar um menor padrão de resposta virológica quando comparado aos pacientes HIV-. Porém, o padrão de clearance viral obtido em pacientes HIV+ na fase aguda é maior do que na infecção crônica.

A infecção aguda em pacientes HIV+ deverá ser tratada com interferon peguilado e ribavirina por 24 semanas.

### PACIENTES CO-INFECTADOS HIV-VHC-VHB

A prevalência de hepatite viral múltipla (VHB-VCV; VBV-VDV; VBV-VHC-VHD) nos pacientes HIV+ é menor que 3% nos países desenvolvidos, porém maior quando comparados com a população geral. Pacientes portadores da infecção VHB/VHC parecem ter uma inibição recíproca da replicação viral, com um dos vírus se sobrepondo sobre o outro. Porém, este predomínio pode oscilar, intercalando o domínio de um vírus sobre o outro. Entretanto, nos pacientes com imunossupressão severa, a replicação de todos os vírus pode ocorrer simultaneamente. Nos pacientes HIV+ com bom status imune, a interferência parece favorecer o VHC em detrimento do VHB.

A progressão da doença hepática parece ser mais acelerada nos pacientes HIV+ duplamente infectados com VHB e VHC. Além disso, estes indivíduos são mais propensos a desenvolver hepatocarcinoma.

O tratamento de hepatite Delta crônica em pacientes HIV+ com interferon é raramente efetivo.

Não há consenso estabelecido na conduta da hepatite viral múltipla. Poucos trabalhos têm examinado a eficácia e a segurança da associação de interferon peguilado e ribavirina nas infecções múltiplas nos pacientes HIV+. Quando possível, o tratamento de todos os vírus envolvidos na hepatite deve ser proposto.

### INTERAÇÃO ENTRE MEDICAÇÕES ANTI-RETROVIRAIS E A TERAPÊUTICA ANTI-HCV

O esquema HAART está associado a uma maior sobrevivência dos pacientes devido ao controle do HIV e também à diminuição da progressão da doença hepática. O melhor prognóstico que o esquema HAART confere nos pacientes co-infectados HIV/HVC deve-se, provavelmente, a uma menor progressão da fibrose hepática; e esta redução tem sido demonstrada principalmente nos pacientes HIV tratados com inibidores de protease.

Alguns estudos têm sugerido a introdução precoce da terapia anti-retroviral nos pacientes co-infectados HIV-VHC, considerando o início do HAART em pacientes com CD4 > 350 céls./mm<sup>3</sup>, particularmente entre pacientes do sexo masculino e aqueles que adquiriram o VHC em idade avançada, o que diminuiria os efeitos decorrentes da reconstituição imune e a diminuição da progressão da evolução da doença hepática pelo VHC.

A complicação no tratamento dos pacientes infectados pelo HIV é principalmente devida às intera-

Tabela 1

Anti-retrovirais	Efeitos adversos	Escolha terapêutica	Interação à terapêutica anti-HCV
<b>Zidovudina</b>	Anemia e neutropenia	Estavudina	Potencializa a probabilidade de anemia pela ribavirina
<b>Didanosina</b>	Hepatotoxicidade Toxicidade mitocondrial	Lamivudina ou Efavirenz	Ribavirina inibe a fosforilação desta droga
<b>Estavudina</b>	Hepatotoxicidade Toxicidade mitocondrial	Lamivudina ou Efavirenz	Não deve ser associada a didanosina devido a potencialização da toxicidade mitocondrial
<b>Nevirapina</b>	Hepatotoxicidade	Efavirenz	Não associar à didanosina e estavudina potencialização de toxicidade mitocondrial
<b>Ribavirina</b>	Hepatotoxicidade	Em doses baixas são tolerados, quando usados em associação a outros IPs	Aumenta a probabilidade de intolerância aos ART.

ções da ribavirina com alguns anti-retrovirais.

As concentrações de alguns anti-retrovirais inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos (ITRAN) podem diminuir devido à ribavirina, porém não parecem ter conseqüências clínicas.

Os efeitos adversos dos ITRANs têm sido associados com a co-infecção com VHC, sexo feminino, obesidade e exposição prolongada destes fármacos. As principais associações com menor repercussão hepática entre os ITRANs são: lamivudina e abacavir (3TC/ABC); lamivudina e zidovudina (3TC/AZT); lamivudina, abacavir e zidovudina (3TC/ABC/AZT), e entricitabina (FTC) e tenofovir. Apesar de que trabalhos atuais têm apontado para uma interferência da ribavirina sobre o abacavir, devendo

a sua utilização no esquema HAART nos pacientes em terapêutica para o VHC ser vista com cautela.

A maior toxicidade se apresenta principalmente com o uso concomitante de didanosina (ddI) com a ribavirina, piorando com o uso adicional da estavudina (d4T). Estas associações aumentam a possibilidade de toxicidade mitocondrial, potencializadas pela presença do HIV e VHC. Decorrentes a este processo, acidose láctica e pancreatite e descompensação hepática são descritas com o uso destes anti-retrovirais e ribavirina. Assim, a substituição destes anti-retrovirais nos pacientes que iniciarão o tratamento para VHC deve ser indicada.

Também se deve substituir a zidovudina (AZT), quando possível, decorrente a anemia freqüente e gra-

ve e neutropenia quando da administração conjunta com ribavirina.

É importante salientar que as drogas anti-retrovirais, assim como as drogas de uso na terapêutica e profilaxia das diferentes infecções oportunistas, são de metabolização hepática, e desta forma muitos destes metabólitos podem induzir um risco maior de lesão hepática.

A tabela 1 demonstra as principais interações entre as drogas utilizadas, facilitando a escolha dos anti-retrovirais na conduta clínica dos pacientes co-infectados.

A associação ritonavir e saquinavir demonstrou ser altamente hepatotóxica, sendo atualmente desaconselhado seu uso, principalmente nos pacientes com co-infecção com tuberculose e infectados pelos HIV e VHC, onde a não-aderência e principalmente a elevação das transaminases são resultantes da suspensão da terapêutica com as drogas tuberculostáticas ou introdução de esquemas alternativos não tão eficientes na resolução da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Atualmente não há dados suficientes para o conhecimento da interação do atazanavir, tenofovir, fosamprenavir e tipranavir com o esquema terapêutico na infecção pelo VHC.

## REFERÊNCIAS

1. Arends JE, Boucher CAB, Hoepelman AIM. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection: where do we stand? *Journal of Medicine* 2005(may);63:156-163.
2. Lai et al. Antiretroviral medication considerations for individuals coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Aids Patient*

Anti-Retrovirais e Doses Recomendadas na Insuficiência Hepática		
Nome	Metabolismo hepático	Recomendações
<b>ITRAN</b>		
Abacavir (ABC)	Sim	Leve (A)* = 200 mg duas x dia / moderado/severo = contra-indicado
Didanosina (ddl)	Sim	Não recomendado
Entricitabina (FTC)	Não	Não há necessidade de ajuste de dose-recomendado
Lamivudina (3TC)	Não	Não há necessidade de ajuste de dose-recomendado
Estavudina (d4T)	Desconhecido	Não há necessidade de ajuste de dose-recomendado
Zalcitabina (ddC)	Não	Não há necessidade de ajuste de dose-recomendado
Zidovudina (AZT)	Sim	Não há necessidade de ajuste de dose-recomendado
<b>ITRANt</b>		
Tenofovir	Não	Não há necessidade de ajuste de dose-recomendado
<b>ITRNA</b>		
Delavirdina (DLV)	Sim	Não recomendado
Efavirenz (EFV)	Sim	Não recomendado
Nevirapina (NVP)	Sim	Leve(A)/moderado(B)* = Não há necessidade de ajuste de dose-recomendado Severa(C)* = contra-indicado
<b>IPs</b>		
Atazanavir	Sim	Leve (A) = Não há necessidade de ajuste de dose-recomendado Moderado (B) = 300 mg/dia Severa (C) = contra-indicado
Fosamprenavir	Sim	Leve/moderado = 700 mg 2xdia Severa = contra-indicado (porque a dose não pode ser reduzida abaixo de 700 mg)
Indinavir	Sim	Leve/moderado = 600 mg 3xdia Severa = não recomendado
Nelfinavir	Sim	Não recomendado
Ritonavir	Sim	Leve/moderado = Não há necessidade de ajuste de dose-recomendado Severa = não recomendado
Saquinavir	Sim	Leve/moderado = não recomendado Severa = contra-indicado
<b>Boosters c/ritonavir</b>		
Atazanavir/ritonavir	Sim	Não recomendado em alguns graus de insuficiência hepática porque não tem sido adequadamente estudada
Fosamprenavir/ritonavir	Sim	Não recomendado
Lopinavir/ritonavir	Sim	Não recomendado
Saquinavir/ritonavir	Sim	Leve/moderado = não recomendado Severa = contra-indicado
Tipranavir/ritonavir	Sim	Leve = Não há necessidade de ajuste de dose-recomendado Moderado/severa = contra-indicado
<b>Inibidores de fusão</b>		
Enfuvirtida	Desconhecido	Não recomendado

\* Child A, B, C

- Care and STDs 2006;(20);10:678-692.
- Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. Journal of Hepatology 2006;44:S25-S27.
- Sancho AR, Soriano V. Coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis C. [http://www.doyma.\(26/02/2007\)](http://www.doyma.(26/02/2007)).
- Soriano V et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis c virus: 2007 Updated Recommendations from the VHC-HIV International Panel. Aids 2007;21:1073-1089.
- Thomas LD. Options for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. Journal of Hepatology 2006;44:S40-S43.

# Aspectos Básicos da Terapia da Hepatite C: Mecanismos de Ação do Interferon-Alfa e da Ribavirina e as Bases da Individualização

Carlos Eduardo de Melo, Evaldo Stanislaw Affonso de Araújo, Antonio Alci Barone

Laboratório de Hepatites - LIM 47 - DMIP-HC-FMUSP - São Paulo - SP - Brasil.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE INTERFERONS E RIBAVIRINA

### Características farmacológicas dos interferons

O tratamento de pacientes com hepatite C crônica tem se desenvolvido muito ao longo dos últimos anos. Entretanto, ainda está baseado no uso de interferon-alfa (IFN-alfa) como agente antiviral e imunomodulador contra o VHC.

Interferons representam uma família de proteínas que são produzidas naturalmente pelas células do sistema imunológico. O IFN-alfa apresenta atividade antiviral, antiproliferativa e imunomodulatória.<sup>(1-3)</sup> O seu mecanismo de ação biológica ocorre através da ativação de genes específicos, influenciando o crescimento e a divisão celular, além de modular algumas ações do sistema imunológico. Portanto, interferons possuem atividade antiviral indireta sobre o VHC.<sup>(2,4)</sup>

Comercialmente, o IFN-alfa é produzido através de técnicas de DNA recombinante e está disponível em preparações de dois subtipos distintos, interferon-alfa 2a ou 2b, que podem ser associados a outras moléculas, como polietilenoglicol ou mais recentemente albumina.<sup>(5,6)</sup> Interferons-alfa 2a e 2b diferem apenas no aminoácido presente na posição 23 da proteína; o alfa 2a possui uma lisina nesta posição, enquanto o alfa-2b possui uma arginina.<sup>(7)</sup>

Após a ligação ao seu receptor específico (IFNAR) na superfície das células-alvo, o IFN-alfa ativa uma cascata de sinalização intracelular, que leva à indução de genes estimulados pelo IFN (ISGs), estabelecendo um estado antiviral não-vírus específico dentro da célula.<sup>(3,7)</sup> O principal mecanismo de sinalização utilizado pelo IFN-alfa é a chamada via Jak/STAT.<sup>(3)</sup> Dessa forma, duas proteínas com atividade de tirosina quinase citoplasmáticas associadas

ao IFNAR, Janus quinase ativada 1 (Jak1) e tirosina quinase 2 (Tyk2), são ativadas pela dimerização dos receptores. Jak1/Tyk2 ativadas realizam a fosforilação de transdutores de sinal e ativadores de transcrição 1 e 2 (STAT1 e STAT2, respectivamente). As fosforiladas STAT1 e STAT2 ligam-se à proteína p48, formando o *IFN-stimulated gene factor 3* (ISGF3), que se transloca para o núcleo e liga-se ao *IFN-stimulated regulatory element* (ISRE) nas seqüências promotoras de uma variedade de genes induzíveis pelo IFN-alfa, incluindo proteínas antivirais como a 2'5'-oligoadenilato sintetase (2'5'OAS), a proteína quinase ativada por RNA (PKR) e a proteína Mx.<sup>(1,3,7,8)</sup>

A absorção de IFN-alfa (2a e 2b) é alta (maior que 80%) quando administrados por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC). O pico de concentração é normalmente atingido entre 3 a 12 horas após a administração IM ou SC (*USP DI*).

O metabolismo e a eliminação do IFN-alfa ocorrem principalmente por via renal, com um tempo de meia-vida entre 3 e 8 horas (*USP DI*).

### Características farmacológicas dos interferons-peguilados

Interferons-peguilados (PEG-IFN) são produzidos pela ligação de uma molécula inerte de polietilenoglicol ao IFN-alfa recombinante, reduzindo, dessa forma, o *clearance* renal, alterando o metabolismo e aumentando a meia-vida da molécula de interferon, mantendo, porém, todas as suas características imunestimulatórias.<sup>(9,10)</sup>

Os dois PEG-IFN disponíveis atualmente são produzidos com moléculas de polietilenoglicol com diferentes complexidades. O PEG-IFN-alfa 2b consiste da ligação do IFN-alfa 2b a uma cadeia linear de PEG, formando uma molécula de 12kDa de tamanho. O PEG-IFN-alfa 2a é formado pela ligação de duas cadeias de 20kDa ao IFN-alfa 2a, resultando em uma molécula complexa de 40kDa.<sup>(6)</sup>

As diferenças na estrutura química dos PEG-IFN-alfa estão associadas com significantes diferenças nas características farmacológicas das duas drogas. O PEG-IFN-alfa 2b (12kDa) é absorvido mais rápido (com um tempo de meia-vida de absorção de 4,6 horas), um amplo volume de distribuição corpórea (aproximadamente 0,99 L/kg) e tem um tempo médio de eliminação de 40 horas. Por sua vez, o PEG-IFN-alfa 2a (40 kDa) é absorvido de forma mais lenta (a meia-vida

de absorção é de 50 horas), sua distribuição é restrita a órgãos bem vascularizados e com boa perfusão, como o fígado, e permanece detectável no soro por uma semana (meia-vida de eliminação de 65 horas, aproximadamente).<sup>(6,11,12)</sup>

### Características farmacológicas da ribavirina

A ribavirina é um nucleosídeo sintético estruturalmente similar à guanosina.<sup>(13,14)</sup> A ribavirina entra rapidamente nas células eucarióticas, e depois de sofrer fosforilação intracelular exibe atividade virustática contra um largo espectro de DNA e RNA vírus.<sup>(13,14)</sup>

O mecanismo exato da ação antiviral da ribavirina ainda não foi totalmente elucidado.<sup>(1,15)</sup> Entretanto, alguns estudos sugerem os seguintes possíveis mecanismos:

- a) inibição direta da replicação do VHC;
- b) inibição da enzima inosina monofosfato diidrogenase do hospedeiro (IMPDH);
- c) indução de mutagênese no RNA viral;
- d) imunomodulação pela indução de uma resposta imune do tipo Th1.

A ribavirina é rapidamente absorvida (meia-vida de aproximadamente 2 horas) e amplamente distribuída pelo corpo após a sua administração por via oral; sua metabolização ocorre principalmente via renal.<sup>(15)</sup>

A terapia com interferon-alfa possui como característica definidora do sucesso uma estimulação imune progressivamente mais ampla e vigorosa e, quanto mais rápida, maior

a chance de sucesso. O estudo de células mononucleares *ex vivo* e *in vivo* demonstrou que, rapidamente, 3 a 6 horas após a administração de interferon-alfa convencional, 516 genes estavam *up regulated*, sendo 88 com ações diretamente ligadas a funções imunes,<sup>(16)</sup> fenômeno também observado para o interferon peguilado, inclusive diferenciando respondedores de não-respondedores através da intensidade de expressão de determinados genes IFN indutíveis (2'5'OAS, MX1, IRF-7, TLR-7), maior nos respondedores<sup>(17)</sup> e menor em negros americanos.<sup>(18)</sup>

A via final do fenômeno desencadeado no núcleo das células é a ativação de células efetoras da defesa. Uma ativação inicial da imunidade inata (células NK) é supostamente necessária para a redução precoce da viremia - que quanto maior e mais rápida, mais se associa com a resposta sustentada (diferenciando, inclusive, respondedores rápidos de lentos). Progressivamente, a partir da quarta semana de terapia, a efetiva estimulação imune induzida pelo interferon com a respectiva redução da viremia habilitaria os mecanismos de defesa específicos (células CD4+ e CD8+) que, por sua vez, se encarregariam do saneamento das células infectadas (hepatócitos, extra-hepáticas) residuais.<sup>(19)</sup> De fato, Pillai e cols. evidenciaram claramente que a magnitude e diversidade da resposta celular se associou com resposta virológica precoce e sustentada,<sup>(20)</sup> contrariamente a Aberle e cols., que apenas associam a resposta celular Th1 com a viremia

inicial.<sup>(21)</sup> Seja como for, está claro que pacientes com resposta inicial rápida e vigorosa possuem maior chance de sucesso. Já pacientes com resposta mais lenta necessitam de estimulação mais duradoura. Residem aí as bases da individualização da terapia. Fica igualmente claro que essa resposta virológica inicial depende do estímulo gênico induzido pelo interferon-alfa. Se tais fenômenos podem, ou não, implicar diferenças associadas aos diferentes tipos de interferons utilizados na prática clínica, isso permanece em aberto. Entretanto, uma evidência inicial foi sugerida pela análise da expressão de RNAm de genes interferon indutíveis em dois grupos de pacientes expostos aos dois interferons peguados existentes, sugerindo que a despeito de uma menor exposição plasmática, os pacientes que usaram interferon peguado-alfa 2b expressaram mais vigorosamente seus genes, ressaltando a relevância do ambiente intracelular na resposta à terapia do VHC.<sup>(22)</sup>

## REFERÊNCIAS

- Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436(7053):967-72.
- Peters M. Actions of cytokines on the immune response and viral interactions: an overview. *Hepatology* 1996;23(4): 909-16.
- Wohnsland A, Hofmann WP, Sarrazin C. Viral determinants of resistance to treatment in patients with hepatitis C. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):23-38.
- Souvignet C, Lejeune O, Trepo C. Interferon-based treatment of chronic hepatitis C. *Biochimie* 2007;89(6-7):894-8.
- Chemmanur AT, Wu GY. Drug evaluation: Albuferon-alpha--an antiviral interferon-alpha/albumin fusion protein. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(8):750-8.
- Foster GR. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(8):825-30.
- Pestka S. The human interferon alpha species and receptors. *Biopolymers* 2000;55(4):254-87.
- Pawlotsky JM. Mechanisms of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C. *Antiviral Res* 2003;59(1):1-11.
- Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP 3rd, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, DePamphilis J. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33(2):433-8.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
- Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, Spence CL, Fung WJ, Porter JE, Ehrlich GK, Pan W, Xu ZX, Modi MW, Farid A, Berthold W, Graves M. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis C. *Bioconjug Chem* 2001;12(2):195-202.
- Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin Pharmacol Ther* 2000;68(5):556-67.
- Graci JD, Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev Med Virol* 2006;16(1):37-48.
- Leysen P, De Clercq E, Neyts J. Perspectives for the treatment of infections with Flaviviridae. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(1):67-82.
- Parker WB. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res* 2005;107(2):165-71.
- Ji X, Cheung R, Cooper S et al. Interferon alfa regulated gene expression in patients initiating interferon treatment for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;37:610-621.
- Taylor MW, Tsukahara T, Brodsky L et al. Changes in gene expression during pegylated interferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C virus distinguish responders from non responders to antiviral therapy. *Journal of Virology* 2007;81(7):3391-3401.
- He X-S, Ji X, Hale MB et al. Global transcriptional response to interferon is a determinant of HCV treatment outcome and is modified by race. *Hepatology* 2006;44: 352-359.
- Tang KH, Herrmann E, Cooksley H et al. Relationship between early HCV kinetics and T-cell reactivity in chronic hepatitis C genotype 1 during peginterferon and ribavirin therapy. *Journal of Hepatology* 2005;43:776-782.
- Pillai V, Lee WM, Thiele DL et al. Clinical responders to antiviral therapy of chronic HCV infection show elevated antiviral CD4+ and CD8+ T-cell responses. *Journal of Viral Hepatitis* 2007;14:318-329.
- Aberle JH, Perstinger G, Weseslindtner L et al. CD4+ T cell responses in patients with chronic hepatitis C undergoing peginterferon/ribavirin therapy correlate with faster, but not sustained, viral clearance. *The Journal of Infectious Diseases* 2007;195:1315-9.
- Silva M, Poo J, Wagner F et al. A randomized trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *Journal of Hepatology* 2006;45:204-213.
- Bruno R, Sacchi P, Scagnolari C, Torriani F, Maiocchi L, Patruno S, Bellomi F, Filice G, Antonelli G. Pharmacodynamics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in interferon-naive patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(3):369-76.
- USP DI® Volume I: Drug Information for the Health Care Professional [database on CD-ROM]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex.

# Abordagem Terapêutica na Hepatite C Aguda

**Rodrigo Nogueira Angerami<sup>1</sup>, Fernando Lopes Gonçalves Júnior<sup>2</sup>**

*1 - Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Serviço de Epidemiologia Hospitalar, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas e Centro de Referência em DST/Aids de Campinas - SP - Brasil.*

*2 - Grupo de Estudo das Hepatites, Disciplina de Moléstias Infecciosas, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - SP - Brasil.*

## INTRODUÇÃO

**A**tualmente estima-se que 150 a 200 milhões de indivíduos sejam portadores do vírus da hepatite C (VHC)<sup>(1,2,3)</sup> e que, anualmente, entre 3 e 4 milhões de novas infecções venham ocorrendo em todo o mundo.<sup>(4)</sup> Tendo em vista a inexistência de possibilidade de imunoprevenção<sup>(5)</sup> - seja através de vacinas ou do uso de imunoglobulinas pós-exposição - e o risco de cronificação em indivíduos expostos - estimado entre 50% e 85%<sup>(2,4,6-10)</sup> - a definição de estratégias que visem à detecção e ao tratamento precoces de indivíduos infectados, preferencialmente durante a fase aguda da infecção,<sup>(2,4)</sup> vem sendo amplamente discutida nos últimos anos.

Em indivíduos com quadros de hepatite aguda pelo VHC (HAC) é conhecido que a possibilidade de clareamento viral espontâneo depende, sobretudo e entre vários fatores, de uma potente resposta

imune celular inicial mediada por linfócitos T citotóxicos - inicialmente por linfócitos T CD8+ VHC específica e, posteriormente, T CD4+.<sup>(11-13)</sup> Outros fatores associados a uma maior taxa de resposta virológica sustentada (RVS) são as características próprias dos pacientes. Indivíduos asiáticos e caucasianos, do sexo feminino, jovens, sem infecção pelo HIV, que mostram rápido declínio dos níveis do RNA-HCV, que apresentam alelos específicos HLA-II, além da já mencionada resposta T citotóxica também respondem melhor ao tratamento.<sup>(10,14,15)</sup> Melhores respostas são, também, encontradas nos casos de infecções com menor período de incubação e que foram produzidas por inóculos menores. Adicionalmente, em estudo prospectivo de Santantonio et al. foi observada maior taxa de clareamento viral espontâneo em pacientes infectados pelo genótipo 3.<sup>(7)</sup>

O diagnóstico de infecção aguda pelo VHC continua sendo um raro

evento na prática clínica. A hepatite C aguda é assintomática em 70-80% dos pacientes e geralmente anictérica em 75% dos infectados.<sup>(4,8,10,16-18)</sup> A HCA cursa com elevações das aminotransferases séricas (AST/ALT) acompanhadas ou não de quadro clínico de hepatite aguda, detecção do RNA-HCV (previamente não detectável) e soroconversão para os anticorpos anti-HCV. Estima-se que a infecção pelo VHC seja responsável por apenas 20% das hepatites agudas diagnosticadas.<sup>(16)</sup> Nos Estados Unidos são observados cerca de 40.000 casos de HAC anualmente,<sup>(13)</sup> sendo apenas uma pequena porcentagem destes passível de diagnóstico clínico nessa fase.

Tendo em vista o elevado risco de cronificação da hepatite C e as evidências favoráveis, em termos de resposta terapêutica, é fundamental melhorar a nossa capacidade de detectar e de tratar adequadamente os casos de infecção aguda pelo VHC.<sup>(13)</sup>

## POPULAÇÕES DE RISCO

Atualmente, considera-se que em cerca de 90% dos casos de infecção pelo VHC seja possível a identificação dos respectivos fatores de risco associados.<sup>(17)</sup> Nas duas últimas décadas, sobretudo após a obrigatoriedade da triagem sorológica em doadores de sangue e pelo incremento da acurácia dos testes sorológicos, observou-se uma drástica redução no número de novas infecções pelo VHC pelo sangue e hemoderivados. Isto produziu mudanças significativas no padrão epidemiológico da doença.<sup>(2,14,19)</sup> Entretanto, novas infecções continuam a ocorrer através da via parenteral e, menos freqüentemente, pelas vias sexual e vertical. Atualmente, os profissionais expostos a acidentes perfurocortantes com material de risco biológico, os usuários de drogas endovenosas, os indivíduos expostos sexualmente a parceiros portadores do VHC, os pacientes sob hemodiálise e os submetidos a variados procedimentos intervencionistas constituem os principais grupos de risco para infecção pelo VHC.<sup>(4,13,17,19-22)</sup>

Nos Estados Unidos, usuários de drogas endovenosas respondem por 68% dos novos casos de infecção pelo VHC, exposição sexual a fonte portadora do VHC 18%, acidentes perfurocortantes em profissionais da saúde 4% e outras causas 1%; em apenas 9% não é possível identificar a possível fonte de infecção.<sup>(23)</sup>

Atualmente, considera-se que o risco de transmissão vertical seja

significativamente potencializado em casos de co-infecção com o vírus HIV, alcançando nestes casos taxas próximas a 17%.<sup>(24)</sup>

Especial atenção vem sendo dada ao risco ocupacional de infecção pelo VHC em profissionais da área da saúde, sendo que o risco estimado em acidentes perfurocortantes varia entre 1% e 2%.<sup>(5,23)</sup>

No que se refere à transmissão sexual, embora os riscos, impactos e recomendações ainda sejam controversos, estima-se que o risco de transmissão varie de 0 a 3%,<sup>(24,25)</sup> sendo aumentado, sobretudo, em situações específicas, como co-infecção com o vírus HIV ou outras doenças sexualmente transmissíveis e entre parceiros homossexuais.

É conhecido também o risco aumentado de infecção pelo VHC em indivíduos renais crônicos sob hemodiálise; na América do Norte, considera-se que a prevalência de anti-HCV reagentes entre os mesmos varie de 15% a 50%.<sup>(24)</sup>

A definição de protocolos, para seguimento clínico e laboratorial periódico nestes segmentos de risco aumentado, é fundamental no sentido de melhorar a detecção de casos de HCA.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

As técnicas laboratoriais mais empregadas para a detecção de anticorpos anti-HCV baseiam-se, fundamentalmente, em testes imunoenzimáticos (ELISA) de terceira e quarta geração. Tais testes sorológicos vêm demonstrando elevadas

especificidade (superior a 99%) e sensibilidade (95%-99%).<sup>(26)</sup> Entretanto, uma das possíveis limitações no diagnóstico de infecção aguda pelo VHC decorre da possibilidade de ocorrer soroconversão tardia, podendo variar de 4 a 10 semanas após a exposição.<sup>(27)</sup> Observa-se, em relação à detecção de anticorpos anti-HCV, positividade de 50% a 70% no início dos sintomas; a partir do 3º mês após a infecção, a presença de anticorpos é detectada em 90% dos casos.<sup>(26)</sup>

Em contrapartida, a pesquisa do RNA-HCV constitui-se em um importante instrumento para a detecção precoce de infecções agudas, uma vez que, entre uma a três semanas após a transmissão, já é possível a detecção do VHC.<sup>(26,27)</sup> Logo após a detecção do RNA-HCV e concomitantemente com o surgimento dos eventuais sinais e sintomas - duas a oito semanas após a infecção - é possível observar-se a elevação dos níveis da alanina aminotransferase (ALT).<sup>(26)</sup> A detecção do RNA-HCV, na ausência de anticorpos anti-HCV, sugere fortemente a possibilidade de infecção aguda, sobretudo nas situações em que se observa posterior soroconversão do anti-HCV. A utilização do TMA, em conjunto com as demais técnicas disponíveis, constitui-se estratégia adicional para a detecção precoce de infecção aguda pelo VHC.<sup>(27)</sup>

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

A elevada taxa de cronificação, observada após a infecção pelo

VHC, justifica o crescente interesse em relação a possíveis abordagens terapêuticas em casos de infecção aguda.

Várias abordagens vêm sendo propostas na literatura, todas elas no sentido de prevenir a progressão para a doença crônica. Todavia, até o presente momento não se encontra estabelecido o esquema de tratamento ideal a ser adotado na prática clínica.<sup>(4,6,8,9,17,19,20,28)</sup> Por ser a hepatite C aguda frequentemente assintomática e devido a diferentes critérios de definição de casos, ao número reduzido e heterogeneidade dos grupos de pacientes, à ausência de grupos controles, aos diferentes tipos e doses de interferon utilizados, aos diferentes *end points* e à grande variação no tempo de seguimento, a comparação entre resultados obtidos em diferentes ensaios clínicos torna-se difícil, impossibilitando, dessa maneira, a definição de um esquema terapêutico ideal.

Avaliando os dados disponíveis na literatura, verificam-se excelentes resultados obtidos em pacientes tratados, mesmo sob monoterapia, ainda na fase aguda da infecção.<sup>(14,18)</sup> Ao se considerar como principal *end point* pós-tratamento o índice de resposta virológica sustentada (RVS) - ausência de RNA-HCV detectado no soro por PCR qualitativo 24 semanas após o término do tratamento<sup>(29,30)</sup> - é possível notar altas taxas de resposta - variando de 37% a 98%,<sup>(2,4,8,19,21,28)</sup> superiores àquelas observadas em pacientes com hepatite C crônica, mesmo sob terapia combinada com interferon

peguilado (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) - 54%-56%.<sup>(29,30)</sup>

Vários ensaios avaliaram a eficácia de diferentes esquemas utilizando interferon alfa convencional (IFN-alfa) no tratamento de HCA. Até o presente momento, os melhores resultados foram obtidos por Jaeckel et al., ao adotar como esquema de tratamento a monoterapia com IFN-alfa 2b com indução (5 milhões UI, subcutâneo, diário) por 4 semanas, seguido de 5 milhões UI, 3 vezes por semana, durante 20 semanas.<sup>(2)</sup> Do referido estudo foi possível verificar que o uso de IFN, mesmo sem a RBV associada, possibilitou obter elevadas taxas de RVS. Todavia, uma consideração deve ser feita em relação ao estudo de Jaeckel: 68% dos pacientes incluídos no estudo apresentavam icterícia e, por esse motivo, potencialmente, apresentavam maior probabilidade de cursarem com infecção autolimitada; tal aspecto poderia, em parte, explicar a elevada taxa de RVS obtida. Além da já referida probabilidade de evolução para clareamento viral espontâneo em indivíduos sintomáticos, em estudo realizado por Kamal et al. observou-se taxa de RVS superiores nos indivíduos sintomáticos tratados quando comparados com aqueles assintomáticos tratados com o mesmo esquema terapêutico (96% e 76%, respectivamente).<sup>(8)</sup> Por sua vez, Santantonio et al. obtiveram RVS em 94% dos indivíduos, que não apresentaram clareamento viral espontâneo até a décima segunda semana após o início do quadro agudo, quando tratados com PEG-

IFN-alfa 2b, em monoterapia por 24 semanas.<sup>(13)</sup> Tal achado soma-se aos demais relatos que demonstraram ser segura a adoção de conduta expectante até a décima segunda semana no sentido de aguardar eventual clareamento viral espontâneo.<sup>(14,18,21,31,32)</sup>

Diante do exposto, cabe destacar que os indivíduos assintomáticos - sobretudo sem icterícia e elevação de ALT - no curso de infecção aguda pelo VHC apresentam maior probabilidade de clareamento viral espontâneo<sup>(8,13,17,19,21)</sup> - habitualmente entre 5 e 12 semanas.<sup>(31,33)</sup> Este clareamento viral pode ocorrer, em raras situações, até 24 semanas após o início do quadro.<sup>(18)</sup> - em 10%-50% dos pacientes.<sup>(8,9,13,15-17,19,22)</sup> Vários autores sugerem que o tratamento seja iniciado, no máximo, 12 a 16 semanas após o início do quadro, evitando a exposição desnecessária ao IFN dos pacientes que podem clarear o VHC espontaneamente.<sup>(4,10,11,13,19)</sup>

Por outro lado, alguns autores sugerem que em casos de infecção aguda assintomática o tratamento precoce, já no momento de diagnóstico, deve ser introduzido.<sup>(13)</sup>

Deve ser ressaltado, entretanto, que menores taxas de RVS foram observadas em casos cuja introdução deu-se tardiamente. Estas taxas foram descritas, inicialmente, por Nomura et al.,<sup>(19)</sup> que utilizando IFN-alfa (6 milhões UI, IM, diariamente, por quatro semanas) obtiveram RVS em 87% dos indivíduos tratados precocemente - 8 semanas após a detecção dos sintomas - e 40%

em pacientes tratados após o início do quadro de HCA. Tal estudo evidenciou que a introdução precoce do tratamento possibilitou alta taxa de RVS mesmo em regime de tratamento por tempo reduzido. Mais recentemente, em estudo conduzido por Kamal et al., a RVS em indivíduos tratados após a 20ª semana foi 76,6%, enquanto em indivíduos cujo início da terapêutica se deu na 8ª e 12ª semana foram, respectivamente, 95,3% e 93,2%.<sup>(21)</sup>

Assim como observado no tratamento da hepatite C crônica,<sup>(17,34,35)</sup> a negativação do RNA-HCV na primeira semana de tratamento esteve associada a maior probabilidade de RVS.<sup>(36)</sup> Em estudo realizado por Kamal et al., a resposta virológica rápida - negativação ou queda maior ou igual a  $2 \log_{10}$  do RNA-HCV - na quarta semana de tratamento mostrou-se fator preditivo positivo e negativo de RVS de 88% e 98%, respectivamente. Em outro estudo em que foi avaliado o esquema terapêutico, com duração reduzida do tempo de tratamento, foi observado que a negativação do RNA-HCV na primeira semana de tratamento foi preditiva de elevada RVS (87%) em indivíduos com HCA, tratados com IFN em monoterapia, diariamente, por 4 semanas.<sup>(19)</sup>

A associação de PEG-IFN-alfa e RBV é considerada, atualmente, o esquema terapêutico de primeira linha em pacientes com hepatite C crônica, alcançando taxas de RVS de 82% em pacientes com genótipo 2 e 3.<sup>(21)</sup> Entretanto, a eficácia, a segurança, a duração e o tempo de

início em relação ao uso de PEG-IFN em casos de HCA ainda não estão bem estabelecidos.

Um estudo, multicêntrico, prospectivo, controlado e randomizado, utilizando PEG-IFN-alfa 2b, obteve taxas de RVS de 95,3% e 93,2%, respectivamente, no grupo de pacientes com início de tratamento na 8ª e 12ª semana após o início do quadro durante um período de acompanhamento de 48 semanas pós-tratamento.<sup>(21)</sup> Em trabalhos que compararam os resultados do tratamento com IFN convencional com o PEG-IFN, observaram-se eficácias elevadas e semelhantes com ambas as formulações.<sup>(4)</sup> Kamal et al., comparando a eficácia de PEG-IFN-alfa, com e sem uso de RBV associada, obtiveram, respectivamente, RVS de 85% e 80%.<sup>(21)</sup> Importante ressaltar, entretanto, que a associação com RBV não encontra até o momento evidências que justifiquem o seu uso rotineiramente.

Em estudo multicêntrico, pacientes com hepatite C aguda receberam interferon peguillado alfa-2b (com dose 1,0 a 1,5 µg/kg/semana) iniciado logo no momento do diagnóstico durante 12 semanas; a ausência de RNA-HCV pôde ser constatada em 87% na quarta semana de tratamento, 91% ao final do tratamento (12ª semana) e 73%, 24 semanas após o término do tratamento.<sup>(9)</sup> Os mesmos autores obtiveram em pacientes tratados com doses mais elevadas de PEG-IFN ( $\geq 1,2$  µg/kg/semana, 12 semanas) RVS de 84%, taxa comparável a esquemas com 24 semanas de duração.<sup>(9)</sup> Em outro

estudo prospectivo, não controlado, de Rosa et al., utilizando PEG-IFN-alfa 2b (1,0 a 1,6 µg/kg/semana, durante 12 semanas) iniciado logo após o diagnóstico, obtiveram taxa global de 74%; entretanto, foram observadas taxas superiores quando utilizadas doses mais elevadas de PEG-IFN (82% quando doses maiores ou iguais a 1,33 µg/kg/semana).<sup>(22)</sup>

Assim como observado no tratamento da hepatite C crônica, a adesão ao esquema de tratamento configura-se como importante fator preditivo de RVS no tratamento da HCA. Isto foi evidenciado em um estudo multicêntrico no qual a taxa global de resposta encontrada foi 71%, enquanto na população com adesão esperada ao tratamento foi de 89%.<sup>(37)</sup>

Quando foram avaliadas as taxas de RVS em população difícil de tratar, observaram-se em dois estudos com usuários de drogas endovenosas taxas de RVS entre 72% e 74%.<sup>(9,22)</sup> Em ambas as situações houve seguimento regular e abordagem multidisciplinar no sentido de propiciar adesão adequada ao esquema de tratamento proposto.

Kamal et al. verificaram que o genótipo do VHC também seria um possível elemento a ser considerado enquanto fator preditivo de RVS em pacientes com HCA. Assim, como já conhecido nos casos de hepatite C crônica, em pacientes com hepatite C aguda houve associações entre os genótipos, os tempos de tratamentos e as taxas de RVS. Foram encontradas taxas de RVS

distintas em função do genótipo envolvido: 63,8% para genótipos 1 e 100% para genótipos 2 e 3. Entretanto, quando adotado esquema prolongado de tratamento (total de 24 semanas), observaram-se maiores taxas de RVS (88%) em pacientes com infecção pelo genótipo 1, taxa superior quando comparadas àquelas obtidas com 8 e 12 semanas (38% e 60%, respectivamente).<sup>(6)</sup>

Dentre os fatores preditivos positivos de RVS, além dos genótipos não-1, mostraram-se relevantes a carga viral reduzida no início do tratamento, o início precoce do tratamento e a negatificação rápida do RNA-HCV após o início da terapia.<sup>(8,19)</sup> Calleri et al., além da resposta virológica rápida (quarta semana de tratamento) e da baixa viremia pré-tratamento, verificaram que doses de PEG-IFN maiores ou iguais a 1,2 µg/kg/semana foram fatores preditivos positivos de RVS.<sup>(9)</sup>

Além de não ser possível, até o momento, definir qual o melhor esquema de tratamento em casos de HCA, também não se pode afirmar qual o período mínimo de seguimento a ser adotado após o término do mesmo. Wiegand et al., em estudo prospectivo, através de monitoramento bioquímico, ultrassonográfico e virológico (HCV-PCR, TMA e detecção de RNA em células mononucleares periféricas) dos pacientes tratados com IFN-alfa em monoterapia, não observaram nenhuma evidência de recidiva viral e/ou lesão hepatocítica no período estudado (média 135 semanas, variando 52-224 semanas).<sup>(11)</sup> En-

tretanto, assim como sugerido a partir de estudo de metanálise por Alberti et al.<sup>(14)</sup> e, posteriormente, por outros autores, o período mínimo de seguimento - clínico, bioquímico e virológico - não deveria ser inferior a 48 semanas.

## CONCLUSÕES

Elevadas taxas de RVS têm sido obtidas após o tratamento de quadros de hepatite C aguda. Por conta disto, vários consensos nacionais e internacionais vêm recomendando o tratamento desta infecção.<sup>(6,17,20,25,38)</sup> Entretanto, ainda não existe consenso em relação ao momento apropriado para o início e o tempo de duração do tratamento. Também existem discussões sobre qual o melhor esquema terapêutico que deve ser utilizado e qual o tempo de seguimento pós-tratamento.

Tendo em vista o fato de ser a hepatite C aguda geralmente assintomática, a triagem sorológica e, muitas vezes, a pesquisa do RNA-HCV são estratégias universalmente recomendadas para a correta abordagem diagnóstica dos usuários de drogas endovenosas, dos portadores do vírus HIV, dos pacientes sob hemodiálise, dos filhos de mães portadoras do VHC, dos parceiros(as) sexuais de portadores do VHC e dos profissionais de saúde com exposição ocupacional ao VHC. Estes segmentos são considerados, atualmente, os principais grupos de risco para infecção aguda pelo VHC e, portanto, potenciais candidatos a tratamento.

O diagnóstico laboratorial deve ser baseado na pesquisa dos anticorpos anti-HCV (detectável entre a 4ª e 10ª semana pós-infecção), na dosagem das aminotransferases séricas como a ALT (elevadas entre a 2ª e 5ª semana pós-exposição) e, sobretudo, na pesquisa do HCV-RNA (detectável a partir da 1ª semana pós-infecção). A realização da biópsia hepática, para diagnóstico da hepatite C aguda, é restrita às situações em que o quadro clínico é compatível, mas a soroconversão anti-HCV ou a detecção recente de RNA-HCV não se mostram característicos.

Devem ser considerados indivíduos com hepatite C aguda aqueles que apresentam elevação de transaminase sérica (ALT), acompanhada ou não de quadro clínico compatível com hepatite aguda, com detecção de HCV-RNA (previamente não detectável) e com soroconversão para o anti-HCV.

Tendo em vista a possibilidade de clareamento viral espontâneo do VHC observada, sobretudo, em indivíduos sintomáticos com infecção aguda, recomenda-se que o início de eventual tratamento ocorra, preferencialmente, a partir da 12ª semana após o início do quadro em indivíduos sintomáticos.

No caso de pacientes com infecção aguda assintomática, tendo em vista a menor probabilidade de clareamento viral espontâneo e o fato de que o início tardio da terapêutica específica está associado com menor RVS, o tratamento deve ser iniciado já no momento do diagnóstico.

Ambas as formulações de IFN -

IFN convencional e PEG-IFN - são consideradas opções eficazes para o tratamento da hepatite C aguda. Entretanto, observa-se uma crescente tendência em relação ao uso de PEG-IFN como primeira opção, sobretudo em indivíduos infectados pelo genótipo 1. A opção por doses elevadas de PEG-IFN deve ser considerada, sobretudo, nas situações em que se optar por esquemas de tratamento de curta duração e/ou casos de infecção pelo genótipo 1. Quando houver opção por esquema de tratamento com IFN convencional, a adoção de dose de indução diária, seguida da redução do número de doses, até o término do tratamento, parece ser a opção mais eficaz. Não existem, até o presente momento, evidências conclusivas da superioridade do tratamento combinado com RBV quando comparado com a monoterapia com interferon.

Assim, como observado em estudos com hepatite C crônica pelo VHC-genótipo 1, são preconizados esquemas de tratamento prolongados nos casos de hepatite C aguda com VHC-genótipo 1, embora os tratamentos por 24 semanas possam ser considerados. Nas infecções agudas por genótipos 2/3, os tratamentos de curta duração, por 12 semanas, por exemplo, podem ser opções viáveis.

Pacientes que eventualmente não apresentem resposta virológica precoce nas primeiras quatro semanas após tratamento podem ser passíveis de tratamento prolongado (24 semanas) e/ou terapia combinada com RBV.

A adoção de esquemas com monoterapia, com menores tempos de duração e administração assistida do IFN, sobretudo em grupos de pacientes difíceis de tratar, seria desejável.

O tempo ideal de seguimento - clínico, bioquímico (dosagem de ALT) e virológico (detecção de HCV-RNA) - pós-tratamento ainda não está bem estabelecido, mas períodos não inferiores a 48 semanas devem ser considerados.

## REFERÊNCIAS

- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *New England Journal of Medicine* 1999;341:556-562.
- Jaecckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *New England Journal of Medicine*, 2001;345:1452-1457.
- Kamal SM, Ismail A, Graham CS, He Q, Rasenack JW, Peters T, Tawil AA, Fehr JJ, Khalifa KS, Madwar MM, Koziel MJ. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-1731.
- Weigrand K, Stremmel W, Encke J. Treatment of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology* 2007;13(13):1897-1905.
- Updated US Public Health Service guideline for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001;50:RR1.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, Consensus Statement, 1999. *Journal of Hepatology* 1999;30:956-961.
- Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, Francavilla R, Pastore G. Efficacy of a 24-week course of peg-interferon  $\alpha$ -2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *Journal of Hepatology* 2005;42:329-333.
- Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, Fehr J, Moneim AA, Khalifa KE, El Gohary LA, Ramy AH, Madwar MA, Rasenack J, Afdhal NH. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006;43:923-931.
- Calleri G, Cariti G, Gaiottino F, De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Quaglia S, De Blasi T, Romano P, Traverso A, Leo G, Carbone R, Del Mastro B, Tinelli M, Caramello P, Di Perri G. A short course of pegylated interferon- $\alpha$  in acute hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 2007;14:116-121.
- Jaecckel E, Cornberg M, Waldemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP. Acute hepatitis C: to treat or not to treat? *Hepatology* 2002;35:1538-1540.
- Wiegand J, Jaecckel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, Fritsch WP, Kubitschke A, Aslan N, Tillmann HJ, Manns MP, Wedemeyer H. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98-107.
- McKiernan SM, Hagan R, Curry M, McDonald GSA, Kelly A, Nolan N, Walsh A, Hegarty J, Lawlor E, Kelleher D. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology* 2004;108-114.
- Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G, Massari M, Babudieri S, Toti M, Francavilla R, Ancarani F, Antonucci G, Scotto G, Di Marco V, Pastore G, Stroffolini T. Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy. *Clin Infect Dis* 2006;43:1154-1159.
- Alberti A, Boccardo S, Vario A, Benvenuto L. Therapy of acute hepatitis. *Hepatology* 2002;5:S195-S200.
- Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of Viral Hepatitis* 2006;13:34-41.
- Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Seminars in Liver Diseases* 2004;24,suppl. 2:3-8.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guideline - Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
- Heller T, Reherrmann B. Acute hepatitis C: a multifaceted disease. *Seminars in Liver Diseases* 2005;25:7-17.
- Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, Ishibashi H, Kashiwagi S. Short-term interferon- $\alpha$  therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004;39:1213-1219.
- Consensus Statements on the Prevention and Management of Hepatitis B and Hepatitis C in the Asia-Pacific Region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000;15:815-841.
- Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Tawil AA, Khalifa KE, He Q, Koziel MJ, Naggar KME, Rasenack J, Afdhal NH. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of

- therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006;130:632-638.
22. De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Garazzino S, Cariti G, Calleri G, Lesioba O, Belloro S, Raiteri R, Di Perri. Twelve-week treatment of acute hepatitis C virus with pegylated interferon- $\alpha$ -2b in injection drug users. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45:583-588.
  23. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:suppl.1, 593-598.
  24. Focaccia R, Galante VC, Oliveira UB. Hepatite C - Epidemiologia. In: *Tratado de Hepatites Virais*. Ed. Roberto Focaccia, 2<sup>a</sup> ed., Editora Atheneu, 2007:211-216.
  25. Management of hepatitis C: 2002. NIH Consensus Development Conference.
  26. Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia para Manuseio e Terapia da Hepatite C, 2004.
  27. Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *Journal of Hepatology* 2005;42:S-08-S114.
  28. Corey KE, Ross AS, Wurcel A, Wiesch JCZ, Kim AY, Lauer GM, Chung RT. Outcomes and treatment of acute hepatitis C virus infection in a United States population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:1278-1282.
  29. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon 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.
  30. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marino G, Gonçalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 2002;347:975-982.
  31. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.
  32. Zekry A, Patel K, Mc Hutchison JG. Treatment of acute hepatitis C infection: more pieces of the puzzle. *Journal of Hepatology*, 2005;42:293-296.
  33. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60-64.
  34. Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
  35. Firenci P. Predicting the therapeutic response in patients with chronic hepatitis C: the role of viral kinetics studies. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:15-18.
  36. Yamaji K, Hayashi J, Kawakami Y, Furusyo N, Sawayama Y, Kishihara Y. Hepatitis C viral RNA status at two weeks of therapy predicts the eventual response. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:193-199.
  37. Wiegand J, Baggish P, Boecher W et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis infection: the HEP-NET acute-HCV II study. *Hepatology*, 2006;43:250-256.
  38. Angerami RN, Stucchi R, Gonçalves NSL, Gonçalves Jr FLG. Hepatite C aguda. *II Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia para Manuseio e Terapia da Hepatite C*, 2004:34-36.

# Tratamento da Hepatite C Crônica em Pacientes Virgens de Tratamento

**Marcelo Simão Ferreira**

*Professor Titular de Infectologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia - MG - Brasil.*

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) desenvolve-se, a partir da fase aguda inicial, em 50 a 85% dos casos, podendo evoluir, após várias décadas, para a cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular em até 20-30% dos pacientes. Uma vez estabelecida, essa infecção raramente resolve-se espontaneamente. Na atualidade, sabe-se que vários cofatores influenciam a evolução dessa virose, na fase crônica, para formas mais graves, tais como o alcoolismo crônico, a co-infecção pelo HIV e pelo vírus da hepatite B (VHB), a presença de esteatose (ou esteatoepatite) na biópsia hepática e a idade avançada, entre outros. O objetivo maior do tratamento dessa infecção é, portanto, prevenir a ocorrência de complicações tardias, através da erradicação do VHC, que pode ser alcançada em pouco mais da metade dos casos tratados com as atuais drogas disponíveis para esse fim.

## **TERAPIA DA HEPATITE C CRÔNICA: DROGAS E PADRÕES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO**

O atual tratamento recomendado

para as formas crônicas da hepatite C é a combinação de interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) e ribavirina. O IFN- $\alpha$  é uma citocina componente da resposta inata do hospedeiro humano. Ele induz e estimula diversos genes envolvidos na resposta imune, resultando na ativação de células “natural killer”, maturação de células dendríticas, proliferação de células de memória, além de prevenir apoptose de células T. A injúria hepatocelular observada na hepatite crônica C não é devida ao efeito citopático do VHC, sendo imunomediada através das células “natural killer” e linfócitos TCD8, ativadas, portanto, pela ação do IFN- $\alpha$ .

A ribavirina é um análogo de nucleosídeo oral com atividade antiviral contra diversos patógenos (sincicial respiratório, arnavírus, etc.). Seu mecanismo de ação sobre o VHC ainda é obscuro, mas ao que parece essa droga pode levar a mutações rápidas e letais nos vírus, além de depletar o trifosfato de adenosina intracelular, que é essencial para a síntese do RNA viral. Efeitos imunomodulatórios também têm sido atribuídos a essa droga.

Interferon- $\alpha$  foi aprovado para te-

rapia da hepatite C em 1991. Nessa ocasião, a resposta a esta imunoterapia era muito baixa (< 20%), mas a adição subsequente da ribavirina ao IFN- $\alpha$  levou a uma melhora substancial da resposta virológica sustentada (40 a 45%). Já nesse período, as respostas ao tratamento eram confirmadas através dos resultados dos testes moleculares para detecção do RNA-HCV (PCR). Nesse contexto, a infecção é considerada erradicada quando há a *resposta virológica sustentada* (RVS), definida como ausência do RNA-HCV no soro por um teste sensível (PCR qualitativo) no final do tratamento e seis meses mais tarde. Pacientes que alcançaram a RVS quase sempre têm uma redução dramática do nível do RNA-HCV, definido como perda  $\geq 2 \log_{10}$  ou perda do RNA-HCV, 12 semanas após o início da terapia, e essa resposta é denominada *resposta virológica precoce* (RVP) e tem sido amplamente utilizada para o acompanhamento do tratamento de portadores do genótipo 1 do VHC. A ausência mantida do vírus detectável ao término do tratamento é referida como *resposta ao final do tratamento* (RFT). Um paciente

é considerado *recidivante* quando o RNA-HCV se torna indetectável durante o tratamento, mas volta a positivar-se após o término da terapia; por outro lado, é considerado *não-responder* quando os níveis de RNA-HCV permanecem estáveis ou declinam  $< 2 \log_{10}$  durante o tratamento combinado.

O mais recente avanço no tratamento da hepatite C foi o desenvolvimento de interferons- $\alpha$  de longa ação, os interferons peguillados (PEG-IFN- $\alpha$ ), produzidos pela adição co-valente da molécula de polietileno-glicol à molécula do IFN- $\alpha$ . Essa combinação diminuiu a absorção, reduziu o clearance da droga e aumentou a sua meia-vida. Com essa meia-vida aumentada, PEG-IFN- $\alpha$  pode ser administrado em doses semanais. Duas formulações de peguillados estão atualmente aprovadas para o tratamento da hepatite C; PEG-IFN- $\alpha$  2a (Pegasys-Roche) de peso molecular de 40 kd e PEG-IFN- $\alpha$  2b (PEG-INTRON-Schering-Plough), de peso molecular de 12 kd. A tabela 1 mostra as drogas utilizadas atualmente no tratamento da hepatite C crônica com as suas respectivas dosagens.

### CINÉTICA VIRAL APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO

O objetivo mais importante do tratamento da hepatite C crônica é a erradicação do VHC. A introdução da terapia leva a uma queda bifásica na população viral no organismo humano. A velocidade de queda do VHC difere entre os pacientes tratados e pode ser classificada em rápida ou lenta; pacientes com que-

das rápidas no início do tratamento alcançam respostas sustentadas com maior frequência. Nessa fase rápida de resposta, que em geral ocorre nas primeiras 48 horas de terapia, a carga viral do VHC declina rapidamente, refletindo a inibição da replicação pelo IFN- $\alpha$  e sua degradação no soro. O declínio dos títulos de RNA-HCV inicia-se após 8 a 12 horas após a primeira dose de IFN- $\alpha$ , com queda de 0,5 a 1,5  $\log_{10}$  dentro das primeiras 48 horas; depois desse período, o declínio da carga viral é mais lento, refletindo o clareamento do vírus das células infectadas, e a eliminação completa das partículas virais requer vários meses de terapia combinada. Nessa segunda fase, a ribavirina parece ter um papel crucial na depuração do VHC. A negatização da carga viral do VHC durante o tratamento, em geral, é acompanhada de normalização da ALT e melhora na atividade necroinflamatória à biópsia hepática.

### PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS

A terapia para hepatite C é recomendada para adultos com hepatite crônica C que possuem RNA-HCV

no soro, elevações persistentes das aminotransferases, evidência histológica de doença hepática progressiva e nenhuma co-morbidade séria ou contra-indicações ao tratamento. Em todos os pacientes deve-se obter inicialmente uma quantificação da carga viral (PCR quantitativo), a genotipagem do VHC (genótipos de 1 a 6) e um fragmento hepático por biópsia para avaliação da atividade necroinflamatória (gradação) e da fibrose (estadiamento). Os dois métodos de avaliação histológica mais utilizados são os sistemas “Metavir” e “Ishak Scoring”, onde a fibrose é graduada em ausente (F0), somente fibrose portal (F1), fibrose portal com formação de septos (F2), fibrose hepática com formação de pontes porta-centro e porta-porta (F3) ou cirrose (F4). Terapia é recomendada para pacientes com pelo menos fibrose portal e formação de septos (F2).

É importante ressaltar que a biópsia hepática tem suas limitações, pois é um método invasivo, potencialmente fatal e de custo elevado. Para pacientes portadores do genótipo 1, esse procedimento é útil na decisão terapêutica quando não há

Tabela 1. Drogas usadas no tratamento da hepatite crônica C

Drogas	Doses recomendadas
• Interferons convencionais	
a) Alfa 2a	3 MU SC 3 x semana
b) Alfa 2b	3 MU SC 3 x semana
c) Consensus	9 $\mu$ g SC 3 x semana
• Interferons peguillados	
a) Peginterferon- $\alpha$ 2a (40 kd)	180 $\mu$ g SC / semana
b) Peginterferon- $\alpha$ 2b (12 kd)	1,5 $\mu$ g/kg SC / semana
a) Análogos de nucleosídeos	1.000 mg (< 75 kg) a
a) ribavirina	1.250 mg (> 75 kg) via oral, diária

MU: milhões de unidades - SC: subcutâneo - Kd: quilodáltons

evidências de fibrose avançada por outros métodos (ultra-sonografia, p.ex.), mas nos genótipos 2 e 3, cujos índices de resposta ao tratamento são elevados, a biópsia hepática pode ser desnecessária e não influenciar na decisão terapêutica particularmente naqueles indivíduos com aminotransferases persistentes elevadas.

A combinação de PEG-IFN- $\alpha$  com ribavirina é, hoje, a terapia recomendada para pacientes com hepatite crônica C; sua eficácia em levar à RVS é maior que o IFN- $\alpha$  convencional utilizado isoladamente ou combinado com a ribavirina (56% x 16% x 42%, respectivamente). Como demonstrado na tabela 1, o PEG-IFN- $\alpha$  é administrado por via subcutânea semanalmente e a ribavirina por via oral em duas tomadas diárias. A dose recomendada de PEG-IFN- $\alpha$  2a é 180  $\mu$ g por semana e a de PEG-IFN- $\alpha$  2b é 1,5  $\mu$ g/kg por semana. A duração

do tratamento e a dose da ribavirina variam de acordo com o genótipo do VHC. Pacientes com genótipo 1 devem receber terapia por 48 semanas com doses de ribavirina de 1.000 mg (com peso de 75 kg ou menor) ou 1.250 mg (se o peso exceder 75 kg). Pacientes com genótipos 2 e 3 devem receber 24 semanas de terapia com doses de ribavirina de 800 mg diários. Em nosso meio, cada cápsula de ribavirina contém 250 mg; portanto, não há como administrar os 800 mg recomendados; assim, achamos prudente indicar o uso de 1.000 mg em todos os pacientes com esses genótipos. Há poucas informações sobre o tratamento da hepatite C em genótipos 4, 5 e 6 (raros no Brasil) e tratamento por 48 semanas tem sido recomendado nesses casos.

No tratamento do genótipo 1, a possibilidade de se alcançar a RVS é baseada na resposta virológica

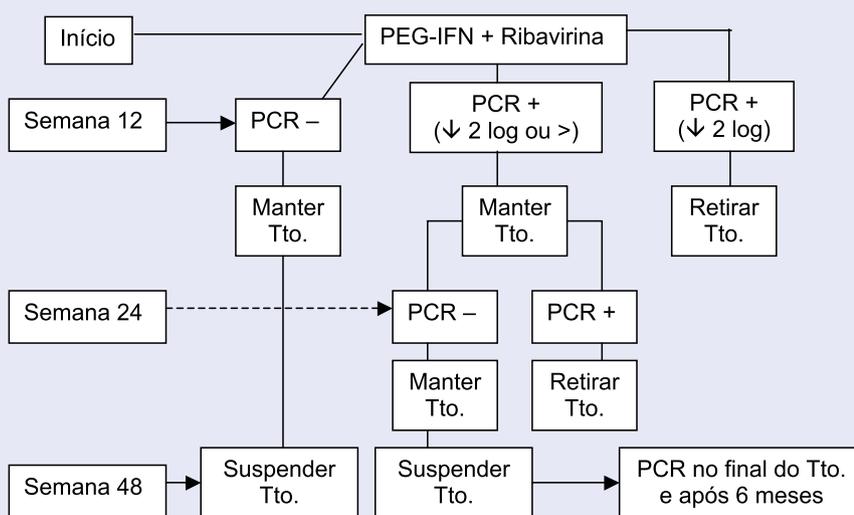
precoce, já definida anteriormente. A queda da carga viral do VHC ( $\geq 2 \log_{10}$ ) ou a sua negativação na semana 12 após o início do tratamento levam à RVS, 65% dos pacientes tratados com PEG-IFN- $\alpha$  2a e 72% dos tratados com PEG-IFN- $\alpha$  2b; ao contrário, entre aqueles que não alcançaram a resposta virológica precoce na semana 12 com ambas as formulações peguiladas, apenas 3% desenvolveram a RVS; portanto, a RVP mostra ser forte preditora negativa da RVS. Todos os pacientes que ainda apresentavam positividade da carga viral na semana 12 devem ser reavaliados novamente na semana 24, quando um PCR qualitativo deve ser realizado; se for negativo, deve-se manter o tratamento até a semana 48, e se ainda for positivo, deve-se suspender a terapia. Nos genótipos 2 e 3, em geral, não se recomenda a realização de testes moleculares durante o tratamento de 24 semanas. No final da terapia combinada, independente do genótipo, deve-se realizar um PCR qualitativo para avaliação da RFT.

A tabela 2 mostra o algoritmo para acompanhamento dos pacientes com hepatite crônica C durante o tratamento com PEG-IFN- $\alpha$  e ribavirina.

Com os atuais protocolos de tratamento, a RVS após o uso da combinação de PEG-IFN- $\alpha$  (independentemente da formulação) e ribavirina é de 54 a 56%, bem superior aos tratamentos convencionais mais antigos (tabela 1). Entre os pacientes com genótipos 2 e 3, a resposta virológica sustentada varia de 75 a 80% e entre os portadores

**Tabela 2. Terapêutica da hepatite crônica**

**Dinâmica da evolução do tratamento do genótipo 1**



Tto. = tratamento

de genótipo 1, varia de 40 a 61%. Entre os pacientes com genótipo 1, a RVS é menor entre pacientes da raça negra (28%) do que entre brancos (52%). Outros fatores que influenciam a resposta ao tratamento, levando a menores potenciais de cura, são elevados níveis de carga viral ( $> 600.000$  UI/ml), sexo masculino, índice de massa corporal elevado, presença de fibrose avançada à biópsia e sobrecarga de ferro no parênquima hepático. Genótipos 2 e 3 tratados com esquema de IFN- $\alpha$  convencional (3 milhões de unidades três vezes por semana) e ribavirina podem mostrar percentuais de RVS semelhantes aos tratados com as formulações peguiladas e ribavirina, por isso tem sido ainda recomendado no Brasil (portaria 863/2002), para estes genótipos, esse esquema terapêutico por seis meses, de menor custo e melhor tolerância.

Pacientes com cirrose hepática têm menores chances de eliminar o VHC com o tratamento atual, quando comparamos com não-cirróticos, possivelmente por causa da idade mais avançada, alterações na microcirculação hepática que previnem adequada interação entre o IFN e as células infectadas e a baixa aderência. Esses doentes devem ser tratados com cuidado devido ao risco de descompensação da doença durante o tratamento e da piora dos parâmetros hematológicos (leucopenia, plaquetopenia) já existentes. Pacientes com cirrose compensada podem ser tratados desde que apresentem critérios mínimos para receber essas medicações:

- a) bilirrubina total  $< 1,5$  g%
- b) RNI  $< 1.5$
- c) albumina  $> 3,4$  g%
- d) plaquetas  $> 75000/\text{mm}^3$
- e) hemoglobina  $> 13$  g%; neutrófilos  $> 1500/\text{mm}^3$
- f) creatinina  $< 1,5$  mg%
- g) ausência de ascite e encefalopatia hepática

Respostas virológicas sustentadas nesse grupo de pacientes com fibrose avançada, tratados com PEG-IFN- $\alpha$  e ribavirina variam de 37 a 50%, sendo maiores entre portadores de genótipos 2 e 3 (70 a 75%) e naqueles com baixa carga viral. Efeitos colaterais têm sido maiores nesses doentes, particularmente trombocitopenia e neutropenia. Nesse estágio da doença, cirróticos que alcançaram a RVS não estão totalmente protegidos contra o risco de desenvolver carcinoma hepatocelular. Dois estudos recentes confirmaram uma redução limitada no risco de carcinoma hepatocelular nos pacientes que responderam com sucesso ao tratamento combinado, mas esse risco não é zero, devido à persistência do efeito carcinogênico da fibrose hepática. Além disso, as complicações da doença hepática avançada nesses casos se tornam menos frequentes, a mortalidade é menor e, obviamente, não haverá reinfecção do órgão após a realização do transplante hepático; no sentido de impedir essa reinfecção em transplantados, cirróticos descompensados em lista de transplante têm sido tratados com IFN- $\alpha$  ou PEG-IFN- $\alpha$  e ribavirina por períodos variáveis de 3 a 14 meses; a RVS nesses indivíduos tem sido baixa (20 a 25%) e a morbidade e

a mortalidade devido ao tratamento bastante elevada. Infecções bacterianas, citopenias graves e mesmo morte foram relatadas durante a terapia. Nos pacientes que responderam, com eliminação do VHC, ao contrário, houve melhora da função hepática, menos episódios de descompensação e menor mortalidade ligada à doença. O benefício parece ter sido maior, como era esperado, nos genótipos 2 e 3, que tradicionalmente respondem melhor ao esquema terapêutico.

Nem todos os pacientes com RNA-HCV que se torna indetectável durante o tratamento têm RVS. Em 10% dos pacientes tratados, esse marcador molecular reaparece no soro durante o curso do tratamento e em 20% ele reaparece após o término do mesmo (recidiva); nessa situação, o RNA-HCV torna-se detectável poucas semanas após a descontinuidade da terapêutica e as aminotransferases voltam a se elevar. Recidivas são mais comuns com tratamentos curtos ou quando ocorre retardo na negatificação do RNA-HCV. Nos respondedores sustentados, acompanhamentos a longo prazo têm demonstrado que o RNA-HCV permanece negativo em mais de 95% dos pacientes, confirmando a cura da doença e a melhora nos parâmetros histológicos.

### MODIFICAÇÕES NA DURAÇÃO DO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

Em portadores do genótipo 1, um curso de 72 semanas de terapia combinada (PEG-IFN- $\alpha$  + ribavirina) pode ser benéfico em pacientes respondedores lentos, que falham em

negativar o RNA-HCV na semana 4 ou 12 (RVP). Em um estudo, onde não houve negatificação viral na semana 4, após o início do tratamento, 326 pacientes foram randomizados para utilizar as drogas por 48 ou 72 semanas e a RVS foi significativamente maior no grupo com tempo maior de terapêutica (45% x 32%;  $p = 0.01$ ). Em outro estudo, entre pacientes que não alcançaram a RVP, e que foram randomizados para receber 48 ou 72 semanas de terapia, 29% (31/106) do último grupo obtiveram RVS maior que o primeiro, 17% (17/100) ( $p = 0.04$ ). Portanto, pacientes selecionados, com resposta inicial lenta às drogas antivirais, podem ser tratados por tempo mais prolongado.

Por outro lado, a terapia pode ser encurtada se o paciente desenvolve uma rápida resposta virológica. Vários trabalhos têm demonstrado que a obtenção de uma negatividade do PCR qualitativo na 4ª semana pós-terapia tem valor preditivo positivo para obtenção da resposta virológica sustentada. Esta rápida resposta obtida na 4ª semana tem sido denominada de resposta virológica rápida (RVR). Estudos realizados com

pacientes portadores dos genótipos 2 e 3 que alcançaram a RVR, com uso de PEG-IFN- $\alpha$  2b e ribavirina, demonstraram que a terapia pode ser suspensa após 12 a 16 semanas de tratamento com índices de RVS similares aos do grupo controle, que utilizou o esquema terapêutico por 24 semanas. Recidivas foram observadas com maior frequência, em particular, entre os portadores do genótipo 2 e naqueles com carga viral elevada no pré-tratamento. Um estudo recente randomizado comparou, em 150 pacientes com genótipo 2, o tratamento, com PEG-IFN- $\alpha$  e ribavirina, por 16 ou 24 semanas e observou-se elevada RVS em ambos os grupos, 94 e 95%, respectivamente, indicando que portadores de genótipo 2 podem ser tratados por curto período. Em estudo similar, realizado em portadores do genótipo 1, demonstraram-se bons resultados utilizando-se um curso de tratamento de 24 semanas; pacientes com RVR e baixa carga viral ( $< 600.000$  UI/ml), tratados por este curto período, alcançaram elevado percentual de cura (89%), confirmando a hipótese de que mesmo em genótipos mais difíceis de tratar, é possível encurtar

o tratamento desde que os pacientes sejam selecionados de forma adequada para receber terapia por menos tempo.

Embora necessitemos de mais estudos para comprovar a eficácia de terapias menos prolongadas na hepatite C crônica, esses trabalhos já publicados sinalizam que é possível sim, em respondedores rápidos (na semana 4), aplicar essa estratégia, melhorando sobremaneira a aderência ao tratamento, a qualidade de vida do paciente, a frequência de efeitos adversos e relação custo-eficácia. A tabela 3 resume as atuais recomendações para tratamento da hepatite C crônica, com as drogas recomendadas, doses, duração do tratamento e resposta terapêutica.

### CONTRA-INDICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS AO TRATAMENTO

Contra-indicações absolutas ao tratamento com PEG-IFN- $\alpha$  e ribavirina incluem a gravidez, a amamentação e reações de hipersensibilidade a alguma das drogas; contra-indicações relativas, por causa dos potenciais efeitos colaterais das medicações são: doença

Tabela 3. Drogas para o tratamento da hepatite C crônica

Genótipo	PEG-IFN- $\alpha$ (doses)	Ribavirina (doses)	Duração (sem)	Evolução da terapia	RVS (%)
1 (4, 5, 6)	$\alpha$ 2a: 180 $\mu$ g/sem $\alpha$ 2b: 1,5 $\mu$ g/kg/sem	1,0 g ( $< 75$ kg) 1,25 g ( $> 75$ kg)	48	a) Sem resposta: $\downarrow$ RNA/VHC na sem 12 $< 2 \log_{10}$ UI/ml ou RNA-HCV $\oplus$ na semana 24 b) Rápida resposta: tratar por 24 sem se RNA-HCV $\ominus$ na sem 4 e carga viral inicial baixa ( $< 600.000$ UI/ml)	40 - 61
2, 3	Mesmas doses acima	1,0 g	24	a) Sem resposta: incomum b) Rápida resposta: tratar por 12 a 16 sem se RNA-HCV $\ominus$ na sem 4	75 - 80

PEG-IFN- $\alpha$   $\rightarrow$  interferon peguado- $\alpha$  - Sem  $\rightarrow$  semanas - PCR  $\rightarrow$  reação em cadeia da polimerase

hepática descompensada (icterícia, ascite, encefalopatia hepática, coagulopatia grave, etc.), doença neuropsiquiátrica, doença pulmonar, cerebrovascular ou coronária, doenças auto-imunes graves, doenças malignas neoplásicas, desordens convulsivas e história de transplantes de órgãos sólidos. Pacientes viciados em drogas injetáveis ou etilistas crônicos devem ser aconselhados a deixar o vício (por no mínimo seis meses) antes do início da terapia antiviral. Portadores de anemia, leucopenia e/ou plaquetopenia devem ser tratados com cautela e estreita vigilância nos parâmetros hematológicos durante todo o tratamento.

Efeitos adversos dos interferons e da ribavirina afetam praticamente todos os pacientes. A tabela 4 mostra esses efeitos adversos, ordenados por frequência. Os mais comumente observados são fadiga, mialgias, alterações psicológicas (depressão, ansiedade, insônia, irritabilidade) e a queda nos parâmetros hematológicos (anemia, plaquetopenia, leucopenia). A ribavirina induz anemia hemolítica, que muitas vezes exige a redução da dosagem da medicação; além disso é teratogênica, o que requer estrito controle da anticoncepção durante o tratamento. Apenas 1 a 2% dos pacientes desenvolverão efeitos colaterais graves que exigem a retirada de uma ou das duas medicações. O uso de eritropoetina recombinante (para a anemia) e filgrastim (para a neutropenia) deve ser utilizado rotineiramente para controle das citopenias induzidas pelo tratamento. Pacientes com depressão ou alterações do humor podem utilizar drogas antidepressivas ou ansiolíticas com sucesso variável.

## REFERÊNCIAS

1. Hoofnagle JH, Seef LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine* 2006;355:2444-51.
2. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;4:1147-71.
3. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *Journal of Hepatology* 2007;46:206-12.
4. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M et al. Sustained virological response to interferon  $\alpha$  is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-87.
5. Schiff ER. Emerging strategies for pegylated interferon combination therapy. *Gastroenterology & Hepatology* 2007;4(1):517-21.
6. Navasa M, Forn X. Antiviral therapy in HCV decompensated cirrhosis: to treat or not to treat? *Journal of Hepatology* 2007;46:185-8.
7. Everson GT, Hoefs JC, Seef LB et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C trial. *Hepatology* 2006;44:1675-84.
8. Tan J and Lok ASF. Update on viral hepatitis: 2006. *Current Opinion in Gastroenterology* 2007;263-67.
9. Hadziannis SJ, Sette H, Morgan TR et al. Peginterferon  $\alpha$  2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* 2004;140:346-55.
10. Pawlotsky JM. Current and future concepts in hepatitis C therapy. *Seminars in Liver Disease* 2005;25:72-83.
11. Mangia A, Santoro R, Minerva N et al. Peginterferon alfa 2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *The New England Journal of Medicine* 2005;325:2609-17.
12. Zenzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *Journal of Hepatology* 2006;44:97-103.
13. Delgard O, Bjoro K, Hellum KB et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004;40:1260-5.
14. Manns M, Waldemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects and complications. *Gut* 2006;55:1350-9.
15. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:5145-51.
16. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
17. Hofmann WP, Zeuzem S, Sarrazin C. Towards individualized antiviral therapy of patients infected with hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology Reviews* 2006;3:3-10.
18. Abergel A, Hezode C, Leroy V et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha 2b. *Journal of Viral Hepatitis* 2006;13:811-20.
19. Hung CH, Lee CM, Lu SN et al. Long term effect of interferon alpha 2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Journal of Viral Hepatitis* 2006;13:409-14.
20. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus Statement. *Journal of Hepatology* 1999;3151: 3-8.

**Tabela 4. Efeitos adversos dos interferons e ribavirina**

Efeitos adversos	
<b>Interferon-<math>\alpha</math> (inclusive peguilado)</b>	
▪	sintomas gripais (> PEG-IFN- $\alpha$ 2a)
▪	neutropenia
▪	trombocitopenia
▪	depressão, psicose aguda, tentativa de suicídio
▪	irritabilidade
▪	distúrbios visuais
▪	fadiga, mialgias
▪	hipo/hipertireoidismo
▪	cefaléia
▪	náuseas, vômitos
▪	irritação cutânea
▪	febre, perda de peso
▪	perda da audição
▪	alopecia
▪	fibrose intersticial pulmonar
▪	angina/infarto do miocárdio
▪	infecções bacterianas (em cirróticos)
<b>Ribavirina</b>	
▪	anemia hemolítica
▪	fadiga
▪	prurido
▪	"rash" cutâneo
▪	sinusite
▪	malformações fetais

# Retratamento dos Pacientes com Hepatite por Vírus C que Apresentaram Falha Terapêutica

**Fernando Lopes Gonçalves Júnior**

*Grupo de Estudos das Hepatites - MI/FCM/UNICAMP - Campinas - SP - Brasil.*

O interferon (IFN) alfa, em suas distintas formulações, combinado com a ribavirina é a melhor alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes com hepatite por vírus C (VHC).<sup>(1)</sup> Nestes, busca-se atingir uma resposta virológica ao final do tratamento (RNA-HCV negativo no soro) seguida de uma resposta virológica sustentada (RVS), que é definida como a manutenção da negatividade do RNA-HCV seis meses após a suspensão do tratamento.

Os esquemas de tratamento da hepatite por vírus C (VHC) evoluíram desde a monoterapia com interferon (IFN) alfa convencional para a terapia combinada com IFN mais ribavirina (RBV) e mais recentemente para a terapia combinada de interferon peguilado (PEG-IFN-alfa 2a ou alfa 2b) com a ribavirina.<sup>(2,3)</sup> Sabe-se que aproximadamente 60% dos pacientes infectados pelo vírus C-genótipo 1 e cerca de 40% dos infectados pelo genótipo 3 não apresentam resposta virológica sustentada (RVS)

quando tratados com o esquema de IFN convencional mais ribavirina.<sup>(2-7)</sup>

Com o advento dos interferons peguilados, um menor percentual de pacientes apresenta falha terapêutica. Em grandes *trials* internacionais os esquemas com PEG-IFN mais ribavirina têm produzido uma RVS significativamente maior do que a observada com a combinação de IFN convencional mais a ribavirina quando são tratados pacientes naves (54-56% vs. 44-47%).<sup>(5-7)</sup>

À semelhança dos pacientes virgens de terapia, o retratamento busca proporcionar uma nova chance para o paciente conseguir uma resposta virológica sustentada. Estudos de longo prazo comprovam que a imensa maioria dos doentes que desenvolve RVS costuma permanecer negativa para o RNA-HCV por longo tempo.<sup>(8)</sup>

Os argumentos para retratar os pacientes seriam a possibilidade de se erradicar o vírus C, diminuir ou regredir a fibrose e diminuir o risco de evolução para hepatocarcinoma.

Quanto aos novos antivirais, não sabemos quando os mesmos estarão disponíveis e se todos os doentes poderão aguardar por vários anos para então iniciar o retratamento.

Sabe-se que doentes que apresentam recaídas após o tratamento com IFN convencional, combinado ou não à ribavirina, respondem melhor ao retratamento com PEG-IFN-alfa mais ribavirina dos que os não-respondedores aos mesmos esquemas (tratamento com IFN convencional com ou sem ribavirina). Krawitt e cols. observaram 55% de RVS em 66 pacientes com recaídas quando retratados com PEG-IFN-alfa 2b (100-150 ug/semana) mais ribavirina (1.000 mg/dia) contra 20% de RVS em 116 pacientes não-respondedores prévios tratados com o mesmo esquema.<sup>(9)</sup> Quanto aos genótipos, observaram RVS em 53% dos pacientes com recaídas infectados pelo genótipo 1 e em 59% dos pacientes com recaídas infectados pelos genótipos 2/3. Não houve, portanto, diferença

significativa neste grupo de pacientes. Isto não foi observado entre os não-respondedores prévios quando retratados. Nestes, só 17% dos infectados pelo genótipo 1 apresentaram RVS comparados com 57% dos infectados pelos genótipos 2/3. Portanto, o genótipo influenciou a RVS nos não-respondedores prévios submetidos a retratamento.

Estudos realizados no Brasil por Parise e colaboradores com PEG-IFN-alfa 2a mais RBV<sup>(10)</sup> e por Gonçalves e colaboradores com PEG-IFN-alfa 2b mais RBV,<sup>(11)</sup> em pacientes não-respondedores a IFN/RBV, encontraram maiores percentuais de RVS quando comparados aos estudos internacionais. No trabalho de Parise e cols., 57% dos recidivantes obtiveram RVS contra 62% dos recidivantes tratados por Gonçalves e cols.<sup>(10,11)</sup> Estas taxas de RVS em recidivantes são maiores, por exemplo, que as taxas de 41 e 59% obtidas, respectivamente, por Sherman e cols.<sup>(12)</sup> e por Moucari e cols.<sup>(13)</sup> em grupos de recidivantes. Nos pacientes recidivantes os autores brasileiros, ao analisar a resposta de acordo com o genótipo, encontraram que 69-70% dos infectados pelo genótipo 3 apresentaram RVS contra 43-44% dos infectados pelo genótipo 1.<sup>(10,11)</sup>

O grupo mais difícil de retratar são os não-respondedores verdadeiros, isto é, pacientes que nunca negativaram a carga viral durante e ao final do tratamento. Krawitt e cols. mostraram que pacientes recidivantes após tratamento prévio com IFN convencional, com ou sem

RBV, têm RVS significativamente maiores quando retratados com PEG-IFN-alfa 2b e RBV do que os não-respondedores à terapia prévia (55% vs 20%;  $P < 0,001$ ).<sup>(9)</sup> O mesmo foi notado por Sherman e cols., que observaram um percentual de RVS de 23% entre os não-respondedores contra uma RVS de 41% entre os recidivantes após retratamento com PEG-IFN-alfa 2a e ribavirina.<sup>(12)</sup> Os resultados do retratamento de não-respondedores verdadeiros a PEG-IFN mais ribavirina obtidos pelos autores brasileiros são melhores que os obtidos por estudos internacionais.<sup>(10,11)</sup> É claro que é muito difícil comparar estudos diferentes com populações distintas de pacientes e tratados com diferentes formulações de interferon convencional.

Dois grandes *trials* internacionais (EPIC<sup>3</sup> e HALT-C) estão avaliando, em duas distintas coortes internacionais, as respostas ao tratamento com a combinação dos interferons peguilados mais a ribavirina em indivíduos não-respondedores ao tratamento prévio com IFN mais RBV.<sup>(14,15)</sup> O estudo EPIC<sup>3</sup> também está avaliando o real significado da resposta virológica na semana 12 e o seu valor preditivo nos pacientes não-respondedores. Os resultados finais de ambos estarão disponíveis brevemente.

Quanto ao uso de doses de indução de PEG-IFN nas primeiras 12 semanas e/ou aumento na duração do tratamento dos não-respondedores, existem poucos trabalhos na literatura.

Autores espanhóis, em um re-

cente estudo piloto, observaram que pacientes com VHC-genótipo 1, retratados por 72 semanas, com diferentes doses de indução de PEG-IFN-alfa 2a durante as primeiras 12 semanas, apresentaram RVS de 30-37% que foi praticamente o dobro dos 18% observados nos tratados com as doses normais de PEG-IFN-alfa 2a.<sup>(16)</sup>

Pelo fato dos não-respondedores/recidivantes ao tratamento inicial constituírem um grupo bastante heterogêneo, é necessário qualificar e selecionar criteriosamente os pacientes que devem ser retratados. Vários fatores que podem ter influenciado a não-resposta devem ser modificados antes do início ou mesmo durante o novo ciclo terapêutico. Atualmente considera-se que os pacientes mais difíceis de responder ao retratamento são os não-respondedores verdadeiros, os indivíduos de raça negra, os infectados pelo genótipo 1, os com alta carga viral, os com hepatopatia avançada ou os que apresentam condições intercorrentes, como obesidade, co-infecção pelo HIV, co-infecção pelo vírus da hepatite B e outras.

Os que foram previamente tratados com IFN em monoterapia ou com a combinação de IFN mais ribavirina têm maiores chances de obter resposta virológica sustentada do que os não-respondedores à combinação de interferon peguilado mais ribavirina. Também são melhores os resultados dos que apresentaram recaídas durante (breakthrough) ou após o tratamento do que os não-respondedores verdadeiros. Pacientes não-aderentes ao tratamento

prévio ou os que necessitaram diminuir as doses de IFN ou ribavirina por conta de citopenias ou outros efeitos adversos costumam responder melhor ao retratamento do que os que receberam doses completas. É claro que os fatores responsáveis pela não-aderência devem ser corrigidos, bem como devem ser adequadamente abordadas as reduções de doses dos medicamentos. Nos não-respondedores devemos utilizar eritropoetina e filgrastim mais precocemente e evitar a todo custo novas reduções das doses. Os usuários de drogas ou álcool que, por conta disto, não cumpriram adequadamente todas as etapas do tratamento anterior, podem responder ao retratamento de forma mais adequada se estes co-fatores forem removidos. Isto também se aplica aos pacientes que não tiveram um suporte social ou cultural adequado. Os pacientes obesos, os resistentes à insulina, dislipidêmicos, esteatóticos, anêmicos, os com doenças hepáticas como hemocromatose, por exemplo, devem ser retratados, de preferência, após a correta abordagem diagnóstica e terapêutica destas condições associadas. As doses de peg-interferon devem ser as mesmas utilizadas para os virgens de tratamento. Consideramos que no retratamento as doses de ribavirina devam ser as maiores possíveis. O tempo de retratamento, dada a escassez de trabalhos com

grandes casuísticas, deve ser de 48 semanas para todos os genótipos. No momento, não dispomos de dados conclusivos na literatura que respaldem o uso de doses maiores de PEG-IFN e/ou ribavirina, o uso de doses de indução ou a extensão do tempo de tratamento para mais do que 48 semanas nestes pacientes. Quanto à regra da semana 12, há fortes evidências de que pacientes que não negativam o RNA-HCV nessa época terão uma muito pequena possibilidade de apresentar resposta virológica sustentada, devendo ter seu tratamento interrompido.

## REFERÊNCIAS

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-20.
2. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
3. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
4. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J, for the ALGOVIRC Project Group. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-218.
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
7. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
8. Marcellin P, Boyer N, Gervais A et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Int Med* 1997;127:875-881.
9. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:243-9.
10. Parise E, Cheinquer H, Crespo D et al. Peginterferon alfa-2a (40 KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. *Braz J Infect Dis* 2006;10:11-6.
11. Gonçalves FL Jr, Viganí A, Gonçalves N et al. Weight-based combination therapy with peginterferon alpha-2b and ribavirin for naïve, relapser and non-responder patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis* 2006;10:311-6.
12. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Gut* 2006;55:1631-8.
13. Moucari R, Ripault MP, Oules V et al. High predictive value of early viral kinetics in retreatment with peginterferon and ribavirin of chronic hepatitis C patients non-responders to standard combination therapy. *J Hepatol* 2007;46:596-604.
14. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior therapy. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23.
15. Poynard T, Schiff E, Terg R et al. Sustained virologic response (SVR) in the EPIC3 trial: week 12 virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment failures receiving Peg-Intron/Rebetol weight based dosing. *J Hepatol* 2005;42 (Suppl. 2):40.
16. Diago M. Peginterferon alfa-2a (40kd) (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in patients infected with HCV genotype 1 who failed to respond to interferon and ribavirin: final results of the Spanish high-dose induction pilot trial. Presented at the 55<sup>th</sup> AASLD; October 29-November 2, 2004; Boston, MA.

# Terapia de Manutenção para Modular a Fibrose Hepática

**Evaldo Stanislau Affonso de Araújo, Antonio Alci Barone**

*Laboratório de Hepatites - LIM 47 - DMIP-HC-FMUSP - São Paulo - SP - Brasil.*

A infecção crônica pelo VHC possui caráter evolutivo favorável para muitos portadores; entretanto, a progressão da fibrose hepática é um fenômeno habitual, podendo levar à cirrose hepática. Os fenômenos associados à fibrose hepática foram revisados anteriormente e estão mais associados ao hospedeiro que a fatores virais.<sup>(1)</sup> De forma sintética, a fibrose se inicia pela ativação das células estreladas que adquirem a forma de miofibroblastos, a fonte de colágeno e matriz protéica que se depositam. As células estreladas ativadas sofrem, rapidamente, um processo de apoptose e a matriz colágena é degradada e removida pela ação de metaloproteinases. Há um complexo equilíbrio entre os fatores pró-colágeno e antifibróticos e os mecanismos de regressão da fibrose não são plenamente conhecidos<sup>(2)</sup> e, aparentemente, envolvem criticamente o inibidor tissular de metaloproteinase-1 (TIMP-1)<sup>(3)</sup> e a apoptose das células estreladas.<sup>(4)</sup> O mecanismo pelo qual o VHC desencadeia fibrose é pouco compreendido. Aparentemente a infecção do

hepatócito desencadeia um estado de *stress* oxidativo e induz o recrutamento de células inflamatórias. Tais fenômenos levam à ativação das células estreladas e deposição de colágeno. Além disso, proteínas do VHC ativam diretamente as células estreladas.<sup>(4)</sup>

A cirrose hepática, e a etapa de transição que a antecede, são fenômenos marcantes na evolução clínica dos pacientes e se associam com a morbidade e mortalidade decorrentes da hepatite C crônica. Uma coorte de pacientes cronicamente infectados pelo VHC acompanhada a partir de 1991, com um tempo médio de infecção de 22 anos,<sup>(5)</sup> evidenciou que cinco anos após o diagnóstico de cirrose (Ishak  $\geq 4$ ) a chance de o paciente estar vivo foi de 80%. Esse percentual se reduziu a 19% após a primeira descompensação hepática.<sup>(5)</sup> Na análise multivariada, a terapia com interferon-alfa - convencional ou peguilado - associado a ribavirina se associou favoravelmente com sobrevida. Em outras palavras, terapia se associou com o *end point* mais importante: sobrevivência! Além

disso, respondedores virológicos, sustentados ou não, evoluíram melhor quando comparados aos não respondedores. Esse fato sugere que mesmo uma negativação transitória da viremia é um fenômeno favorável e pode implicar em menor alteração estrutural e atividade no fígado.<sup>(5)</sup> Um dado relevante desse estudo foi que a interrupção da ingestão de álcool a partir do diagnóstico fez com que a ingestão progressiva não influenciasse desfavoravelmente a progressão da doença. Esse fato reforça a necessidade de abstinência alcoólica para os portadores de hepatite C. Poynard e cols. analisaram retrospectivamente os dados de 3.010 pacientes tratados com interferon-alfa - convencional e peguilado - em vários esquemas terapêuticos.<sup>(6)</sup> Concluem que a terapia com interferon peguilado associada à ribavirina se associa com significativa melhora da histologia, atividade inflamatória e alterações estruturais (fibrose). Houve uma melhora na “taxa de progressão de fibrose” - um conceito válido, embora com reprodutibilidade prejudicada pelos riscos de variação

de amostra - e a taxa de piora da fibrose foi de 8% (mínimo) ao grupo interferon peguilado/ribavirina otimizado e de 23% (máximo) ao grupo interferon 24 semanas.<sup>(6)</sup> De maneira geral, mesmo os pacientes sem Resposta Viroológica Sustentada (RVS) tiveram sua fibrose estabilizada ou melhorada. Entretanto, variações de amostra, um percentual de pacientes já com pouca fibrose inicial (mais de 70% com F1), ausência de biópsias pareadas para todos, a falta de um grupo controle e, principalmente, um tempo de seguimento relativamente modesto (média de 20 meses entre as biópsias) são limitações dessa análise. Por outro lado, Poynard e cols.<sup>(6)</sup> trazem o conceito da “reversão” da cirrose, ou, como eles denominam, “estágio de cirrose reversível”. Esse grupo caracterizou-se por pacientes jovens e que alteraram seu estadiamento estrutural, regredindo de F4. Esse fenômeno ocorreu em 75 (49%) de 153 cirróticos.<sup>(6)</sup> Postulam que seria um estágio de fibrose ainda “fácil” de reverter. Entre os fatores associados com fibrose reduzida após a terapia relacionam, obviamente, o grau de fibrose basal, atividade basal mínima, a obtenção de RVS, idade menor que 40 anos, viremia basal menor que 3,5 milhões de cópias/ml e, um conceito então novo, IMC menor que 27.<sup>(6)</sup> Outra relevante metanálise foi publicada por Cammà e cols.,<sup>(7,8)</sup> que avaliaram três estudos clínicos randomizados com 1.441 pacientes, 1.013 (70,3%) com biópsias pareadas. De forma semelhante a Poynard,<sup>(6)</sup> evidenciaram melhora da fibrose hepática nos

pacientes tratados com interferon peguilado alfa 2a, quando comparados ao interferon convencional, que obtiveram RVS ou mesmo recidiva. Entretanto, não observaram melhora entre os não-respondedores. Também observaram que IMC superior a 30 se associava com piora da fibrose hepática. Entretanto, em uma casuística mais representativa (447 - 44% - de 1.013 - com cirrose), o fenômeno da “regressão da cirrose” não foi evidenciado. Apenas 33% dos cirróticos obtiveram uma melhora na fibrose. Entretanto, o intervalo de observação entre biópsias também foi curto. Finalmente, ALT elevada foi outro fator associado a melhora histológica. Recentemente, Di Marco e cols.<sup>(9)</sup> avaliaram prospectivamente em cirróticos portadores de hipertensão portal e sem descompensação pregressa a terapia com interferon peguilado alfa 2b 1,0 mcg/kg/semana associado ou não a ribavirina 0,8 g/dia. Os genótipos 2 e 3 apresentaram resposta rápida, com negatificação do RNA viral nas primeiras quatro semanas de terapia e apresentaram RVS. Por outro lado, genótipos 1 e 4 apresentaram apenas 10% de RVS. Entretanto, para esse subgrupo a previsibilidade da resposta precoce na semana 12, mas não na 4, também foi válida e a carga viral basal elevada se associou a predição negativa para RVS. A taxa de citopenias foi elevada, porém estimuladores hematológicos não foram utilizados para esses pacientes. Certamente se disponíveis, a taxa de RVS associada a manutenção sob terapia teriam sido melhores. A ade-

são ao tratamento é ainda mais crítica para esse grupo de pacientes e se associou à obtenção de RVS.<sup>(9)</sup> Finalmente, ficou claro que a obtenção de RVS se associou a melhor evolução. Apenas 6% dos pacientes com RVS deterioraram contra 38% dos não-respondedores.<sup>(9)</sup> Retrospectivamente, Bruno e cols.<sup>(10)</sup> apresentaram os dados de um estudo multicêntrico que incluiu 920 pacientes cirróticos compensados e submetidos à terapia com interferon-alfa convencional 3 a 6 milhões de UI três vezes por semana por um ano. De forma semelhante ao estudo prospectivo de Di Marco, evidenciaram benefícios aos que obtiveram RVS com redução no risco de descompensação, aparecimento de CHC e morte. Observaram ainda que a contagem de 109.000 plaquetas/ml é um preditor independente de descompensação da doença hepática.<sup>(10)</sup> Esse fato é extremamente relevante na prática clínica e poderia servir de corte para definir por condutas mais ou menos agressivas ou ainda sob validação. Especificamente em relação ao CHC, Cammà e cols.<sup>(7,8)</sup> argumentam que o benefício na redução do aparecimento de CHC, embora modesto, é também mais relevante entre os que obtêm RVS após terapia com interferon-alfa. Outros autores também reproduzem os dados de terapia tolerável e eficaz,<sup>(11)</sup> menor taxa de complicações e não aparecimento ou redução de CHC entre cirróticos que apresentam RVS ao interferon-alfa mono infectados pelo VHC<sup>(12-14)</sup> e, mesmo, resposta histológica entre co-infectados pelo

HIV.<sup>(12)</sup> Finalmente, mesmo cirróticos graves, sob regimes individualizados e de dose ascendente se beneficiam da terapia e podem chegar a RVS, ainda que modesta.<sup>(15-17)</sup> Apesar dos inúmeros benefícios da terapia com interferon-alfa, devemos ressaltar que mesmo aos cirróticos que obtiveram RVS a vigilância ao aparecimento do CHC é altamente recomendada.<sup>(10)</sup>

Diante de tão claras evidências de melhora da fibrose (redução quantitativa e também com ganho de função, p. ex.: melhora da hipertensão portal,<sup>(3)</sup> maior sobrevida, potencial redução no aparecimento de CHC e complicações hepáticas e até mesmo a “reversão da cirrose”,<sup>(6)</sup> inclusive para não-respondedores<sup>(6)</sup> ou recidivantes,<sup>(5-8)</sup> há que se perguntar por que não tratamos inclusive os cirróticos mais graves<sup>(15-17)</sup> e por que não mantemos a terapia com o interferon-alfa com objetivos outros que não virológicos?

Para responder a tais questionamentos, inicialmente é importante destacar que os conhecimentos recentes sobre cinética viral e os conceitos de individualização da terapia - dose e duração - devem ser considerados no processo de tomada da decisão terapêutica e que os mesmos conceitos não estão claramente validados entre os cirróticos. Assim, do ponto de vista da obtenção de RVS como meta, a extensão da terapia para não-respondedores a pelo menos 24 semanas de terapia “ideal” é considerada “fútil”.<sup>(1)</sup> Porém, e sob a ótica histológica ou para modular a história natural? Para

responder a essas questões e diante das evidências descritas previamente, a manutenção do interferon-alfa passou a ser considerada. Entretanto, para uma análise conclusiva, o ideal seria uma avaliação prospectiva, pois diferenças metodológicas comprometeriam sobremaneira a qualidade das evidências obtidas.<sup>(17)</sup> Três estudos principais (tabela 1) endereçam essa questão - HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis Trial) conduzido pelo NIH, EPIC-3 e Copilot - além de outros estudos menores - PROFIC-C, p.ex.<sup>(18)</sup>

O estudo Copilot avalia pacientes com fibrose maior que Ishak 3 e não-respondedores prévios a interferon/ribavirina ou interferon peguilado/ribavirina comparando em dois braços colchicina *versus* interferon peguilado-alfa 2b 0,5 mcg/kg/semana. Análise preliminar após dois anos de seguimento evidencia que o grupo em uso de interferon apresentou significativamente menos complicações hepáticas, em particular hipertensão portal e hemorragia digestiva alta.<sup>(6)</sup> Em relação a alterações na quantificação do VHC, foram mínimas. O estudo EPIC-3 ainda não tem resultados preliminares. Já o estudo HALT-C tem

produzido um consistente volume de informações. Porém, os dados relativos ao seu principal objetivo, modulação de fibrose, ainda não estão disponíveis e devem ser brevemente apresentados no próximo congresso da AASLD (Afdhal, comunicação pessoal). Entre os resultados disponíveis do HALT-C, Everson e cols.<sup>(15)</sup> enfatizam a necessidade de “otimizar” a terapia dos cirróticos para os quais a taxa de RVS foi inferior independentemente da contagem de plaquetas ou da necessidade de redução de doses do interferon - e mesmo da influência de resposta ao tratamento progressivo. Ou seja, a cirrose é um fator determinante de menor RVS. Deveríamos considerar entre as medidas de “otimização” das terapias hoje disponíveis a terapia antes da cirrose estabelecida, criando critérios para tanto? Não temos ainda como responder, mas a se considerar alguns resultados preliminares de novas terapias antes vemos o interferon-alfa ainda como a espinha dorsal da terapia por muitos anos. Portanto, devemos, sem dúvida, conhecer melhor suas potencialidades e usá-las com sabedoria.

Entre os estudos menores, Erhardt e cols. demonstraram preliminar-

**Tabela 1. Estudos de manutenção com interferon peguilado**

Estudo	HALT-C	CO-PILOT	EPIC
Estágio da doença	ISHAK 4-6 CTP ≤ 6	ISHAK 3-6 CTP ≤ 7	Metavir 2-4 CTP ≤ 6
Pacientes (n)	1400	800	1700 (700 cirróticos)
Braços terapêuticos	Placebo, IFN-a, Peg-2a 90 mcg	Peg-alfa 2b 0,5 mcg Colchicina 0,6 mg BID	Peg-alfa 2b 0,5 mcg
Duração	3,5 anos	4 anos	3-5 anos
CTP - Child-Turcotte Pugh			

mente que a manutenção de uma dose 0,35-1,0 mcg/kg/semana do interferon peguilado-alfa 2b reduziu significativamente, após 48 semanas, a incidência de CHC e complicações decorrentes de cirrose quando comparada ao grupo controle. Em um estudo semelhante, Kaiser e cols.<sup>(19)</sup> evidenciaram que o grupo intervenção após 18 meses de terapia reduziu o escore de fibrose de 3,58 para 2,59 e 2,36 seis meses após a terapia. O grupo controle para os mesmos intervalos aumentou a fibrose de 3,88 para 4,07 e 4,79. Portanto, a monoterapia com dose reduzida de interferon peguilado-alfa 2b efetivamente reduziu e modulou a fibrose hepática. O mecanismo de melhora induzida pelo interferon não é conhecido e certamente é multifatorial. A eliminação do agente desencadeante é sem dúvida crucial, porém como até recidivantes melhoram, é possível que o próprio interferon-alfa tenha uma ação antifibrótica intrínseca, além de inibir a ativação de células estreladas.<sup>(4)</sup> Outras abordagens possíveis e que se associam positivamente com a melhora da fibrose hepática para não-respondedores - ou de forma coadjuvante - é a utilização de inibidores de renina-angiotensina (inibem ativação de células estreladas) ou o controle da síndrome metabólica.<sup>(4)</sup> Outras potenciais substâncias com ação sobre a fibrose hepática são a IL-10 e uma erva natural, Sho-saikoto.<sup>(4)</sup> Claramente a manutenção com ribavirina é uma alternativa descartada pela falta de qualquer efeito positivo.<sup>(20)</sup> Finalmente, o uso de flebotomias controladas pode ser uma

alternativa para casos selecionados. O excesso de ferro nos hepatócitos, incrementado pela ação do VHC, se associa com maior dano tecidual.<sup>(20)</sup> O campo da antifibrogênese está em pleno desenvolvimento e foi revisado recentemente em um simpósio da AASLD.<sup>(3)</sup>

Considerando todos os aspectos revisados, cumpre, finalmente, avaliar quem se beneficiaria da manutenção. Certamente seriam os pacientes com fibrose extensa (F3/F4) ou cirrose e que não responderam à terapia padrão ótima. Ante o risco de progressão da doença e do aparecimento do CHC e do conjunto de evidências disponíveis, apenas o monitoramento da progressão da doença não é mais uma conduta aceitável, nem para o paciente, nem para o médico.<sup>(20)</sup> Então, qual a dose ideal e por qual período deveremos manter a terapia com Interferon? O período está em aberto, podendo ser indefinido (ou até o aparecimento de terapia comprovadamente eficaz e segura). Monitoramento por biópsia a cada dois anos associado ao rastreamento do CHC e de varizes esofágicas são objetivos aceitáveis, enquanto a normalização de ALT e a redução do VHC dificilmente serão observadas.<sup>(20)</sup> O advento de métodos não-invasivos de monitoramento da fibrose<sup>(21,22)</sup> transforma a manutenção em uma estratégia ainda mais alternativa. Quanto à dose a ser utilizada, os estudos em curso ou já concluídos utilizaram o interferon-alfa peguilado em doses menores que as habituais, uma vez por semana. A tolerância e a segu-

rança mostraram-se adequadas e, assim, um terço a meia dose padrão parecem ser satisfatórios para modular a fibrose hepática. Entretanto, os resultados definitivos ainda não estão disponíveis e poderão alterar essa percepção momentânea.

Resumidamente, temos que:

1. A fibrose hepática é um fenômeno potencialmente reversível, com ganhos, inclusive, funcionais;
2. Mesmo em cirróticos a terapia com interferon-alfa mostra-se possível, resolutiva e segura, embora menos eficaz sob a ótica da RVS;
3. Terapia com interferon-alfa peguilado, mesmo quando não efetiva, se associa a melhora na sobrevida, menos complicações e menor incidência de CHC;
4. Interferon-alfa possui ações moduladoras da fibrose hepática;
5. Terapias de manutenção com doses reduzidas de interferon-alfa peguilado mostraram-se efetivas na modulação da fibrose hepática e modificação da história natural da doença;
6. A antifibrogênese é um campo em franco desenvolvimento e, além do interferon-alfa, outras medidas podem ser adotadas, p.ex.: controle da síndrome metabólica e uso de inibidores de renina-angiotensina.

Considerando os aspectos revisados e que as terapias antivirais em desenvolvimento ainda estão distantes da disponibilidade clínica e aquém do desejado, além de necessitarem da utilização conjunta do

interferon-alfa, consideramos que a otimização do interferon será crucial. Certamente uma análise farmacoeconômica deve ser considerada como ferramenta de apoio na tomada de decisão coletiva, mas, sob a ótica individual na relação médico-paciente, algumas reflexões são pertinentes e devem ser debatidas pelo Comitê de Hepatites da SBI. Assim propomos:

1. Individualização: Considerar a terapia com interferon peguilado e ribavirina em doses e duração definidas pelo peso e pela resposta precoce ao longo da terapia (individualização) para pacientes com lesão mínima (F1) porém com risco evolutivo: atividade periportal moderada, idade entre 40 e 60 anos e co-morbidades (NASH, infecção pelo HIV e síndrome metabólica);
2. Terapia de manutenção: Considerar a terapia de manutenção com interferon-alfa peguilado para pacientes com lesão estrutural maior que F3 e/ou sinais de hipertensão portal (varizes de esôfago, esplenomegalia, dilatação de vasos) e/ou contagem de plaquetas menor que 110.000/mm<sup>3</sup> que sejam Child A ou B, sem antecedente de descompensação grave ou potencialmente não controlável, sem CHC e que sejam recidivantes, respondedores parciais ou não-respondedores ao interferon-alfa peguilado associado à ribavirina (ou apenas interferon quando houver contra-indicação à ribavirina) utilizado com comprovada adesão e por

período mínimo de 12 semanas. Também deve ser considerado para os pacientes com contra-indicação para o uso de terapia em doses plenas. Pacientes Child C poderiam ser tratados em centros especializados quando em lista de transplante.

Esquema proposto\*: interferon-alfa-2b peguilado 0,5-1,0 mcg/kg/semana via SC; interferon-alfa 2a peguilado 90 mcg/semana via SC.

Duração\*: mínimo de 24 meses, indefinida, ou até o aparecimento de terapia antiviral comprovadamente eficaz e segura.

Acompanhamento: monitorar o aparecimento de complicações (CHC, hemorragia digestiva, encefalopatia, etc.).

\* *A posologia e a duração foram sugeridas baseadas em dados preliminares e devem ser reavaliadas à luz dos resultados dos estudos em curso.*

## REFERÊNCIAS

1. Hoofnagle JH, Seef LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine* 2006;355(23):2444-51.
2. Arthur MJP. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122(5):1525-8.
3. Friedman SL, Rockey DC, Bissel M. Hepatic fibrosis 2006: report of the third AASLD single topic conference. *Hepatology* 2007;45:242-9.
4. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation* 2005;115:209-18.
5. Lawson A, Hagan S, Rye K et al. The natural history of hepatitis C with severe hepatic fibrosis. *Journal of Hepatology* 2007;47:37-45.
6. Poynard T, McHutchinson J, Manns M et al. Impact of pegylated interferon-alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-13.
7. Cammà C, Di Bona D, Schepis F et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004;39:333-42.
8. Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *Journal of Hepatology* 2001;34:593-602.
9. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D et al. Peg-Interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of Hepatology* 2007 (in press).
10. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M et al. Sustained Virological Response to interferon- $\alpha$  is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-87.
11. Helbling B, Jochum W, Stamenic I et al. HCV-Related advanced fibrosis/cirrhosis: randomization controlled trial of pegylated interferon  $\alpha$ -2a and ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis* 2006;13:762-9.
12. Sarmiento-Castro R, Horta A, Vasconcelos O et al. Impact of peginterferon alpha-2b and ribavirin treatment on liver tissue in patients with HCV or HCV-HIV co-infection. *Journal of Infection* 2007;54:609-16.
13. Veldt BJ, Saracco G, Boyer N et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut* 2004;53:1504-8.
14. Coverdale SA, Khan MH, Byth K et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *American Journal of Gastroenterology* 2004.
15. Everson TG, Hoefs JC, Seef LB et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C Trial. *Hepatology* 2006;44:1675-84.
16. Everson TG, Trotter J, Forman L et al. Treatment of advanced hepatitis C with low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42:255-62.
17. Everson GT. Maintenance interferon for chronic hepatitis C: more issues than answers? *Hepatology* 2000;32:436-8.
18. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death and Differentiation* 2003;10:S59-S67.
19. Kaiser S, Hass H, Luize B et al. Long term, low dose treatment with pegylated interferon alfa 2b leads to a significant reduction in fibrosis and inflammatory score in chronic hepatitis C nonresponder patients with fibrosis or cirrhosis. 41st EASL, 2006.
20. Kelleher TB, Afdhal NH. Maintenance therapy for chronic hepatitis C. *Current Gastroenterology Reports* 2005;7:50-3.
21. Afdhal NH, Kowdley KV, Llovet JM. CCO Independent Conference Coverage of the 2007 Annual Meeting of EASL. Interim analysis: peginterferon alfa-2b maintenance therapy may reduce incidence of HCV-related HCC, Cirrhosis complications, 2007.
22. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *American Journal of Gastroenterology* 2004;116:70.

# Tratamento de Pacientes com Manifestações Extra-Hepáticas da Infecção pelo Vírus da Hepatite C

Fátima Mitiko Tengan<sup>1</sup>, Antonio Alci Barone<sup>2</sup>

1 - Doutora em Medicina; Docente do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP - Brasil.

2 - Laboratório de Hepatites - LIM 47 - DMIP-HC-FMUSP - São Paulo - SP - Brasil.

## VHC E CRIOGLOBULINEMIA MISTA

O tratamento antiviral deve ser feito com as mesmas drogas (IFN-alfa padrão ou peguilado associado ou não à ribavirina) e com esquemas semelhantes, até que estudos controlados adicionais possam fornecer mais informações sobre o tratamento da crioglobulinemia mista associada ao vírus da hepatite C.

Dados relativos ao tratamento antiviral da crioglobulinemia mista (CM) (tabela 1)<sup>(1-5)</sup> mostram que essa abordagem terapêutica deve ser a primeira opção por causa dos efeitos

antiproliferativos e imunomodulatórios do IFN, da utilidade da terapêutica antiviral, como demonstrado na maioria dos estudos disponíveis, a estrita correlação entre a resposta virológica e clínica, assim como o efeito positivo da inibição da replicação viral nos clones expandidos de células B, que é considerada a base patogênica da CM. No entanto, IFN-alfa pode também desencadear ou piorar doenças auto-imunes.<sup>(6,7)</sup>

Insuficiência renal e neuropatias podem ocorrer ou serem agravadas e a cicatrização de úlceras pode ser prolongada. Por isso, o tratamento com IFN-alfa deve ser restrito a pa-

cientes sintomáticos, com ou sem acometimento renal, avaliando-se cuidadosamente as características clínicas e laboratoriais de auto-imunidade, nesse período.

Em comparação ao tratamento antiviral da hepatite C crônica, a terapêutica antiviral da CM é mais complexa por várias razões, como ausência de protocolos de tratamento padrão, maior frequência de recaídas e contra-indicações de tratamento antiviral (i.e., idade avançada, doença hepática grave, nefrite aguda, vasculite disseminada). Além disso, a interpretação dos achados laboratoriais parece ser mais com-

Tabela 1. Esquemas terapêuticos utilizados na crioglobulinemia mista associada à infecção pelo vírus da hepatite C

Autor	Ano	No	Tratamento	Duração do Tratamento (meses)	Resposta ao Final do Tratamento	Resposta Sustentada
Zuckerman <sup>(1)</sup>	2000	9NR	3 MUI IFN x 3/sem + RBV	6	78%	ND
Mazzaro <sup>(2)</sup>	2003	27NR ou Recaída	3 MUI IFN x 3/sem + RBV	12	85%	ND
Alric <sup>(3)</sup>	2004	18	3 MUI IFN x 3/sem ou Peg-IFN + RBV	≥ 18	ND	70%
Cacoub <sup>(4)</sup>	2005	9	Peg-IFN 1.5 µg/kg/sem + RBV	≥ 10		88%
Mazzaro <sup>(5)</sup>	2005	18	Peg-IFN 1.0 µg/kg/sem + RBV	12	89%	44%

CS: corticosteróide; sem: semana; NR: não-responder; RBV: ribavirina; ND: não disponível.

plexa do que na infecção crônica pelo VHC. De fato, marcadores bioquímicos da resposta da CM (criocrit, FR ou atividade de complemento) podem ser mais independentes da resposta virológica do que os níveis de ALT.

No momento, a terapêutica antiviral é sugerida como tratamento de escolha dessa condição, para ser realizada mesmo na ausência de indicação pela patologia hepática. Pacientes com manifestações aparentemente benignas da doença, com púrpura palpável, artralgia e fadiga de pouca intensidade, não devem ser tratados ou podem ser tratados sintomaticamente com drogas anti-inflamatórias não-esteróides. Atenção deve ser dada ao tratamento da CM grave (isto é, pacientes com nefrite aguda, vasculite disseminada). Nesses casos não há dados suficientes que respaldem a segurança na administração do IFN e atitude cuidadosa é fortemente sugerida. É preferível fazer uso de abordagem terapêutica alternativa em todos os pacientes nos quais o tratamento antiviral é contra-indicado ou não tolerado ou que não responderam a tratamento anterior. Alternativas incluem o uso de corticosteroide, drogas imunossupressoras, plasmáfereze e dieta hipoantigênica [LAC].<sup>(8)</sup>

O tratamento deve ser individualizado para cada paciente, conforme a gravidade dos sintomas clínicos e considerando outros fatores envolvidos (idade, co-morbidades, etc.), e por tempo limitado (semanas ou meses) necessários à remissão dos sintomas. Qualquer abordagem te-

rapêutica em pacientes clinicamente assintomáticos deve ser evitada.

Os corticosteróides foram os mais utilizados no tratamento da CM, antes da identificação do VHC, pelo fato de, mesmo em baixas doses, controlarem a maioria dos sintomas. Por outro lado, os corticosteróides podem favorecer a replicação do VHC, podem causar vários efeitos colaterais e não induzir a modificações significantes no criocrit ou na história natural da doença. Drogas citostático-imunossupressoras (ex.: ciclofosfamida, clorambucil e azatioprina) são usadas principalmente na ausência de resposta aos corticosteróides e/ou durante as fases agudas da CM (isto é, nefrite aguda evoluindo para insuficiência renal, síndrome da hiperviscosidade) em associação com plasmáfereze. Vários estudos mostraram que rituximab (anticorpo anti-CD20, um antígeno de superfície específico de células B) é eficaz na maioria dos pacientes com CM, levando à melhora ou resolução importante da CM, particularmente lesões cutâneas, e regressão da expansão clonal de células B.<sup>(9)</sup>

A plasmáfereze é indicada para remoção de crioglobulinas e imunocomplexos circulantes. Por sua eficácia e rápida ação, é especialmente indicada na presença de manifestações agudas (nefrite crioglobulinêmica, neuropatias sensitivo-motoras graves, úlceras cutâneas e síndrome da hiperviscosidade). A associação com ciclofosfamida mostrou-se eficaz em reduzir o efeito rebote no final da aférese. A dieta LAC possui um conteúdo

reduzido de macromoléculas com altas propriedades antigênicas, permitindo remoção mais eficiente de crioglobulinas pelo sistema reticuloendotelial. Essa dieta pode melhorar as manifestações menores da doença (púrpura, artralgias, parestesias) e é prescrita, em geral, na fase inicial da doença.

## VHC E LINFOMA

A inclusão de tratamento antiviral parece ser racional nos esquemas terapêuticos dos linfomas não-Hodgkin (NHL) VHC positivos. Essa conduta é reforçada por estudos recentes, realizados em linfomas de baixo grau<sup>(10)</sup> e, em particular, em linfomas da zona marginal.<sup>(11,12)</sup>

Vallisa et al.<sup>(10)</sup> trataram 13 pacientes com NHL-B de baixo grau associado ao VHC, caracterizado por uma evolução indolente, com IFN peguado e ribavirina. A resposta hematológica foi observada na maioria dos pacientes (resposta completa e parcial, 75%) e foi altamente associada ao clareamento ou diminuição da carga viral do VHC sérico, após tratamento, mostrando-se útil no tratamento dessa patologia.

Hermine et al.<sup>(11)</sup> mostraram que pacientes com VHC e linfoma esplênico com linfócitos vilosos (SLVL) entraram em remissão completa após tratamento com IFN. A inclusão de um grupo controle constituído de pacientes com a mesma doença, porém sem infecção pelo VHC, demonstrou que, ao contrário dos pacientes com VHC, os indivíduos negativos não responderam ao tra-

tamento com IFN. Da mesma forma, a regressão da proliferação policlonal em resposta ao tratamento antiviral mostrou estar claramente associada à resposta virológica.<sup>(13)</sup>

Embora a resposta antiviral pareça ser uma ferramenta atraente para NHL VHC positivo de baixo grau, em NHL de grau intermediário e alto, a quimioterapia pode ser necessária e o tratamento antiviral pode ser mantido após o término da quimioterapia.<sup>(14)</sup>

O uso de rituximab em NHL associado ao VHC, em monoterapia ou em combinação com tratamento antiviral e/ou quimioterapia, parece muito promissor, especialmente nos casos de NHL de baixo grau.<sup>(15-17)</sup> Apesar do número limitado de casos descritos, parece ser razoável considerar rituximab como terapêutica segura e eficaz para os linfomas indolentes de células B associadas ao VHC.

### VHC E PRESENÇA DE AUTO-ANTICORPOS

Do ponto de vista clínico, a maior preocupação é representada pelo uso de IFN. Existem relatos sugerindo que a administração de IFN pode levar a efeito negativo na hepatite auto-imune (AIH). Elevações significativas da atividade de ALT - mesmo que transitórias, corrigidas com corticosteroide e não associadas à deterioração de função hepática - também foram relatadas em casos VHC/anti-LKM1 positivos tratados com IFN.<sup>(18,19)</sup>

Indicação para tratamento inicial

com CS é sugerida no caso de altos títulos de anticorpos ( $\geq 1:320$ ), altos títulos de globulinas, presença de anti-LKM1, anticitocromo microssomal humano P450 (CYP) IID6 257-279 e hepatite de interface com numerosos plasmócitos. No caso de tratamento inicial com IFN, uma rigorosa monitoração dos valores de ALT é sugerida (especialmente em pacientes com anti-LKM1 positivo).

### VHC E SÍNDROME DE SJÖGREN

Tratamento com IFN isolado ou em combinação com ribavirina foi avaliado em 12 pacientes com síndrome de Sjögren VHC-associado.<sup>(20)</sup> A síndrome seca melhorou em metade dos pacientes com o esquema associado, mas não respondeu ao IFN isolado. Eventos adversos imunológicos aconteceram durante o tratamento em vários pacientes.

### VHC E ARTRITE

As decisões de tratamento devem ser tomadas caso a caso. O tratamento etiológico com IFN- $\alpha$  e ribavirina é indicado quando requerido por envolvimento hepático ou sistêmico, porque ocasionalmente pode induzir ou piorar distúrbios auto-imunes. O tratamento leva a uma melhora significativa da artrite relacionada ao VHC, mesmo sem uma resposta bioquímica ou virológica completa. A artrite associada à crioglobulinemia responde, em geral, ao tratamento antiviral. Considerando os poucos dados disponíveis no momento, a evolução usual não

agressiva da artrite associada ao VHC, não se justifica o uso de drogas antivirais como tratamento padrão.

### VHC E PORFIRIA CUTÂNEA TARDA

IFN  $\alpha$  parece ser menos eficaz nos pacientes com infecção crônica pelo VHC e porfiria cutânea tarda do que naqueles sem porfiria cutânea tarda.<sup>(21)</sup> A doença também responde à depleção de ferro por flebotomia, que pode ser realizada antes da terapia antiviral. Por outro lado, a porfiria pode ser desencadeada em pacientes geneticamente predispostos tratados com IFN- $\alpha$  associado à ribavirina, como consequência de hemólise induzida pela ribavirina, levando a aumento nos níveis séricos de ferro.<sup>(22)</sup>

### VHC E LÍQUEN PLANO

Doutre et al.<sup>(23)</sup> relataram dois casos de melhora das lesões sob IFN-alfa. Outros autores<sup>(24-28)</sup> também relataram que as lesões desapareceram durante o tratamento com IFN-alfa, por vários meses após o término do tratamento. Protzer et al.<sup>(29)</sup> relataram exacerbação do LP cutâneo e oral, durante terapêutica com IFN-alfa. O tratamento foi interrompido, pois medidas locais não melhoraram as lesões.

Recomendam-se, em geral, maiores precauções quando da utilização de IFN nos pacientes com manifestações prévias de LP. Não há relatos detalhados do efeito do IFN associado à ribavirina nos pacientes com LP associado ao VHC.

## VHC E TIREÓIDE

A terapêutica com IFN-alfa pode desencadear a formação de auto-anticorpos nos pacientes com VHC e exacerbar disfunção tireoidiana em pacientes com anticorpos preexistentes.<sup>(30-33)</sup> Em geral, as mudanças são detectadas após três meses de tratamento e desaparecem após interrupção de tratamento.<sup>(34)</sup>

Nos casos graves, o tratamento deve ser interrompido, particularmente em pacientes que desenvolvem hipotireoidismo. Alternativamente, em pacientes recebendo previamente medicamento para tireóide, pode ser útil aumentar a dosagem durante a terapêutica antiviral.<sup>(35)</sup> A presença de baixos títulos de anticorpos não é indicação para interromper o tratamento. A possibilidade de bom controle terapêutico permite, em geral, a continuidade do tratamento antiviral. Antes do início da terapêutica, deve ser realizada avaliação de hormônios tireoidianos, dosagem de TSH e anticorpos antitireóide (anti-TPO). Além disso, é oportuno realizar checagens regulares de TSH durante o tratamento e, no caso de valores alterados, a decisão de continuar ou interromper o tratamento deve ser considerada individualmente.

## VHC E DIABETES MELLITUS TIPO 2

Considerando que a hiperglicemia foi considerada fator de risco independente para a “não-resposta” ao tratamento antiviral da hepatite C crônica<sup>(36)</sup> e que a anormalidade nos níveis de glicose pode estar associada a fatores relacionados

ao hospedeiro, como idade, sexo, uso de álcool, etnia, obesidade e resistência à insulina, recomenda-se que os níveis sanguíneos de glicose sejam controlados (através de medicamentos e/ou de mudanças no estilo de vida), previamente à instituição do tratamento antiviral.

## VHC E NEFROPATIAS

As opções terapêuticas são essencialmente as mesmas descritas para CM.<sup>(37-40)</sup> Contudo, durante a fase aguda da doença renal (quando a insuficiência renal e manifestações sistêmicas estão presentes), recomenda-se interromper ou evitar o tratamento antiviral. Neste caso, medidas com o objetivo de reduzir a atividade inflamatória das lesões renais (esteróides), removendo crioglobulinas circulantes (PE) e reduzindo a formação de novos anticorpos (ciclofosfamida) são utilizadas.<sup>(41-45)</sup> Bons resultados de tratamento nessas condições com mofetil micofenolato e, mais recentemente, anticorpo anti-CD20 (rituximab) foram demonstrados.

Sobre o uso da ribavirina, casos de redução de proteinúria e/ou melhora da função renal em pacientes tratados com IFN + RBV foram relatados.<sup>(1,46,47)</sup> Deve ser ressaltado que o clearance de RBV fica reduzido em pacientes com insuficiência renal e que a diálise não elimina a droga. Desse modo, o uso dessa droga antiviral nas doses habituais não é recomendado em pessoas que apresentam clearance de creatinina <50 ml/min.

## VHC E NEUROPATIAS

IFN- $\alpha$  não é eficaz e pode piorar a neuropatia periférica em pacientes com hepatite C crônica e CM.<sup>(48)</sup> Um estudo detalhado de estudos disponíveis de pacientes com infecção pelo VHC e neuropatia periférica foi inconclusivo, havendo casos de pacientes que responderam a corticosteróide, imunoglobulina endovenosa ou plasmáfereze associados a terapêutica antiviral.<sup>(49)</sup>

## VHC E RESISTÊNCIA À INSULINA

O desafio para o clínico ao cuidar de pacientes com infecção pelo VHC é diferenciar os pacientes com bom e mau prognóstico, principalmente em relação às medidas de intervenção ao seu alcance. Os dados disponíveis até o momento permitem inferir que o tratamento da resistência à insulina (diminuindo a hiperinsulinemia) e dos fatores que reconhecidamente contribuem para a instalação e manutenção da esteatose pode aumentar a resposta virológica sustentada nos pacientes com infecção pelo VHC, tratados com IFN peguillado associado à ribavirina.

## COMENTÁRIOS

A decisão quanto ao tratamento das patologias citadas acima deve ser considerada individualmente, uma vez que a patogênese da maioria dessas manifestações clínicas não é conhecida. O conhecimento acumulado sobre cada uma delas deve ser considerado em relação ao efeito

imunomodulador do interferon-alfa, terapêutica padrão para a infecção pelo vírus da hepatite C. Uma possibilidade terapêutica seria a de associar uma droga imunossupressora ao interferon, nos casos em que fenômenos auto-ímmunes estão presentes.

## REFERÊNCIAS

- Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Sabo E, Tsykounov I, Naschitz JE, Yeshurun D. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon- $\alpha$ . *J Rheumatol* 2000;27:2172-2178.
- Mazzaro C, Zorat F, Comar C, Nascimben F, Bianchini D, Baracetti S, Donada C, Donadon V, Pozzato G. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol* 2003;30:1775-1781.
- Alric L, Plaisier E, Thebault S, Peron JM, Rostaing L, Pourrat J, Ronco P, Piette JC, Cacoub P. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis* 2004;43:617-623.
- Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette JC. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:911-915.
- Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, Donada C, Di Gennaro G, Maso LD, Carniello G, Virgolini L, Tirelli U, Pozzato G. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005;42:632-628.
- Cid MC, Hernandez-Rodriguez J, Robert J, del Rio A, Casademont J, Coll-Vinent B, Grau JM, Kleinman HK, Urbano-Marquez A, Cardellach F. Interferon- $\alpha$  may exacerbate cryoglobulinemia-related ischemic manifestations: an adverse effect potentially related to its anti-angiogenic activity. *Arthritis Rheum* 1999;42:1051-1055.
- Suzuki H, Takei T, Tsuji H, Nishikawa T. Membranoproliferative glomerulonephritis and demyelinating neuropathy caused by type II mixed cryoglobulinemia associated with HCV infection. *Intern Med* 2000;39:397-400.
- Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M, Sebastiani M, Mascia MT, Zignego AL. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S-8-S84.
- Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003;101:3827-3834.
- Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, Lazzaro A, Trabacchi E, Anselmi E, Arcari AL, Moroni C, Berte R, Lazzarino M, Cavanna L. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005;23:468-473.
- Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
- Kelaidi C, Rollot F, Park S, Tulliez M, Christoforov B, Calmus Y, Podgevin P, Bouscary D, Sogni P, Blanche P, Dreyfus F. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2004;18:1711-1716.
- Zuckerman E, Zuckerman T, Sahar D, Streichman S, Attias therapy on t(14;18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood* 2001;97:1555-1559.
- Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:653-662.
- Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, Scullin DC Jr, Corso SW, Yardley DA, Morrissey L, Greco FA. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4261-4217.
- Somer BG, Tsai DE, Downs L, Weinstein B, Schuster SJ. Improvement in Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003;49:394-398.
- Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A, Brito-Zeron P, Cervera R, Font J. Treatment of B-cell lymphoma with rituximab in two patients with Sjogren's syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Lupus* 2004;13:969-971.
- Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Cassani F, Ballardini G et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:199-203.
- Garcia-Buey L, Garcia-Monzon C, Rodriguez S, Borque MJ, Garcia-Sanchez A, Iglesias R et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;108:1770-7.
- Doffoel-Hantz V, Loustaud-Ratti V, Ramos-Casals M, Alain S, Bezanahary H, Liozon E et al. Evolution of Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin. *Rev Med Interne* 2005;26:88-94.
- Fernandez I, Castellano G, Salamanca RD et al. Porphyria cutanea tarda as a predictor of poor response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(3):314-9.
- Jessner W, Der-Petrossian M, Christiansen L et al. Porphyria cutanea tarda during interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5):1301-2.
- Doutre MS, Beylot C, Couzigou P, Long P, Royer P, Beylot J. Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen under interferon alfa therapy. *Dermatology* 1992;184:229.
- Boccia S, Gamberini S, Dalla Libera M, Strumia R, Venturini D. Lichen planus and interferon therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 1993;105:1921-2.
- Barreca T, Corsini G, Franceschini R, Gambini C, Garibaldi A, Rolandi E. Lichen planus induced by interferon- $\alpha$ -2a therapy for chronic active hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:367-8.
- Nagao Y, Sata M, Ide T et al. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 1996;26:1171-4.
- Schlesinger TE, Camisa C, Gay JD, Bergfeld WF. Oral erosive lichen planus with epidermolytic hyperkeratosis during interferon alfa-2b therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:1023-5.
- Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervou EK, Hatzis J, Tsiannos EV. A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:933-9.
- Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, Holtermuller KH. Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993;104:903-5.
- Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321(22):1506-10.
- Lisker-Melman M, Bisceglie AD, Usala S, Weintraub B, Murray L, Hoofnagle J. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 1992;102(6):2155-60.
- Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon- $\alpha$  therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(6):635-42.
- Deutsch M, Dourakis S, Manesis E et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepa-

- titis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 1997;26(1):206-10.
34. Mazziotti G, Sorvillo F, Stornaiuolo G et al. Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type-1 interferons for HCV-related chronic hepatitis: a prospective study. *J Endocrinol Invest* 2002;25(7):624-30.
  35. Willson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92(1):3-17.
  36. Lecoub A, Hernandez C, Simó R, Esteban JI, Genescá J. Glucose abnormalities are an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-7.
  37. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;328:465-70 [see comments]
  38. Diego JM, Roth D. Treatment of hepatitis C infection in patients with renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypert* 1988;7:557.
  39. Misiani R, Bellavita P, Baio P, Caldara R, Ferruzzi S, Rossi P et al. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alpha and ribavirin. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1558-60.
  40. Mazzaro C, Panarello G, Carniello S, Faelli A, Mazzi G, Crovatto M et al. Interferon versus steroids in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Dig Liver Dis* 2000;32:708-15.
  41. Dammacco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood* 1994;84:3336-43.
  42. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54:650-71.
  43. Bombardieri S, Ferri C, Paleologo G, Bibolotti E, Camici M, Fosella PV et al. Prolonged plasma exchange in the treatment of renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Int J Artif Organs* 1983;6(Suppl. 1):47-50.
  44. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, Migliorini P, Paleologo G, Fosella PV et al. Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephron* 1986;43:246-53.
  45. Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:367-86.
  46. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrol* 2000;20:286-92.
  47. Reed MJ, Alexander GJ, Thiru S, Smith KG. Hepatitis C-associated glomerulonephritis - a novel therapeutic approach. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:869-71.
  48. Scelsa SN, Herskovitz S, Reichler B. Treatment of mononeuropathy multiplex in hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *Muscle Nerve* 1998;21(11):1526-9.
  49. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology [Oxford]* 2003;42(7):818-28.

# Tratamento do VHC Pré e Pós-Transplante Hepático

**Edson Abdala<sup>1,2</sup>, Daniela Rosa Magalhães Gotardo<sup>1</sup>, Patrícia Rodrigues Bonazzi<sup>1,2</sup>, Telésforo Bacchella<sup>1</sup>**

*1 - Serviço de Transplante de Fígado, Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP - Brasil.*

*2 - Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP - Brasil.*

## INTRODUÇÃO

A doença hepática avançada, seja ela manifestada na forma de cirrose ou carcinoma hepatocelular, determinada pela infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), é atualmente a principal indicação de transplante hepático em todo o mundo.<sup>(1,2)</sup> Em nosso meio, a hepatite C também se destaca como fator etiológico da doença hepática terminal. No entanto, embora tal procedimento seja definido como terapêutica padrão em ambas as situações, a recidiva da infecção pelo VHC é universalmente reconhecida. O potencial evolutivo da infecção pelo VHC entre os pacientes transplantados é mais agressivo do que aquele observado nos indivíduos imunocompetentes, podendo haver o restabelecimento de cirrose hepática em um período de cinco a dez anos após o transplante. Nestes pacientes, também a evolução da cirrose obedece a um ritmo mais

acelerado, com taxas de descompensação acima de 40% ao ano, após seu diagnóstico.<sup>(3)</sup>

Apesar do risco de recidiva, a cirrose pelo VHC representou, por longo período, uma doença com bom potencial evolutivo pós-transplante e baixas taxas de recidiva. Em meados da década de 1990 passou-se a observar maior índice de recidiva, com comprometimento no funcionamento e na sobrevida do enxerto e dos pacientes. Estudos para determinar fatores de risco passaram a ser desenvolvidos, e atualmente a adoção de algumas medidas tem possibilitado melhor evolução.<sup>(4)</sup>

## HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE C PÓS-TRANSPLANTE

A recidiva precoce da infecção pelo VHC pós-transplante, definida como a detecção do RNA do VHC no soro ou no enxerto, é um evento praticamente universal, observado em mais de 95% dos casos. A

recidiva da doença hepática é representada por uma grande gama de aspectos histopatológicos e seu diagnóstico diferencial com rejeição celular aguda pode tornar sua detecção mais tardia. Nestes casos existe superposição de padrões histopatológicos, além de fenômenos imunopatogênicos em comum.<sup>(5,6)</sup>

A hepatite aguda, no contexto da recidiva, em geral ocorre dentro de um a seis meses após o transplante hepático, com frequência aproximada de 70%. Seus achados histopatológicos se caracterizam por edema dos hepatócitos, esteatose macrogoticular, moderada inflamação lobular e corpúsculos acidofílicos. A resolução espontânea da hepatite C aguda, que em indivíduos imunocompetentes pode ocorrer em até 15% dos casos, quase nunca é observada no cenário do transplante.<sup>(3,4)</sup>

Hepatite colestática progressiva grave pode ocorrer precocemente, em um a três meses pós-transplante.

Esta forma de recidiva é mais rara, ocorre em apenas 10% dos casos. Seu padrão evolutivo grave é caracterizado por elevados níveis de bilirrubina sérica (acima de 6 mg/dl), elevados níveis de RNA do VHC no soro e à biópsia hepática há balonização central, pouco infiltrado inflamatório e proliferação colangiolar, sem ductopenia associada, sugerindo efeito citopático direto do VHC. Estes pacientes evoluem com rápida perda do enxerto e o óbito costuma sobrevir antes mesmo da tentativa de um retransplante.<sup>(4)</sup>

Na maior parte dos casos, no entanto, a recidiva da hepatite C é diagnosticada como hepatite crônica, com progressão de fibrose mais acelerada do que a observada na população imunocompetente, conduzindo à cirrose em 8 a 30% dos pacientes em cinco anos. A cirrose também se apresenta mais agressiva nestes pacientes, com risco cumulativo de complicações de 65% em três anos. Os achados histopatológicos encontrados no enxerto são semelhantes aos encontrados na hepatite C no fígado nativo e incluem infiltrado portal misto, com agregados linfóides, inflamação periportal, inflamação lobular de grau variável e esteatose. Estes achados podem ser detectados em 70 a 90% dos pacientes em um ano pós-transplante.<sup>(7)</sup>

Em todos estes casos, no entanto, a verdadeira taxa de recidiva só pode ser estimada por meio de biópsias seriadas de rotina, uma vez que 20 a 30% dos pacientes não cursam com aumento de aminotransferases

e a elevação das mesmas carece de especificidade, podendo dever-se a outros eventos, como rejeição, isquemia ou infecções oportunistas.<sup>(8)</sup> No Serviço de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), realizam-se biópsias protocolares a cada seis meses no primeiro ano após o transplante, anualmente do segundo ao quarto ano, e a cada três anos a partir do sexto ano. Avaliação em 43 pacientes demonstrou recidiva histológica, determinada por hepatite crônica, em 80% dos casos, em uma mediana de tempo de 9,9 meses.<sup>(9)</sup>

#### FATORES DE RISCO PARA GRAVIDADE DA RECIDIVA DO VHC APÓS O TRANSPLANTE

Pode-se considerar os fatores que determinam a evolução da hepatite C no paciente submetido a transplante hepático como variáveis relacionadas ao doador e ao receptor, fatores virais e eventos associados ao transplante, determinando maior gravidade da doença e maiores taxas de perda do enxerto. Os fatores mais consistentemente associados à gravidade da doença são: doadores mais velhos, tratamento de rejeição celular aguda com pulsos de corticosteróides ou OKT3 e infecção por citomegalovírus (CMV).<sup>(3,5,7,10)</sup> Um melhor entendimento dos fatores que contribuem na progressão da doença pode indicar mecanismos potenciais modificadores da sua evolução.

#### Fatores do doador e do receptor

O uso de doadores de fígado com idades mais avançadas é um fator que afeta negativamente a taxa de progressão da fibrose. Estudos recentes mostram uma tendência a aumento de dez anos na idade dos doadores na última década. Essa medida, embora aplicada para compensar a pouca disponibilidade de órgãos, tem mostrado influenciar diretamente o grau de fibrose na hepatite C recidivada. Trabalhos atuais mostraram que a diferença de dez anos na idade do doador (40 *versus* 50 anos) esteve associada a aumento da progressão da fibrose de 0,6 para 2,1 unidades por ano e diminuição do intervalo para surgimento de cirrose em até oito anos. A idade do doador parece interferir na sobrevida do enxerto apenas nos pacientes portadores de VHC. Este é, no entanto, um fator com poucas possibilidades de sofrer modificação; um número reduzido de programas de transplante no mundo consegue parear doadores mais jovens com receptores infectados pelo VHC.<sup>(11,12)</sup>

Também postula-se o envolvimento de fatores imunogenéticos, com estudos que observaram associação entre o HLA-B14 e o HLA-DRB104 como benéficos na evolução da hepatite C e o *mismatch* do HLA-DRB1 doador/receptor com risco aumentado de recidiva.<sup>(13,14)</sup>

Outros fatores do doador que requerem maior investigação incluem o uso de doadores vivos, o conteúdo hepático de ferro e a presença de esteatose hepática.<sup>(15,16)</sup>

### Fatores virais

Alguns estudos têm relacionado alta carga viral no pré-transplante ou logo após o mesmo à gravidade da recidiva do VHC no pós-transplante. Uma análise de 284 pacientes norte-americanos e espanhóis mostrou que a carga viral antes do transplante é fator independente na progressão da fibrose. Em outro estudo dos Estados Unidos, a sobrevida em cinco anos de pacientes transplantados por VHC encontrava-se diminuída naqueles com carga viral acima de 1 milhão mEq/mL.<sup>(7)</sup>

A importância do genótipo do VHC na progressão da doença permanece controversa. Enquanto grande parte dos estudos norte-americanos falhou em mostrar tal associação, um grande estudo colaborativo europeu mostrou maior índice de progressão e gravidade em pacientes transplantados portadores do genótipo 1b. A hipótese aventada é de que a resposta imune do hospedeiro contra o VHC seja mais potente para o genótipo 1b do que para outros genótipos no cenário do transplante hepático, e de que a lesão tecidual esteja associada a esta resposta.<sup>(17)</sup>

### Fatores relacionados ao transplante

O tratamento de episódios de rejeição aguda com uso de pulsos de corticosteróides ou preparações antilinfócitos tem sido associado a recidiva mais grave da hepatite C. Recomenda-se, portanto, nestes pacientes, o uso de regime imunossupressor suficiente para prevenir

rejeição moderada ou grave e o subsequente uso de pulsos de corticosteróides ou OKT3, mas não excessivo a ponto de exacerbar a progressão da hepatite C ou causar outras complicações a longo prazo.<sup>(5)</sup>

Uma vez que uma das hipóteses para recidiva do VHC mais grave observada nos últimos anos é a maior potência dos imunossupressores, diversos estudos têm sido realizados no sentido de minimização do esquema imunossupressor ou mesmo o seu abandono. Estes trabalhos têm mostrado resultados divergentes; entretanto, as doses iniciais de imunossupressão e a taxa de redução foram diferentes entre si. Em alguns estudos, o uso prolongado de terapia de manutenção com esteróides esteve associado a menor gravidade na recidiva da doença hepática. Neste caso, a forma de redução da dose se mostrou importante, e sua lenta diminuição está ligada a formas menos agressivas de hepatite C.<sup>(18,19)</sup>

Quanto ao uso de azatioprina ou micofenolato mofetil, nenhum efeito consistente sobre a recidiva do VHC tem sido observado. O uso de ciclosporina, embora *in vitro* tenha demonstrado ação antiviral, na prática clínica não mostrou vantagem em relação ao tacrolimus.<sup>(20,21)</sup> O uso de sirolimus por longo prazo pode ter algum benefício, uma vez que esta droga demonstrou efeito antifibrótico e um potencial efeito antiviral, mas existem apenas trabalhos preliminares neste sentido, o que não sustenta ainda o seu uso preferencial neste grupo de pacientes. A

aplicação de novas drogas, como o sirolimus e o antagonista do receptor da interleucina 2, requer estudos controlados e prospectivos. Enfim, o estado geral de imunossupressão parece ser um dos possíveis eventos determinantes no curso da hepatite C recidivada.<sup>(20,22,23)</sup>

Outro fator relacionado ao transplante que interfere negativamente na evolução da hepatite C pós-transplante é a presença de infecção por citomegalovírus, levando particularmente a piora da fibrose.<sup>(24)</sup>

### ABORDAGEM DOS PACIENTES COM VHC PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE

A terapia antiviral consiste na principal estratégia de manejo destes pacientes; no entanto, o momento ideal para intervenção não é conhecido. A maioria dos estudos tem aplicado o tratamento da recidiva do VHC quando há evidência de doença do ponto de vista histológico. Condutas alternativas incluem o uso de terapia antiviral antes do transplante ou precocemente após o transplante, quando ainda não há evidências clínicas de doença recidivada, chamada de terapia preemptiva. Em geral, a terapia antiviral é menos eficaz e pior tolerada no transplantado do que no paciente imunocompetente.

### Tratamento dos cirróticos em lista de transplante

O clareamento do vírus no paciente cirrótico, além de fornecer melhores expectativas quanto ao transplante, com aumento da so-

brevia do enxerto, pode até mesmo proporcionar parada na progressão da fibrose nestes pacientes, evitando assim o transplante hepático em alguns casos.

Estudos comprovaram que embora as taxas de efeitos colaterais sejam elevadas, o tratamento em pacientes cirróticos compensados com doses progressivamente elevadas de interferon convencional e ribavirina induz resposta virológica sustentada em torno de 22%, podendo atingir níveis ainda mais altos nos genótipos 2 e 3. Estes pacientes, quando submetidos ao transplante, não experimentaram recidiva da doença, confirmando a validade desta estratégia terapêutica.<sup>(25)</sup>

Em um estudo de Forns e cols., 30 pacientes em lista de transplante com diferentes classes funcionais foram submetidos a tratamento antiviral. Nesse trabalho, a eficácia da terapia foi avaliada através da resposta virológica durante o tratamento e pelas taxas de resposta virológica sustentada. A simples redução da carga viral do VHC previamente ao transplante já foi suficiente para evitar sua recidiva após o transplante (eficácia de aproximadamente 66%). Aqui também nenhum dos pacientes com resposta virológica sustentada experimentou recidiva da doença.<sup>(26)</sup>

A maior parte dos estudos neste grupo de pacientes avalia a eficácia do interferon convencional, e de maneira geral se conclui que o tratamento pode ser indicado em cirróticos com classificação de Child-Turcotte-Pugh A ou B e MELD

(*Model for End-Stage Liver Disease*) inferior a 18 ou mesmo em cirróticos descompensados, porém neste último caso seguindo o protocolo de tratamento, em centro que disponha de suporte e possibilidade de transplante prontamente.<sup>(26)</sup>

Em levantamento recente de dados do Serviço de Transplante de Fígado do HCFMUSP, 37 pacientes cirróticos por VHC em lista de transplante foram submetidos a tratamento antiviral. Esta população foi composta por 46% de mulheres e 54% de homens, com média de idade acima de 50 anos. Os genótipos predominantes foram 1 e 3. Havia antecedente de ascite em 43,2% dos pacientes e de encefalopatia hepática em 8,1% dos mesmos. Antecedente de hemorragia digestiva varicosa nos dois meses anteriores ao tratamento esteve presente em 5,4% dos pacientes, e a taxa de antecedente de peritonite bacteriana espontânea foi de 8,1%. Em apenas cinco pacientes (todos com genótipo 1) foi usado interferon peguilado e nos demais interferon convencional, ambos em associação com ribavirina. O tempo médio de tratamento foi de 7,9 meses. O efeito colateral mais frequentemente associado à suspensão do tratamento foi neutropenia, em 37,7% dos casos. Entre os 37 pacientes, 14 (37,8%) apresentaram redução de carga viral em pelo menos 2 log. A presença de cirrose compensada ou descompensada, nesse trabalho, não interferiu na resposta ao tratamento.<sup>(27)</sup>

Publicações recentes descrevem tratamento com interferon peguilado

e ribavirina em pacientes com cirrose descompensada. Apesar de obterem considerável resposta virológica, a frequência de complicações graves leva, necessariamente, à necessidade de sempre se analisar a relação risco/benefício antes da instituição do tratamento, considerando-se também a viabilidade de um eventual transplante de urgência.<sup>(28,29)</sup>

### Terapia preemptiva

A terapia antiviral antes do estabelecimento de doença histologicamente comprovada apresenta vantagens teóricas, visto que no pós-transplante imediato a carga viral do VHC tende a ser mais baixa e o grau de fibrose hepática é menor, o que poderia proporcionar melhor resposta ao tratamento, à semelhança do que ocorre no paciente não transplantado. No entanto, este é um momento no qual a imunossupressão ainda é elevada, o que interfere na resposta antiviral, e a tolerabilidade do esquema antiviral é muito baixa, diante de todas as demais complicações clínicas pós-transplante, como infecções e citopenias. Além disso, o efeito imunomodulador do interferon pode aumentar o risco de rejeição celular aguda, que é mais elevado nesta fase do transplante. Outra crítica que pode ser feita à instituição do tratamento preemptivo é que ele não distingue entre os pacientes que realmente irão evoluir com recidiva mais importante da doença, vindo a ter indicação do tratamento, e aqueles que poderão evoluir durante o pós-transplante sem necessidade de terapia antiviral.<sup>(30,31)</sup>

Estudos controlados mostraram vantagem da terapia combinada com interferon convencional e ribavirina em relação à monoterapia com interferon. Nestes pacientes houve retardo no aparecimento da recidiva, com redução da carga viral e melhores perfis histológicos. Trabalhos com uso de interferon peguilado e ribavirina também mostraram melhora histológica, mas de maneira geral os resultados são desapontadores, com taxas de resposta virológica sustentada de 7 a 13% com uso de interferon isolado, 16 a 33% com interferon e ribavirina e 9% com interferon peguilado isolado.<sup>(32)</sup>

Esta estratégia não é aplicável a todos os pacientes. Aqueles com melhores escores do MELD no pré-transplante parecem ser os melhores candidatos. Necessidade de redução das doses ou mesmo descontinuação do tratamento são eventos freqüentes, particularmente induzidos pelas citopenias e a freqüente coexistência de disfunção renal, com anemia secundária, o que torna o uso da ribavirina especialmente difícil.<sup>(33)</sup>

### Tratamento pós-transplante

Em geral, a maioria dos pacientes transplantados por cirrose por VHC é tratada no pós-transplante, quando a recidiva já é um evento estabelecido. Infelizmente, a maior parte dos estudos que dão suporte a esta estratégia de tratamento não é controlada, o que limita a determinação de riscos do tratamento, taxas de rejeição aguda ou crônica e até mesmo avaliação da eficácia terapêutica.

Além disso, esta é uma população que em princípio já encerra fatores de pior prognóstico de evolução da doença e de pior resposta ao tratamento, uma vez que é constituída por pacientes em geral com idade mais avançada, infectados pelo genótipo 1, com elevada carga viral, maior grau de fibrose e muitas vezes com antecedente de tratamento prévio. Estas características são ainda associadas ao fato dos pacientes transplantados apresentarem co-morbidades que muitas vezes impedem o uso de terapia com doses plenas.<sup>(34)</sup>

Neste grupo de pacientes, a realização de biópsias protocolares é de fundamental importância como forma de acessar o grau de fibrose hepática, devendo ser realizadas quando clinicamente indicadas (por aumento dos níveis de aminotransferases) ou pelo menos anualmente, com a intenção específica de detecção e acompanhamento da recidiva do VHC.<sup>(35)</sup>

Neste grupo os resultados não são menos desanimadores, com taxas de resposta virológica sustentada de 12,5% com interferon isolado, 21% com interferon e ribavirina e de 9% com interferon peguilado isolado. Em estudos não controlados, a melhor estratégia mostrou ser o uso combinado de interferon peguilado e ribavirina, com respostas entre 30 a 45%.<sup>(2,36-38)</sup>

O tempo ideal da terapia antiviral permanece ainda indefinido e embora a grande parte dos estudos atuais tenha estabelecido tempos de tratamento de 48 a 52 semanas,

questiona-se a validade da sua extensão em pacientes que atingiram resposta virológica ao final do tratamento.<sup>(39-41)</sup>

As vantagens da terapia iniciada em 6 a 24 meses após o transplante, comparada à terapia preemptiva, reside no fato de que estes pacientes necessitam de menos imunossupressão, apresentam melhor estado clínico e menores riscos de rejeição aguda ou crônica.<sup>(7)</sup>

A ocorrência de casos de rejeição aguda ou crônica não tem sido um fator limitante ao tratamento, embora haja alguns relatos.<sup>(42)</sup>

O uso de ribavirina como terapia isolada ou como manutenção após uso associado ao interferon não encontra subsídios na literatura.<sup>(43)</sup>

### Uso de terapia adjuvante

Neste grupo de pacientes, um dos problemas centrais é a alta freqüência de efeitos colaterais das drogas antivirais, especialmente as citopenias, requerendo muitas vezes a diminuição ou mesmo descontinuação da medicação. O risco-benefício do uso de eritropoetina ou de fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) não foi ainda bem estabelecido. Seu uso tem, entretanto, facilitado a manutenção do tratamento antiviral e uso de doses ideais de ribavirina e interferon.<sup>(44)</sup> Esforços têm sido empreendidos no uso de substitutos da ribavirina que não determinam hemólise, como a viramidina, mas ainda são necessários estudos controlados para determinar a melhor estratégia em relação aos efeitos adversos da terapia.<sup>(5)</sup>

## RETRANSPLANTE NA RECIDIVA DA HEPATITE C

Considerar retransplante é sempre uma opção neste grupo de pacientes, mas historicamente essa estratégia está associada a resultados desapontadores. Idade do receptor, bilirrubina total, tempo de protrombina elevado, idade mais avançada do doador, internação em Unidade de Terapia Intensiva, creatinina elevada e escore do MELD elevado são fatores preditivos de sobrevida curta após o retransplante. Esta permanece sendo uma estratégia controversa e que requer amplas discussões, ante a pouca disponibilidade de órgãos e ao uso do MELD como critério para alocação de órgãos, o que implica o retransplante do paciente recidivado com condições clínicas mais graves. De maneira geral, defende-se o retransplante se alguma das variáveis relacionadas à recidiva for passível de sofrer modificação, podendo assim também modificar a história natural da recidiva do VHC.<sup>(45-47)</sup>

## REFERÊNCIAS

- Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transplant* 2003;9 (suppl3):S28-S34.
- Teixeira R, Menezes EG, Schiano TD. Therapeutic management of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Int* 2007;27:302-312.
- Samuel D, Fornis X, Berenguer M et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:127-143.
- Rodríguez-Luna H, Douglas DD. Natural history of hepatitis C following Liver Transplant 2004;17:363-371.
- Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F et al. Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first international liver transplantation expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transplant* 2003;9 (suppl3):S1-S9.
- Guido M, Fagioli S, Tessari G et al. Histology predicts cirrhotic evolution of post transplant hepatitis C. *Gut* 2002;50:697-700.
- Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2006;12:1192-1204.
- Charlton M. Liver biopsy, viral kinetics and the impact of viremia on severity of hepatitis C virus recurrence. *Liver Transplant* 2003;9 (suppl3):S58-S62.
- Campos SV, Bonazzi PR, Abdala E et al. Chronic hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant* 2007;13 (suppl.1):S213-S214.
- Cameron AM, Ghobrial RM, Hiatt JR et al. Effect of nonviral factors on hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Ann Surg* 2006;244:563-571.
- Berenguer M, Prieto M, San Juan F et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-210.
- Machicao V, Bonatti H, Krishna M et al. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 2004;77:84-92.
- Langrehr JM, Puhl G, Bahra M et al. Influence of donor/recipient HLA-matching on outcome and recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transplant* 2006;12:644-651.
- Belli LS, Burra P, Poli F et al. HLA-DRB1 donor-recipient mismatch affects the outcome of hepatitis C disease recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:695-702.
- Imber CJ, St.Peter SD, Handa A, Friend P. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transplant* 2002;8:415-423.
- Guo L, Orrego M, Rodriguez-Luna H et al. Living donor liver transplantation for hepatitis C-related cirrhosis: no difference in histological recurrence when compared to deceased donor liver transplantation recipients. *Liver Transplant* 2006;12:560-565.
- Féray C, Caccamo L, Alexander GJM et al. European Collaborative Study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:619-625.
- McCaughan GW, Zekry A. Impact of immunosuppression on immunopathogenesis of liver damage in hepatitis C virus-infected recipients following liver transplantation. *Liver Transplant* 2003;9 (suppl3):S21-S27.
- Lladó L, Xiol X, Figueras J et al. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complication: results from a prospective multicenter randomized study. *J Hepatol* 2006;44:710-716.
- Berenguer M, Aguilera V, Prieto M et al. Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2006;12:762-767.
- Hilgard P, Kahraman A, Lehmann N et al. Cyclosporine versus tacrolimus in patients with hepatitis C infection after liver transplantation: effects on virus replication and recurrent hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;7:697-702.
- Jain A, Kashyap R, Demetris AJ et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver Transplant* 2002;8:40-46.
- Tisone G, Orlando G, Cardillo A et al. Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. *Journal of Hepatology* 2006;44:702-709.
- Chopra KB, Demetris AJ, Blakolmer K et al. Progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:1487-1491.
- Crippin JS, McCashland T, Terrault N et al. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplant* 2002;8:350-355.
- Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J of Hepatol* 2003;39:905-915.
- Oliveira PRD, Freitas AC, Tengan FM et al. Hepatitis C antiviral therapy in cirrhotic patients. *J Clin Virol* 2006;38 (suppl):S35-S136.
- Horoldt B, Haydon G, O'Donnell K et al. Results of combination treatment with pegylated interferon and ribavirin in cirrhotic patients with hepatitis C infection. *Liver Int* 2006;26:650-659.
- Iacobellis A, Siciliano M, Perri F et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007;46:206-212.
- Shiffman ML, Vargas HE, Everson GT. Controversies in the management of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Liver Transplant* 2003;9 (suppl3):S1129-S1144.
- Kuo A, Terrault NA. Management of hepatitis C in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:449-458.
- Szabo G, Katz E, Bonkowsky HL. Management of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a concise review. *American J Gastroenterol* 2000;95:2164-2170.
- Davis GL. New approaches and therapeutic modalities for the prevention and treatment of recurrent HCV after liver transplantation. *Liver Transplant* 2003;9 (suppl3):S114-S119.
- Berenguer M, Palau A, Fernandez A et

- al. Efficacy, predictors of response and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transplant* 2006;12:516-519.
35. Sebah M, Rifai K, Féray C et al. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology* 2003;37:1293-1301.
  36. Wang CS, Ko HH, Yoshida EM et al. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1586-1599.
  37. Murkherjee S, Lyden E. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on hepatic fibrosis in liver transplant patients with recurrent hepatitis C: an open-label series. *Liver Int* 2006;26:539-535.
  38. Heydtmann M, Freshwater D, Dudley T et al. Pegylated interferon alpha-2b for patients with HCV recurrence and graft fibrosis following liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:825-833.
  39. Lavezzo B, Franchello A, Smedile A et al. Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alfa-2b with ribavirin. *J Hepatol* 2002;37:247-252.
  40. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P et al. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation* 2004;77:190-194.
  41. Bizzolon T, Ahmed SNS, Radenne S et al. Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C recurrence. *Gut* 2003;52:283-287.
  42. Khalili M, Vardanian AJ, Hamerski CM et al. Management of hepatitis C-infected liver transplant recipients at large North American centres: changes in recent years. *Clin Transplant* 2006;20:1-9.
  43. Schiano TD, Martin P. Management of HCV infection and liver transplantation. *Int J Med Sci* 2006;3:79-83.
  44. Gotardo DRM, Abdala E, Bonazzi PR et al. Safety of recurrent hepatitis C treatment after liver transplantation with use of adjuvants. *Liver Transplant* 2007;13 (suppl1):S152.
  45. McCashland TM. Retransplantation for recurrent hepatitis C: positive aspects. *Liver Transplant* 2003;9 (suppl3):S67-S72.
  46. Wall WJ, Khakhar A. Retransplantation for recurrent hepatitis C: the argument against. *Liver Transplant* 2003;9 (suppl3):S73-S78.
  47. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M et al. Histological recurrent hepatitis C after liver transplantation: outcome and role of retransplantation. *Liver Transplant* 2006;12:1104-1111.

# Manuseio dos Eventos Adversos

**Aline Gonzalez Vigani**

*Grupo de Estudos das Hepatites - MI/FCM/UNICAMP - Campinas - SP - Brasil.*

O tratamento da hepatite C envolve a combinação entre interferon peguilado (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) ou interferon (IFN) convencional e RBV. Esses esquemas terapêuticos associam-se com numerosos eventos adversos, entre os quais destacam-se sintomas constitucionais, neuropsiquiátricos e anormalidades hematológicas.<sup>(1,2)</sup> Os eventos adversos observados com a utilização de PEG-IFN ou IFN convencional são similares e as frequências desses eventos estão demonstradas na tabela 1.<sup>(3-5)</sup>

Eventos adversos decorrentes do tratamento da hepatite C podem comprometer a qualidade de vida do paciente e a resposta à terapêutica. O manuseio desses eventos envolve intervenções medicamentosas e não-medicamentosas. Essas últimas incluem a redução da dosagem de IFN ou RBV e descontinuidade do tratamento. Redução temporária ou permanente da dosagem de PEG-IFN, IFN convencional ou RBV, em decorrência de evento adverso, é

necessária em aproximadamente 30% dos pacientes. Em 10% é necessária a descontinuidade do tratamento.<sup>(4)</sup> Anormalidades he-

matológicas (neutropenia, anemia e trombocitopenia) e depressão foram as indicações mais freqüentes para redução de dose.

A manutenção das dosagens das medicações utilizadas para a terapêutica da hepatite C e do tempo de tratamento preconizado são importantes para a eficácia da terapêutica, como demonstrado na figura 1.<sup>(6)</sup> Redução da dosagem está associada com menor taxa de resposta virológica sustentada (RVS), quando comparada com pacientes em que não há redução da dosagem de nenhuma das medicações. Identificação precoce e estratégias para controle dos eventos adversos são importantes para prevenir complicações moderadas e graves, atenuar efeitos deletérios na qualidade de vida do paciente e maximizar a eficácia do tratamento para hepatite C.

**Tabela 1. Eventos adversos associados ao tratamento da hepatite C com interferon peguilado e ribavirina**

Evento adverso	Incidência aproximada (%)
Reação no sítio da injeção	36-58
Fadiga	50-64
Cefaléia	50-62
Mialgia	42-56
Febre	43-56
Calafrio	24-48
Alopecia	28-36
Artralgia	27-35
Irritabilidade	24-35
Depressão	21-34
Anorexia	14-32
Dermatite	16-21
Anemia	12-22
Neutropenia	17-20
Plaquetopenia	3-6

## SINTOMAS CONSTITUCIONAIS

Sintomas constitucionais como fadiga, cefaléia e mialgia são os mais

comuns eventos adversos em pacientes tratados com IFN associado a RBV (tabela 1). Praticamente todos os pacientes manifestam pelo menos um desses eventos nas primeiras doses de IFN. Geralmente esses sintomas desaparecem ou tornam-se menos intensos após o 1º mês de tratamento. Paracetamol, acetaminofeno, ibuprofeno, tomados momentos antes da injeção, aliviam esses sintomas. Adequada hidratação e exercícios leves a moderados podem ajudar a minimizar esses efeitos.

### EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Em aproximadamente 25% dos pacientes é necessário ao menos uma redução da dosagem de IFN ou RBV por anormalidades laboratoriais.<sup>(4)</sup> Tanto IFN convencional como PEG-IFN estão associados com supressão da hematopoiese. Além disso, anemia hemolítica ocorre em todos os pacientes tratados com RBV, embora a intensidade dessa anemia seja variável.

### Anemia

A anemia resultante do tratamento da hepatite C é um efeito colateral multifatorial. Esses fatores aumentam a destruição e reduzem a produção de glóbulos vermelhos. O aumento da destruição ocorre pela hemólise desencadeada pela RBV e a redução da produção ocorre pela supressão, exercida pelo IFN, de precursores eritróides na medula óssea.<sup>(7,8)</sup>

A RBV penetra nos eritrócitos, onde é fosforilada a monofosfato, difosfato e trifosfato. Essas formas farmacologicamente ativas são incapazes de atravessar a membrana celular do eritrócito, permanecendo retidas intracelularmente em uma concentração 60 vezes maior àquela do plasma.<sup>(8)</sup> Os derivados fosforilados acumulados são eliminados lentamente dos eritrócitos, que possuem uma meia-vida de 40 dias. Em contraste, a eliminação da RBV do plasma é rápida, meia-vida de 24 horas.

Os mecanismos pelos quais o IFN

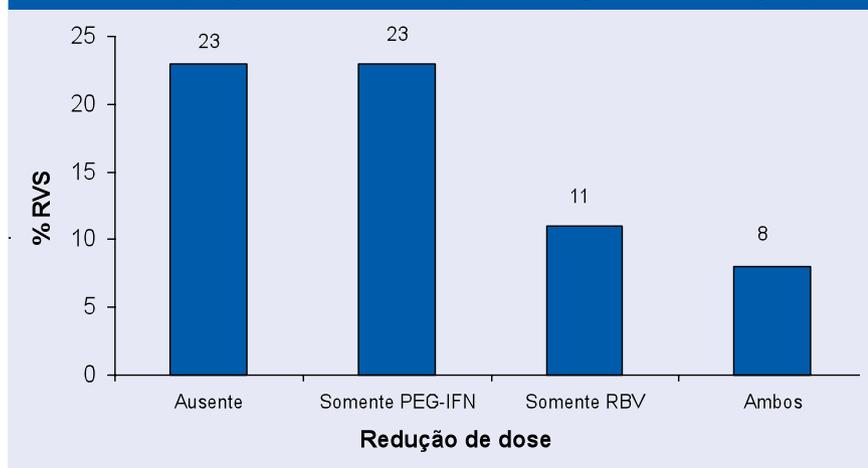
pode exacerbar a anemia associada ao uso de RBV incluem supressão da hematopoiese na medula óssea e aumento da destruição de células eritróides precursoras.<sup>(9)</sup>

A anemia começa a se desenvolver quase imediatamente após o início da terapia e torna-se mais intensa após 4 a 6 semanas de tratamento. A média de decréscimo do nível da hemoglobina (Hb) é 2,5 a 3,0 g/dl, mas graus mais intensos de hemólise podem ocorrer. A anemia associada com terapia combinada pode exacerbar outros efeitos colaterais decorrentes do tratamento da hepatite C, como dispnéia, fadiga, tontura e cefaléia.

Manejo não-farmacológico para o tratamento da anemia envolve a redução da dose ou permanente descontinuidade da RBV.<sup>(9)</sup> Em pacientes sem doença cardíaca, é recomendada a redução da dosagem de ribavirina quando os níveis de hemoglobina caem abaixo de 10 g/dL e descontinuidade da droga quando Hb menor que 8,5 g/dL (tabela 2).<sup>(10)</sup> Essas recomendações são mais restritas para pacientes com doença cardíaca estável. Em casos raros, quando o nível de Hb é menor do que 8,5 g/dL, pode ser necessária transfusão de concentrado de hemácias em conjunto com descontinuidade do tratamento da hepatite C.

Entre 9 e 22% dos pacientes em tratamento combinado para hepatite C necessitam de redução de dose de RBV por anemia.<sup>(3,4)</sup> No entanto, a estratégia de redução da dosagem de RBV associa-se com aumento

**Figura 1. Efeito da redução de dose de interferon peguilado (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) sobre a taxa de resposta virológica sustentada (RVS).**



modesto no nível de Hb (~1 g/dL) após 4-8 semanas de redução e, também, com decréscimo na taxa de RVS (figura 1).<sup>(6,11)</sup>

Fatores de crescimento hematopoiéticos, como a eritropoetina alfa, podem ser uma alternativa em relação à redução da dose de RBV para o tratamento da anemia desenvolvida durante o tratamento da hepatite C. Eritropoetina alfa é uma glicoproteína sintética com ação similar à eritropoetina endógena, um hormônio produzido pelos capilares peritubulares renais que estimula a eritropoiese na medula óssea.

Estudos indicam que terapia com eritropoetina alfa, na dosagem de 40.000 UI 1X semana, eleva o nível de Hb após uma semana de uso e, dessa forma, permite a manutenção da dosagem de RBV em pacientes que se tornam anêmicos durante terapia combinada para hepatite C.<sup>(12,13)</sup> Entre aqueles que receberam eritropoetina durante o tratamento da hepatite C, 88% mantiveram a dose inicial de RBV e o aumento dos níveis de Hb foi de  $10,6 \pm 0,9$  para  $13,2 \pm 1,2$  g/dL.<sup>(13)</sup> Entre aqueles que receberam placebo, a dose de RBV foi mantida

em 66% dos pacientes. O custo da eritropoetina alfa é alto, mas é uma opção terapêutica para pacientes que evoluem com nível de Hb <10 g/dL, durante o tratamento da hepatite C.<sup>(14)</sup>

### Neutropenia

Decréscimo na contagem de neutrófilos abaixo do normal ocorre na maioria dos pacientes recebendo IFN convencional ou PEG-IFN e decorre da supressão da medula óssea exercida por esses fármacos.<sup>(15)</sup> Neutropenia (contagem de neutrófilos <750 células/ml) é mais freqüente com o uso de PEG-IFN do que com IFN convencional, 20% e 4%, respectivamente.<sup>(3,4)</sup> Neutropenia intensa (< 500 células/mm<sup>3</sup> também é mais freqüente em pacientes tratados com PEG-IFN do que com IFN convencional, respectivamente, 5% e 1%.

Após uma única injeção de PEG-IFN, a contagem de neutrófilos decai uma média de 21% nas primeiras 24 horas, mas geralmente essa contagem se estabiliza em níveis mais elevados após esse período. Desta forma, a medida da contagem de neutrófilos deve ser

realizada antes da aplicação do IFN para que valores mais fidedignos sejam obtidos.

Em pacientes que desenvolvem neutropenia durante o tratamento da hepatite C, em geral é necessária redução da dosagem de IFN ou descontinuidade da terapêutica.<sup>(15)</sup> As recomendações para redução da dosagem ou descontinuidade do tratamento em decorrência de neutropenia são mostradas na tabela 2. A contagem de neutrófilos geralmente retorna aos níveis pré-tratamento após duas a quatro semanas do término da terapia.<sup>(2)</sup>

As implicações clínicas da neutropenia relacionada ao uso de IFN não estão associadas com aumento do risco para complicações infecciosas.<sup>(16,17)</sup> As baixas taxas de infecção observadas em pacientes neutropênicos e em tratamento para hepatite C podem refletir redução precoce da dosagem de IFN e, também, podem significar que esses pacientes possuem menor risco para infecções quando comparados com pacientes neutropênicos em quimioterapia.

Filgrastim está começando a ser utilizado, como terapia adjuvante, na dosagem de 300 µg, 1 a 3 vezes

**Tabela 2. Modificações de dose para eventos adversos de terapia com interferon (IFN) e ribavirina (RBV) de acordo com recomendações do fabricante**

Parâmetro hematológico	PEG-IFN 2b	PEG-IFN 2a	IFN	RBV
Hemoglobina <sup>a</sup>	< 10 g/dL			Reduzir para 11 mg/kg
	< 8,5 g/dL			Descontinuar
Plaquetas	< 25.000/mm <sup>3</sup>	Descontinuar	Descontinuar	Descontinuar
Neutrófilos	< 750/mm <sup>3</sup>	Reduzir para 1 µg/Kg	Reduzir para 135 µg	Reduzir 50%
	< 500/mm <sup>3</sup>	Descontinuar	Descontinuar	Descontinuar

<sup>a</sup> Pacientes sem doença cardíaca, para pacientes com história de doença cardíaca estável recebendo terapia combinada, a dose de IFN deve ser reduzida em 50% e a dose de RBV para 200 mg/dia se ocorrer decréscimo da hemoglobina  $\geq 2$ g/dL em um período de 4 semanas. Ambas as medicações devem ser descontinuadas permanentemente se hemoglobina < 12 g/dl após redução da dose.

por semana, para aumentar a contagem de neutrófilos em pacientes que evoluem com menos de 750 células/mm<sup>3</sup> durante o tratamento da hepatite C. Mas a experiência clínica com filgrastim nesses casos ainda é limitada.<sup>(10,15)</sup>

Filgrastim é um fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) estruturalmente similar ao G-CSF produzido por células humanas e obtido por engenharia genética. O

filgrastim interage com receptores da superfície celular de células progenitoras mielóides na medula óssea e induz a proliferação, diferenciação e ativação celular funcional.

### Trombocitopenia

A trombocitopenia observada em pacientes em tratamento para hepatite C é consequência da supressão medular exercida pelo IFN.

Queda da contagem de plaquetas durante o tratamento combinado para hepatite C é freqüente, mas redução da dosagem de IFN ou descontinuidade do tratamento em decorrência dessa queda é pouco comum.<sup>(2,3)</sup> Trombocitopenia com necessidade de redução da dosagem do IFN é mais freqüente em pacientes tratados com PEG-IFN e RBV do que entre aqueles tratados com IFN convencional e RBV, 4% e 1%, respectivamente.<sup>(18)</sup>

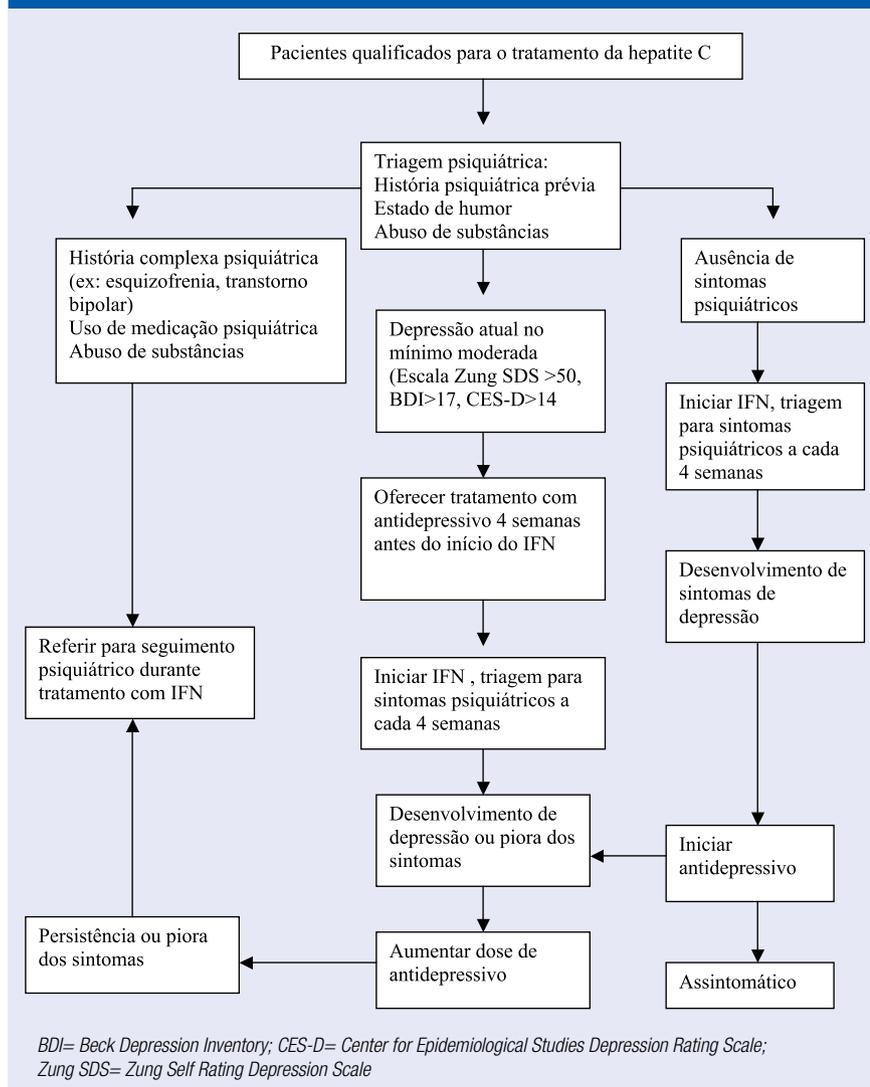
Recomendações para descontinuidade de PEG-IFN ou IFN convencional como resultado de trombocitopenia são mostradas na tabela 2. A contagem de plaquetas geralmente retorna aos níveis pré-tratamento quatro semanas após descontinuidade do tratamento.<sup>(2)</sup> Estudos estão em andamento para avaliar a eficácia e a segurança de fatores de crescimento que estimulam a produção e maturação de megacariócitos em pacientes trombocitopênicos em tratamento para hepatite C.

Casos raros de púrpura trombocitopênica auto-imune foram descritos durante o tratamento da hepatite C, e a presença dessa deve ser investigada em casos raros de decréscimo intenso da contagem de plaquetas.

### SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Aproximadamente 20% a 30% dos pacientes reportam sintomas de depressão durante tratamento para hepatite C.<sup>(19)</sup> O manejo da depressão em pacientes com indicação de tratamento para hepatite C está

**Figura 2. Algoritmo para tratamento farmacológico da depressão induzida pelo uso de interferon (IFN).**



demonstrado na figura 2.<sup>(20)</sup> Na fase pré-tratamento é importante estabelecer as condições psiquiátricas do paciente; isso inclui história prévia de depressão, estado de humor e uso de substâncias abusivas. Pacientes com história psiquiátrica complexa, como esquizofrenia, transtorno bipolar, abuso de substâncias ou em uso de medicação psiquiátrica devem ser acompanhados conjuntamente com a psiquiatria durante o tratamento da hepatite C. Pacientes com história atual ou prévia de depressão devem ser avaliados antes do início do tratamento da hepatite C, preferencialmente através de escalas que inferem a intensidade da depressão. Para pacientes com depressão moderada, medicação antidepressiva pode ser oferecida quatro semanas antes do início do tratamento da hepatite.

Os antidepressivos pertencentes à classe dos inibidores da captação de serotonina (SSRI) são os de escolha para o tratamento da depressão associada com o uso de IFN.<sup>(19)</sup> Essa classe é segura e bem tolerada em pacientes com doença hepática. Além disso, a taxa de sucesso terapêutica em pacientes com depressão durante o tratamento da hepatite C aproxima-se de 90%.<sup>(18)</sup> SSRI como a fluoxetina, a sertralina, o citalopram e a paroxetina podem ter efeito mais ou menos sedativo e a escolha do SSRI a ser utilizado deve basear-se nesse efeito e na sintomatologia predominante do paciente.<sup>(21)</sup> Em pacientes com fadiga ou lentidão cognitiva, fluoxetina ou sertralina podem ser preferidos à paroxetina,

que tende a ser menos estimulante. Em caso de ideação suicida ou tentativa de suicídio, o tratamento da hepatite C deve ser imediatamente suspenso.<sup>(22)</sup> A dosagem da medicação antidepressiva iniciada durante o tratamento da hepatite C deve ser lentamente reduzida após o término do tratamento durante 6 a 12 meses após término do tratamento.

### DOENÇA TIREOIDIANA

Aproximadamente 1%-6% dos indivíduos tratados com IFN desenvolvem anormalidades tireoidianas.<sup>(23)</sup> Para todos os pacientes é recomendada a avaliação da função tireoidiana, através da dosagem de hormônio estimulante da tireóide (TSH), antes de iniciar o tratamento da hepatite C, a cada 12 semanas durante o tratamento e um vez após terapia completa. Indivíduos que desenvolvem hipotireoidismo, enquanto estão sob terapêutica, devem receber reposição hormonal.

### EFEITOS COLATERAIS PULMONARES

Tosse seca pode ocorrer durante o tratamento e associa-se com o uso de RBV. Na maior parte dos casos, a tosse é tolerável, mas às vezes é necessário interromper o uso de RBV. Em casos onde a tosse torna-se produtiva ou associada com ausculta pulmonar anormal ou febre, deve-se investigar a presença de pneumonite. Pneumonite intersticial pode ser grave, mas é normalmente reversível com a descontinuação da terapia.<sup>(19)</sup>

### RETINOPATIA

O uso de IFN pode desencadear ou agravar retinopatia prévia. Hemorragia subconjuntival, hemorragia retiniana foram relatadas durante o tratamento com IFN.<sup>(19)</sup> Pacientes com fatores de risco para retinopatia, como HAS e DM, devem realizar exame oftalmológico antes e durante a terapia e tratados sob a supervisão de um oftalmologista. Em indivíduos que apresentem lesão retiniana durante o tratamento ou piora de lesão prévia, o tratamento deve ser interrompido.

### REFERÊNCIAS

1. Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naive patients. *Semin Liver Dis* 1999;19 Suppl 1:67-75.
2. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S237-44.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;22:958-65.
4. Fried MW, Hadziyannis SJ. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin. *Semin Liver Dis* 2004;24 Suppl 2:47-54.
5. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;2;140(5):346-55.
6. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who

- have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):1015-23.
7. Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997;26(2):473-7.
  8. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, Noventa F, Stanzial AM, Solero P, Corrocher R. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000;31(4):997-1004.
  9. Kowdley KV. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(1 Suppl):S3-8.
  10. Afdhal NH. Role of epoetin alfa in maintaining ribavirin dose. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(1 Suppl):S25-35.
  11. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11(3):243-50.
  12. Dieterich DT, Wasserman R, Brau N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, Sulkowski MS. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2491-9.
  13. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, Younossi Z, Goon BL, Tang KL, Bowers PJ; Proactive Study Group. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126(5):1302-11.
  14. Devine EB, Kowdley KV, Veenstra DL, Sullivan SD. Management strategies for ribavirin-induced hemolytic anemia in the treatment of hepatitis C: clinical and economic implications. *Value Health* 2001;4(5):376-84.
  15. Collantes RS, Younossi ZM. The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(1 Suppl):S9-13.
  16. Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clin Liver Dis* 2005;9(4):601-16.
  17. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, Park Y, Liang TJ, Hoofnagle JH. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5):1273-9.
  18. Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(9):917-29.
  19. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124(6):1711-9.
  20. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005;19(2):105-23.
  21. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999;57(4):507-33.
  22. Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW. Suicide associated with alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994;21(2):241-3.
  23. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, Sheen IS, Yeh CT, Liaw YF. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(4):503-9.

# Opções Terapêuticas no Manuseio da Plaquetopenia nos Pacientes com VHC

**André Cosme de Oliveira**

*Setor de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - São Paulo - SP - Brasil.*

A presença de plaquetopenia (plaquetas < 80.000/mm<sup>3</sup>) em pacientes hepatopatas crônicos tem sido associada a dois fatores: o primeiro relaciona-se ao hiperesplenismo decorrente de esplenomegalia na hipertensão portal.<sup>(1)</sup> O baço seqüestra continuamente um terço das plaquetas circulantes, fazendo com que a esplenomegalia aumente a fração de plaquetas retidas nos sinusóides esplênicos, particularmente quando causada por congestão passiva ou por aumento da pressão venosa portal.<sup>(1)</sup> O hiperesplenismo parece ser a causa mais freqüente de plaquetopenia associada a cirrose hepática e hipertensão portal.

O segundo mecanismo seria relacionado à diminuição na produção de trombopoietina, hormônio produzido pelos hepatócitos, que regula o desenvolvimento do megacariócito. Na cirrose, pela redução da massa de hepatócitos funcionantes, ocorreria redução da trombopoiese na medula óssea, levando à plaquetopenia no sangue periférico.<sup>(1)</sup>

Em algumas situações nos deparamos com pacientes elegíveis ao

tratamento do VHC com interferon e ribavirina que, no entanto, apresentam contagem de plaquetas baixa, o que torna o tratamento arriscado.<sup>(2,3)</sup>

Por outro lado, o tratamento do paciente portador de hepatite pelo VHC com interferon e ribavirina também apresenta como efeito colateral ao tratamento a queda dos níveis de plaquetas.<sup>(2,3)</sup>

Ainda não existe um tratamento consensual na literatura para manuseio destes pacientes e para tanto apresentamos alguns trabalhos relacionados ao tema que abordam o tratamento destes pacientes, tanto no pré quanto no tratamento em curso.

Os pacientes em uso de interferon alfa ou peginterferon alfa podem apresentar uma redução do número inicial de plaquetas entre 30 e 50% e a redução da dose da medicação pode ser necessária em aproximadamente 4% dos pacientes.<sup>(2,3)</sup> Deve-se considerar a possível redução da dose com plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup> e suspensão do tratamento com plaquetas abaixo de 25.000/mm<sup>3</sup>.

Quando em uso de peginterferon alfa-2, a dose pode ser reduzida

de 180 para 135 e até 90 mcg por semana. Em uso de peginterferon alfa-2b, a dose pode ser reduzida de 1,5 para 1,0 e até 0,5 mcg por quilo semanal.<sup>(2,3)</sup>

A interleucina-11 (IL-11) recombinante humana (oprelvecina, Neumega®, Wyeth Laboratories, Collegeville, PA) pode ser utilizada como forma de estimular o aumento do número de plaquetas numa dose de 5 µg/kg/dia, administrada por via subcutânea por sete dias inicialmente e se necessário a manutenção pode ser feita com 1 a 3 doses semanais durante o tratamento medicamentoso do VHC, semelhante ao recomendado para filgrastim (G-CSF).<sup>(4)</sup>

A IL-11 apresenta atividade múltipla no sistema hematopoiético, promovendo especificamente a proliferação e a maturação dos megacariócitos e indução de neutrofilia e trombocitose.<sup>(5)</sup>

Em pacientes cirróticos, seu uso deve ser restrito aos pacientes Child A e B.<sup>(5)</sup>

Em trabalho realizado por Ghalib et al. publicado no *Hepatology* em 2003,<sup>(6)</sup> nenhum dos pacientes apresentou aumento do número de

plaquetas antes de 4 dias de uso diário da medicação e com resposta terapêutica máxima próxima ao 13º dia (gráfico 1).

Com 6 a 8 dias do início de tratamento, 89% dos pacientes apresentaram duplicação do número inicial de plaquetas e 78% dos pacientes apresentaram plaquetas > 80.000/mm<sup>3</sup>.

Outra opção de tratamento para a plaquetopenia nestes pacientes é a embolização esplênica.

A embolização esplênica deve ser realizada preferencialmente com a injeção de partículas de PVA (polivinil-álcool) entre 355 a 500 µ (Trufill PVA Embolization Particles; Cordis Corp., Johnson & Johnson Co., Miami Lakes, Fla., USA) na artéria esplênica, não devendo ultrapassar um volume de embolização superior a 30% do volume inicial do baço.<sup>(7)</sup>

As complicações mais graves após a embolização podem ser ascite, trombose da veia esplênica e/ou veia porta, PBE e abscesso esplênico. Comumente a dor abdominal e a febre estão presentes na pós-embolização.<sup>(8)</sup>

A embolização esplênica apresenta 50% de complicação em embolizações inferiores a 30% do volume esplênico, sendo que, em embolizações superiores a 30%, 100% dos pacientes apresentaram complicações com o procedimento.<sup>(9)</sup>

Uma tomografia computadorizada abdominal pode ser realizada duas a três semanas após a embolização para avaliação da efetividade do procedimento e verificação de complicações.<sup>(10)</sup>

Todos os pacientes devem receber previamente vacina para pneumococos antes da embolização e a antibioticoterapia deve ser iniciada antes e mantida durante a internação do paciente. Sugere-se a utilização de cefotaxima e ampicilina nestes casos<sup>(11)</sup> Para início ou reinício do tratamento combinado de interferon e ribavirina é necessário aguardar oito semanas após a embolização esplênica.<sup>(12)</sup>

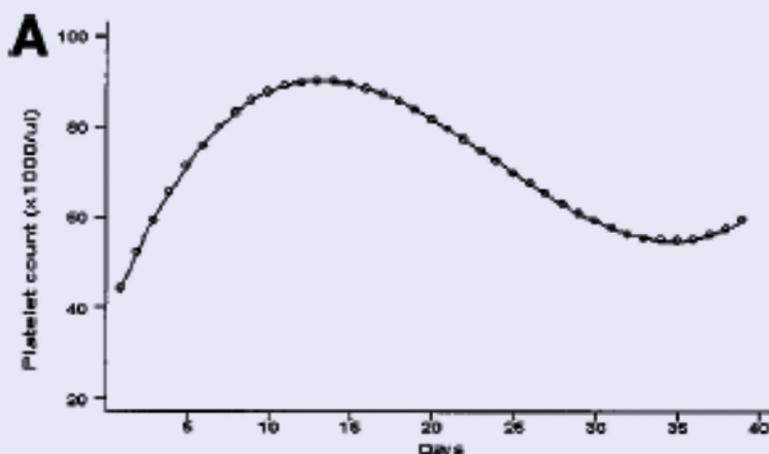
São tratamentos passíveis de ser realizados, tanto a utilização da interleucina-11 (IL-11) recombinante humana (oprelvecina), quanto a embolização esplênica, devendo levar-se em conta as características

de cada serviço que acompanha estes pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Moreno A, Bárcena R, Blázquez J et al. Thrombocytopenia can be found in patients with chronic hepatitis related to hepatitis C virus (HCV). Both hypersplenism and decreased liver production of thrombopoietin (TPO) have been hypothesized as mechanisms responsible for thrombocytopenia. Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.
2. Manns MP et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;22;358:958-65.
3. Fried MW. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;26;347:975-82.
4. Hennepin County Medical Center. Management of HCV and treatment side effects. April 10, 2005.
5. Lawitz E, Hepburn M, Casey T. A pilot study of interleukin-11 in subjects with chronic hepatitis c and advanced liver disease nonresponsive to antiviral therapy. Gastroenterology Service; Infectious Diseases Service; Pathology Department; Brooke Army Medical Center, San Antonio, Texas.
6. Ghailb R, Levine C, Hassan M, McClelland T, Goss J, Stribling R, Seu P, Patt Y. Recombinant human interleukin-11 improves thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003 May;1165-1171.
7. Zhu K, Meng X, Li Z, Huang M, Guan S, Jiang Z, Shan H. Partial splenic embolization using polyvinyl alcohol particles for hypersplenism in cirrhosis: A prospective randomized study. *Eur J Radiol.* 2007 May 24.
8. Lee CM, Leung TK, Wang HJ, Lee WH, Shen LK, Liu JD, Chang CC, Chen YY. Evaluation of the effect of partial splenic embolization on platelet values for liver cirrhosis patients with thrombocytopenia. *World J Gastroenterol* 2007 Jan;28;13(4):619-22.
9. Hayashi H, Beppu T, Masuda T, Mizumoto T, Takahashi M, Ishiko T, Takamori H, Kanemitsu K, Hirota M, Baba H. Predictive factors for platelet increase after partial splenic embolization in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 Aug 7.
10. Lee CM, Leung TK, Wang HJ, Lee WH, Shen LK, Liu JD, Chang CC, Chen YY. Evaluation of the effect of partial splenic embolization on platelet values for liver cirrhosis patients with thrombocytopenia. *World J Gastroenterol* 2007 Jan;28;13(4):619-22.
11. Foruny JR, Blázquez J, Moreno A, Bárcena R, Gil-Grande L, Quereda C, Pérez-Elías MJ, Moreno J, Sánchez J, Muriel A, Rodríguez-Sagrado MA, Moreno S. Safe use of pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C virus cirrhotic patients with hypersplenism after partial splenic embolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Nov;17(11):1157-64.
12. Pålsson B, Verbaan H. Partial splenic embolization as pretreatment for antiviral therapy in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Nov;17(11):1153-5.

Figura 1. Relação do número de plaquetas com o tempo de tratamento co IL-11



# Perspectivas Terapêuticas para Hepatite C

## Novas Terapias

**Evaldo Stanislau Affonso de Araújo, Antonio Alci Barone**

*Laboratório de Hepatites - LIM 47 - DMIP-HC-FMUSP - São Paulo - SP.*

## Obstáculos a Superar: Tolerância e Resistência Viral

**Jean Michel Pawlotsky**

*French National Reference Center for Viral Hepatitis B, C and Delta; Department of Virology, and INSERM U841, Hôpital Henri Mondor, Université Paris 12 - Créteil - France.*

O vírus da hepatite C (VHC) é representado por uma única ORF de fita simples de RNA composta por aproximadamente 3000 AA dispostos entre as extremidades 3' e 5' não codificantes. A tradução a partir da extremidade 5' gera uma poliproteína composta na extremidade amina por proteínas estruturais e não estruturais na oposta. Após a tradução, a clivagem por proteases virais e do hospedeiro gera 10 proteínas individuais do VHC.<sup>(1)</sup> Após a descrição, em 1989, do clone de cDNA do VHC, contrariando as expectativas de um enorme desenvolvimento, um hiato no conhecimento da virologia molecular desse vírus se estabeleceu. Apenas em 1997 o primeiro clone funcionante e completo de cDNA do VHC foi descrito e utilizado em modelos animais (chimpanzés) para análises preliminares da expressão viral utilizando ferramentas de bio-

informática. Um marco no estudo da biologia molecular viral foi a descrição, em 1999, de um modelo de cultura viral em células tumorais (Huh 7) utilizando um replicon subgenômico de VHC 1b. Embora com limitações severas, a partir desse modelo outros fragmentos virais foram utilizados para avaliar a dinâmica de replicação viral em diferentes ambientes e com exposição a agentes antivirais. A despeito disso, a não obtenção de uma seqüência completa do VHC permanece como um obstáculo a ser vencido.<sup>(1)</sup>

O VHC possui caracteristicamente uma ação menos citopática, com dano imunomediado, sendo hepatotrópico, mas também encontrado em sítios extra-hepáticos, com uma meia-vida curta, ao redor de três horas, e elevado turnover plasmático.<sup>(2)</sup> A terapia padrão é realizada com interferon-alfa peguillado associado à ribavirina, com taxas modestas

de sucesso, ao redor de pouco mais de 50%,<sup>(3)</sup> podendo chegar a 71% em casos de otimização da dose e adesão plena.<sup>(4)</sup> Entretanto, também pode ser muito menos, se considerarmos dados de vida real, características do hospedeiro (raça, co-morbidades, estado imune), da doença hepática (grau de fibrose e esteatose), da medicação (dose, tipo de interferon) e do próprio vírus, sendo que sabidamente o genótipo 1 possui uma menor taxa de resposta e determinadas proteínas virais podem subverter o estímulo induzido pelo interferon e ribavirina.<sup>(3)</sup> A avaliação do padrão do decaimento - intensidade e velocidade - da viremia após a instituição de terapia, a cinética viral, tem se mostrado uma ferramenta útil no manuseio dos pacientes. De forma relativamente simples demonstra a interação entre vírus, droga e hospedeiro, sendo a intensidade da queda e sua velocidade

de, respectivamente, intensa e célere nos casos favoráveis, desprezível e lenta nos ruins e moderada aos intermediários. Tais padrões cinéticos permitem caracterizar os pacientes em respondedores rápidos ou lentos, além de não-respondedores. Essa abordagem permite a individualização da terapia com doses ideais por peso e duração mais curta, padrão ou extensa. Além disso, permite a predição precoce de resposta à terapia. Assim, a terapia individualizada constitui-se no momento na melhor ferramenta terapêutica.<sup>(5)</sup>

Claramente, por razões de efetividade, segurança e tolerabilidade, a terapia atual se mostra insuficiente para o enfrentamento da atual epidemia de hepatite C. Assim, de uma terapia cujos mecanismos de ação ainda são pouco compreendidos e que atuam por meios, essencialmente, indiretos,<sup>(6)</sup> evoluímos para o que se chama “STAT-C” (specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C),<sup>(7)</sup> ou seja, a busca por compostos de ação direta no ciclo de vida do VHC. Entretanto, os resultados preliminares de estudos clínicos em curso demonstraram aspectos preocupantes em relação a segurança, tolerabilidade e eficácia para alguns desses compostos,<sup>(7)</sup> razões pelas quais ainda consideramos que o interferon-alfa será mantido à frente da terapia por muitos anos e os estudos de associação dos novos compostos com interferon e, eventualmente, ribavirina já se iniciaram. Um bom exemplo dessa assertiva são os resultados preliminares do estudo PROVE-1 apresentados re-

centemente em Barcelona,<sup>(8)</sup> onde o grupo que utilizou a associação interferon peguilado alfa-2a 180 mcg, ribavirina 1-1,2 g e telaprevir 750 mg de 8 em 8 horas em uma análise ITT evidenciou uma expressiva superioridade na resposta em relação ao grupo controle, interferon peguilado e ribavirina, mesmo em se tratando de infecção pelo genótipo 1. Na semana 4, 79% contra 11% apresentavam viremia menor que 10 UI/ml. Na semana 12, 70% contra 39%, ressaltando a perda de casos e a análise ITT. Entretanto, a incidência de rash, efeitos gastrointestinais e anemia no grupo telaprevir foi significativamente maior.

As novas opções terapêuticas se dividem em “moléculas pequenas” (inibidores de protease e polimerase viral e inibidores de proteínas do hospedeiro - glucosidase)<sup>(9)</sup> - cujos dados sintetizamos na tabela 1 - e drogas cujos alvos são, ainda, indiretos. Nesse segundo grupo podemos destacar, em estudos de fase I, Toll-like receptors agonistas 7 e 9 (ANA 245 -Isatoribina- ANA 975 e Actilon),<sup>(10)</sup> cujo mecanismo é de estimulação imune mais ampla que a induzida pelo interferon-alfa. A modulação da inflamação e apoptose por inibição da ação da caspase também está em avaliação e resultados preliminares demonstram que há uma normalização de ALT nos pacientes que utilizaram em estudos de fase II a IDN-6556.<sup>(11)</sup> Em estudos de fase II e I temos outros interferons - albuferon (interferon-alfa 2b ligado à albumina, com esquema posológico mais favorável e eficácia semelhante

ao interferon peguilado), ômega e gama interferon, interferons para uso oral e indutores orais de interferon (resiquimod e imiquimod), em fases pré-clínicas e iniciais. Temos ainda análogos nucleosídeos semelhantes à ribavirina (viramidina, atualmente taribavirina) em fase III, inibidores da inosina monofosfato dihidrogenase (IMDPH) - VX98-497 (merimepodib) em fase II para não-respondedores prévios,<sup>(12)</sup> micofenolato mofetil, também em fase II para não-respondedores -, antivirais de amplo espectro em fase II (amantadina e rimantadina) e outros imunomoduladores em fases I a III (histamina, timosina alfa-1, IL-10 e IL-12). Finalmente, vacinas terapêuticas são pesquisadas em fases pré-clínicas (E1/E2), I ou II (E1, NS3-NS4-NS5-core, IC41).<sup>(10)</sup>

Após a breve revisão das drogas em desenvolvimento, devemos ter em mente os problemas e decepções já detectados em relação à resistência desenvolvida *in vitro* ou *in vivo*, além das já mencionadas fragilidades relacionadas a tolerância e complexidade posológica. Os esquemas posológicos, a exemplo do que já se descreveu para o HIV, podem ser facilitados pela associação do inibidor de protease, ritonavir, atuando como um potente inibidor da função do sistema enzimático do citocromo P450, possibilitaria, em análises preliminares, esquemas posológicos simplificados para algumas das pequenas moléculas.<sup>(13)</sup> Em relação aos demais problemas, a continuação da revisão trará alguns relevantes pontos, além da já evidente e necessária manutenção do in-

**Tabela 1. Drogas em desenvolvimento com ação direta no VHC (adaptado de Pawlotsky, 2007 e McHutchinson, 2006).<sup>(7,8)</sup>**

Sítio de ação	Composto	Nome comercial	Fase de desenvolvimento	Posologia	Comentários
<b>Inibidores de entrada</b>	Imunoglobulina Anti VHC (HClg)	Civacir	Fase II	200-400 mg/kg	Resultados preliminares ruins
	Anticorpos monoclonais (VHC-AB 68, VHC AB 65)	-	Fase I	--	Redução transitória da viremia
<b>Inibidores da tradução do HCV-RNA</b>	Oligonucleotídeos antisense ISIS 14803	-	Fase II	--	Interrompido
	AVI-4065	-	Fase I	--	Em curso
	RNA que catalisam a clivagem do RNA-alvo (ribozimas)	Heptazyme	Fase I	--	Interrompido
	Pequenas moléculas inibidoras do IRES	VGX-410C	Fase I	--	Em curso
	<i>Small Interfering RNA</i> (siRNA) ou <i>short hairpin RNA</i> (shRNA)	TT033	Pré-clínico	--	Uso parenteral
<b>Inibidores processamento pós-tradução</b>	Inibidores da protease sérica NS3-4A	BILN 2061 ACH-806/Gs-9132			Interrompidos
		VX-950 (Telaprevir)	Fase II	VO 450 a 750 mg 8-8 h	PROVE - Telaprevir+RBV+ Peg-IFN: 88% com RNA < 10 UI em 12 sem vs. 52% Peg+RBV Resistência Rash
		SCH 503034 (Boceprevir)	Fase II	VO 200-400 mg 8-8 h	SCH+Peg-IFN-a 2b+RBV em curso
		ACH-806 e GS-9132			Interrompido
		ITMN 191 ACH 1095	Fase I Para iniciar		
<b>Inibidores da replicação VHC</b>	Inibidores de polimerase NS5B (RdRp)	Análogos nucleosídeos/nucleotídeos	NM283 (Valopicitabina) - An. nucleos. fase II	VO	Potente, mas efeitos GI
			R1626 - An. nucl. fase II	VO 1,5 a 4,5 g BID	Redução expressiva Associação Peg-IFN+RBV em estudo Anemia
			MK-0608 pré-clínico		
		Inibidores não-nucleosídeos	VHC-796 Fase II com Peg-IFN XTL 2125 fase I R7128 fase I	--	Redução expressiva sem resistência
	Inibidores da ciclofilina B	DEBIO-025 NIM 811	Fase I Fase I		Redução viremia
	Inibidores NS5A	A 689 A-831	Pré-clínico Pré-clínico		
<b>Montagem e liberação viral</b>	Inibidor da glucosidase (iminosugar)	UT-231B	Fase II futura		Resultados pífios
		MX-3253 (Celgosivir)	Fase II		Associado Peg-IFN/RBV

terferon, e até mesmo ribavirina, nos esquemas terapêuticos futuros.

### NOVAS TERAPIAS PARA HEPATITE C

O atual padrão de cuidados para pacientes com hepatite C crônica é a combinação de interferon (IFN) alfa peguilado e ribavirina. Este tratamento é eficaz em aproximadamente 80% dos pacientes com infecção pelos genótipos 2 ou 3 do vírus da hepatite C (VHC), porém em menos de 50% daqueles com o genótipo 1 de VHC.<sup>(14)</sup> Muitas medicações novas para VHC encontram-se em estágio de desenvolvimento pré-clínico e várias em estágio de desenvolvimento clínico. Novas terapias para o VHC atualmente em desenvolvimento pertencem esquematicamente a quatro categorias: novos IFNs, alternativas à ribavirina, terapias imunológicas e inibidores específicos e não-específicos do ciclo de vida do VHC.

### NOVOS IFNS

Novas moléculas IFN-alfa estão sendo desenvolvidas atualmente. Espera-se que elas produzam efeitos antivirais mais potentes e, eventualmente, efeitos imunomoduladores mais potentes, com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas aprimoradas e, se possível, melhor tolerância. O interesse potencial nos IFNs não-alfa também está sendo estudado.

#### IFN-alfa ligado à albumina

O IFN-alfa ligado à albumina (Albuferon®, Human Genome Sciences

and Novartis) é uma molécula de IFN-alfa 2b ligada a uma metade albumina humana que apresenta meia-vida prolongada, que permite a administração a intervalos de 2 a 4 semanas. O IFN-alfa ligado à albumina é capaz de induzir uma resposta antiviral em pacientes anteriormente não-responsivos à combinação de IFN peguilado e ribavirina. Os resultados apresentados no 42º Encontro Anual da European Association for the Study of the Liver (EASL) (Associação Européia para o Estudo do Fígado) não mostraram nenhuma diferença significativa nas taxas de resposta virológica sustentada entre os pacientes que receberam IFN-alfa 2a peguilado e ribavirina ou várias doses de IFN-alfa ligado à albumina administrado a cada duas ou quatro semanas com ribavirina.

#### IFN-alfa de consenso

IFN-alfacon-1 (Infergen, Amgen e InterMune-Yamanouchi) é um IFN de “consenso” recombinante (cIFN) sintético, criado pela varredura das seqüências de diversos IFNs-alfa naturais e designando o aminoácido mais freqüentemente observado em cada posição correspondente para a molécula recombinante.<sup>(15)</sup> Não há evidência clara de que o cIFN seja superior aos outros IFNs-alfa quando ambos são administrados em doses equivalentes em termos de resposta virológica sustentada

#### Outros IFNs-alfa em desenvolvimento

Multiferon (Viragen) é um IFN-alfa humano natural de múltiplos subti-

pos, altamente purificado, derivado de leucócitos humanos que já foi aprovado para uso na terapia do VHC em vários países. Medusa® (Flanel Technologies) é um sistema automontado de nanopartículas de poliaminoácidos que pode ser usado como transportador de proteínas para o desenvolvimento de novas drogas protéicas nativas de longa ação. O desenvolvimento clínico de Medusa IFN-alfa 2a e Medusa IFN-beta encontra-se atualmente em fase inicial. Vários tipos de IFNs-alfa administrados por via oral também estão sendo desenvolvidos atualmente. Está sendo estudado se pode ser alcançada uma eficácia similar com a administração subcutânea.

#### IFN não- tipo I

IFN-ômega, a exemplo de IFN-alfa ou beta, é um IFN do tipo 1. Ele compartilha 70% de homologia com o IFN-alfa e liga-se ao mesmo receptor. Uma forma glicosilada, estável de IFN ômega foi desenvolvida (Intarcia) e foi administrada a pacientes com hepatite C crônica em estudos fases I e II. Os resultados de um estudo fase II, apresentados no 42º Encontro Anual da EASL, mostraram taxas de resposta virológica sustentada (RNA VHC abaixo de 50 unidades internacionais (UI)/mL na 12ª semana após a terapia) de 36% no braço de combinação de IFN ômega-ribavirina *versus* 6% em pacientes tratados com IFN ômega isoladamente. O fabricante planeja desenvolver uma bomba de infusão implantável que irá liberar uma quantidade constante de IFN

ômega durante aproximadamente quatro semanas.

Apesar dos resultados *in vitro* que confirmariam um efeito de potencialização do IFN gama sobre o IFN-alfa,<sup>(16)</sup> um estudo de comprovação de conceito de que o IFN gama poderia ser útil no tratamento da hepatite C crônica ainda não foi conduzido.

IFN lambda-1 (interleucina 29 ou IL-29) é um membro de uma nova família de citocinas que têm uma relação distante com a família IL-10 e IFNs do tipo 1. IFN lambda-1 apresenta uma inibição da replicação de VHC dependente da dose e do tempo em vários modelos, independentemente dos receptores de IFN do tipo 1 e 2 e das vias induzidas.<sup>(17)</sup> Uma forma peguillada de IFN lambda será clinicamente avaliada muito em breve.

### ALTERNATIVAS À RIBAVIRINA

São necessárias alternativas à ribavirina que exerçam os mesmos efeitos da ribavirina na infecção em combinação com o IFN peguillado ou outras moléculas de IFN sem suas propriedades hemolíticas. Entretanto, o desafio de descobrir essas moléculas é dificultado pelo fato de os mecanismos antivirais da ribavirina ainda serem pouco conhecidos. Taribavirin (Valeant Pharmaceuticals) é uma versão amidina da ribavirina convertida em ribavirina pelas adenosina desaminases, que se encontram presentes basicamente nos hepatócitos. Portanto, taribavirin é preferencialmente absorvido no fígado, onde serve para a distribuição

de ribavirina para o principal local de replicação do VHC, enquanto não é transportada eficientemente para as hemácias.<sup>(18)</sup> Em dois estudos fase III recentes sobre a combinação de IFN peguillado alfa-2a e 2b, respectivamente, taribavirin em uma dose constante de 600 mg, duas vezes ao dia, não conseguiu alcançar eficácia similar à ribavirina em dose baseada no peso em pacientes com hepatite C crônica de vários genótipos. A incidência de anemia hemolítica, entretanto, foi significativamente mais baixa com taribavirin. Novos estudos com doses mais altas de taribavirin estão planejados.

### TERAPIAS IMUNOLÓGICAS

Vários agentes imunomoduladores não específicos, incluindo timosina alfa-1 (Thymalphasin, SciClone), IL-10 ou histamina (Maxym Pharmaceuticals) foram administrados a pacientes com hepatite C crônica com pouco sucesso.

As vacinas podem induzir respostas de células-T CD4+ e CD8+ ao VHC. Estudos pré-clínicos e estudos iniciais em seres humanos indicam que vacinas terapêuticas usando diferentes formas de proteínas recombinantes de VHC juntamente com vários adjuvantes poderiam aumentar a expressão de respostas imunes celular e humoral em pacientes com hepatite C crônica.<sup>(19)</sup> Entretanto, não há atualmente evidência de que as vacinas terapêuticas isoladamente resultem em alterações nos níveis de RNA VHC. Ainda não foi determinado se as vacinas terapêuticas

poderiam ser úteis em combinação com moléculas antivirais potentes.

### INIBIDORES DO CICLO DE VIDA DO VHC

Cada etapa do ciclo de vida do VHC constitui um alvo potencial para moléculas antivirais específicas ou não-específicas. Muitas drogas estão em estágio de desenvolvimento pré-clínico e várias em desenvolvimento clínico, porém estudos iniciais usando alguns desses inibidores levantaram questões sobre sua tolerabilidade e o desenvolvimento de resistência viral. Diversas terapias especificamente direcionadas também estão sendo testadas no momento em combinação com IFN-alfa peguillado com ou sem ribavirina.

#### Inibidores das primeiras etapas do ciclo de vida do VHC

A inibição da entrada de VHC pode ser baseada no uso de anticorpos específicos que neutralizam partículas infecciosas e impedem sua fixação às moléculas receptoras. Esses incluem imunoglobulinas policlonais contra a hepatite C, que foram administradas com pouco sucesso para prevenir a infecção pelo VHC em receptores de transplante de fígado infectados com o VHC<sup>(20)</sup> e anticorpos monoclonais anti-HCV com propriedades neutralizadoras do VHC de alta afinidade que reduzem a replicação viral em 0,3 a 1,0 log.<sup>(21,22)</sup> Teoricamente, inibidores da entrada de pequenas moléculas podem pertencer a dois grupos de drogas: moléculas

que se fixam especificamente às estruturas de superfície do VHC e neutralizam o vírus, ou moléculas que competem com partículas virais infecciosas ao nível do receptor. Infelizmente, nosso conhecimento sobre os mecanismos de entrada do VHC continuam rudimentares, retardando o desenvolvimento desses inibidores da molécula. A fusão poderia também se tornar um alvo interessante para novas terapias quando seus mecanismos forem mais bem compreendidos.

### **Inibidores da translação de RNA VHC**

Várias estratégias baseadas em ácido nucléico foram testadas, incluindo oligodesoxinucleotídeos antisense, fosforodiamidato morfolino-oligômeros (PMO) ou ribozimas. Todas elas mostraram inibir potencialmente a translação de VHC *in vitro*, porém foram decepcionantes *in vivo*.<sup>(23,24)</sup> A interferência de RNA iniciada através de RNAs de pequena interferência (siRNA) ou de pequenos grampos de RNA (shRNA) é muito específica e pode ser usada como um antiviral contra o VHC. Entretanto, devido ao seu tamanho e composição química, os siRNAs e shRNAs não são atualmente bio-disponíveis por via oral e requerem administração parenteral. Estratégias alternativas visam atualmente ao sítio interno de entrada de ribossomos (IRES) funcional tridimensional complexo com subunidades do ribossomo e proteínas virais e celulares com inibidores de pequenas moléculas.

### **Inibidores do processo pós-translacional de VHC**

Foram projetados potentes inibidores peptidomiméticos altamente seletivos da protease NS3/4A de VHC. VX-950 ou telaprevir (Vertex Pharmaceuticals) e SCH 503034 ou boceprevir (Schering-Plough Corporation) passaram agora para estudos clínicos fase II. Os pacientes que receberam 750 mg de telaprevir isoladamente a cada 8 horas apresentaram uma redução mediana de 4,4 log nos níveis de RNA VHC.<sup>(25)</sup> A droga é bem tolerada durante administração de curta duração. Entretanto, reativações virais ocorrem durante a segunda semana de administração de telaprevir em pacientes com baixa exposição à droga. Elas são devidas à seleção de variantes resistentes a telaprevir. A combinação com IFN-alfa peguilado com ou sem ribavirina poderia teoricamente prevenir, pelo menos em parte, a resistência a telaprevir. Esta hipótese está atualmente sendo estudada em estudos fase II. Boceprevir parece ter propriedades antivirais menos potentes do que telaprevir *in vivo* nas doses usadas até hoje.<sup>(26)</sup> Em combinação, o efeito antiviral de boceprevir parece ser aditivo ao do IFN-alfa 2b peguilado.<sup>(26)</sup> Um estudo clínico fase II está sendo conduzido sobre a combinação de IFN-alfa peguilado e ribavirina, no qual altas doses de boceprevir são administradas a pacientes não tratados anteriormente.

Foram desenvolvidas outras abordagens para inibir a função da serina protease NS3/4A. ACH-806/

GS-9132 (Achillion Pharmaceuticals and Gilead Sciences) inibe a ligação de NS4A à protease NS3, inibindo, portanto, o processamento de poliproteínas por meio da prevenção da formação do complexo protease ativo. ACH-806/GS-9132 apresenta potente atividade *in vitro* contra o genótipo 1 de VHC e a administração de 300 mg, duas vezes ao dia, durante 5 dias, resultou em uma alteração média no nível de RNA VHC em relação ao baseline de -0,9 log.<sup>(27)</sup> O desenvolvimento desta droga foi suspenso devido à nefrotoxicidade.<sup>(27)</sup>

### **Inibidores da replicação de VHC**

Os inibidores da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) pertencem a duas categorias: inibidores nucleosídeos/nucleotídeos, que têm como alvo o sítio catalítico da enzima e os inibidores não-nucleosídeos, que têm como alvo os sítios alostéricos da RdRp. Três inibidores da RdRp foram administrados a pacientes em estudos clínicos, inclusive dois nucleosídeos e um inibidor não-nucleosídeo. Dois pacientes foram retirados do estudo devido à toxicidade. R1626 (Roche Products) induz uma redução no nível de RNA VHC dependente da dose.<sup>(28)</sup> Em doses muito altas, o nível de redução de RNA VHC chega a mais de 3 logs, porém os efeitos colaterais são freqüentes. R1626 em combinação com IFN-alfa peguilado e ribavirina passou recentemente para a fase II de desenvolvimento clínico. Outras drogas entraram na fase I de desenvolvimento clínico.

Foi relatado que a RdRp de VHC liga-se à ciclofilina B, uma peptidil-prolil *cis-trans* isomerase celular que aparentemente regula a replicação de VHC através da modulação da capacidade de ligação da RdRp ao RNA. Inibidores sintéticos, não-imunossupressores da ciclofilina B foram desenvolvidos e estão sendo testados em pacientes com infecção crônica pelo VHC.<sup>(29)</sup> Entretanto, os eventos colaterais foram freqüentes e levaram à suspensão do tratamento em vários casos.<sup>(16)</sup> Outro inibidor da ciclofilina B, NIM 811 (Novartis) está sendo testado atualmente em um estudo fase I.<sup>(30,31)</sup>

### Inibidores da montagem e liberação do vírus

Foi sugerido que os imunoquímicos podem cruzar as membranas celulares e se concentrar no retículo endoplasmático, onde podem inibir competitivamente a glicosilação das proteínas envelope e interferir na montagem viral.<sup>(32)</sup> MX-3253 ou celgosir (Migenix) apresenta um modesto efeito antiviral no VHC em monoterapia. É atualmente administrado em combinação com IFN-alfa peguillado e ribavirina em um estudo clínico fase II.

### Dúvidas e Preocupações com Novas Terapias

Entre os muitos novos caminhos que estão sendo explorados, as drogas antivirais que inibem especificamente uma etapa do ciclo de vida do VHC, administradas por via oral, se tornaram o centro das atenções. Entretanto, embora tenham sido pu-

blicados resultados encorajadores, foram levantadas questões sérias sobre a potência antiviral dessas drogas, sua tolerabilidade e o problema crucial da resistência viral.

### POTÊNCIA ANTIVIRAL

Os antivirais geralmente entram em desenvolvimento assim que mostram algum grau de eficácia antiviral em um dos modelos *in vitro* existentes. Entretanto, a atividade antiviral *in vitro* nem sempre se traduz em eficácia antiviral *in vivo*. Há vários exemplos de drogas que se mostraram altamente potentes *in vitro*, mas falharam quando foram administradas aos pacientes. Infelizmente, estudos com resultados “negativos” são raramente publicados, embora pudéssemos aprender muito com eles. Há várias razões possíveis para essas discrepâncias *in vitro/in vivo*, incluindo o uso de modelos pré-clínicos pouco relevantes, interpretações erradas de dados pré-clínicos, farmacocinética fraca, distribuição inadequada de uma droga potencialmente potente para o seu sítio-alvo ou o fato do alvo não ser fisicamente acessível em células infectadas *in vivo*.

### TOLERABILIDADE

Inibidores virais de pequenas moléculas estão sendo intensivamente analisados quanto à sua toxicidade potencial. O desenvolvimento clínico de BILN 2061 (Boehringer-Ingelheim, Ingelheim, Alemanha), um potente inibidor da serina protease NS3

de VHC e a primeira droga deste tipo a ser administrada a pacientes infectados, foi suspenso devido à toxicidade miocárdica em animais.<sup>(33,34)</sup> O desenvolvimento de um grande número de drogas candidatas potencialmente ativas contra o VHC foi interrompido antes de serem administradas a pacientes, devido às questões levantadas por estudos de toxicidade pré-clínicos *in vitro* e em modelos animais. O desenvolvimento clínico de várias drogas foi interrompido devido ao seu perfil de efeitos colaterais, incluindo valopicitabina (efeitos colaterais digestivos), VHC-796 (elevações na ALT) e ACH-806 (nefrotoxicidade). Outras drogas ainda estão em desenvolvimento apesar da ocorrência de eventos colaterais sérios. R1626 mostrou induzir uma redução dependente da dose nas contagens de células sanguíneas e nos níveis de hemoglobina após duas semanas de administração em altas doses<sup>(29)</sup> e o resultado desses efeitos é desconhecido em caso de terapia prolongada ou se for usada ribavirina em combinação. A segurança aparente, durante a administração de curta duração, não garante que nenhum efeito adverso sério irá ocorrer quando a droga for administrada durante várias semanas ou meses. Reesink et al. não observaram eventos adversos sérios durante 14 dias da administração de telaprevir.<sup>(25)</sup> Entretanto, um recente comunicado comercial à imprensa da Vertex Pharmaceuticals (13 de dezembro de 2006) declara que no estudo PROVE 1, um estudo clínico

fase 2b de 12 semanas de duração envolvendo a combinação tripla de IFN-alfa peguilado, ribavirina e telaprevir em pacientes não tratados anteriormente, 3% dos pacientes descontinuaram telaprevir devido a erupção cutânea (erupção cutânea foi a causa mais comum para a descontinuação do tratamento). Interações droga-droga podem também representar um problema quando os inibidores do VHC são usados em combinação com IFN peguilado com ou sem ribavirina. Além disso, embora possa ser esperada sinergia ou eficácia suplementar, pode também ocorrer antagonismo. Novamente, estudos *in vitro* podem fornecer indícios sobre os prováveis efeitos adversos, mas não podem substituir os estudos *in vivo*.

## RESISTÊNCIA

Um achado surpreendente foi a frequência e o surgimento precoce de resistência em todas as classes de drogas anti-HCV. Esses resultados sugerem que variantes resistentes são preexistentes, adequadas e prontas para serem selecionadas por qualquer inibidor específico do VHC. Esses achados desqualificam a monoterapia com o inibidor do VHC e levantam questões éticas importantes sobre se pacientes não tratados anteriormente ou não-responsivos devem agora ser incluídos nos estudos envolvendo essas drogas em monoterapia, uma vez que há o risco de serem desqualificados de estudos e terapias futuros com combinações de drogas.

## CONCLUSÃO

Está claro no momento que inibidores específicos do VHC não devem ser usados isoladamente. A terapia de combinação com drogas antivirais orais irá requerer que os portfólios da companhia contenham mais de uma dessas drogas. E estudos pré-clínicos adequados de interação droga-droga deverão ser realizados antes que os estudos clínicos sejam iniciados. Isso pode levar vários anos. Nesse meio-tempo, são necessárias novas estratégias para melhorar os resultados da atual terapia contra o VHC. A abordagem “conservadora” voltada à otimização da terapia com interferon peguilado-ribavirina não deve ser negligenciada. Resultados preliminares mostraram que o aumento da dose e/ou do número de injeções de IFN peguilado aumenta a taxa de resposta e isto está sendo avaliado nos estudos em andamento. Da mesma forma, o aumento da dose de ribavirina mostrou melhorar significativamente a taxa de cura e os efeitos adversos da ribavirina podem agora ser parcialmente controlados com o uso de eritropoietina. Outros estudos estão abordando a melhor maneira de adequar a duração do tratamento à resposta virológica precoce (ou seja, o RNA VHC declina na semana 4 ou mesmo na semana 2). Outra opção é aumentar a eficácia de IFN peguilado-ribavirina por meio do acréscimo de drogas antivirais com efeito antiviral aditivo ou sinérgico. Essas combinações têm a vantagem de, teoricamente, prevenir

o início da resistência ao inibidor, através do efeito antiviral de IFN-alfa. Na verdade, isso pode acontecer em pacientes com boa resposta ao IFN, embora não esteja claro se a inibição de IFN será suficiente para evitar o surgimento de resistência. Além disso, pacientes com pouca ou nenhuma resposta ao IFN irão efetivamente receber monoterapia com o inibidor. Os dados preliminares são encorajadores e os estudos em andamento mostrarão o nível de tolerabilidade de combinações duplas e triplas e se as respostas persistem.

## REFERÊNCIAS

1. Tellinghusein TL, Evans MJ, Hahn T et al. Studying hepatitis C virus: making the best of a bad virus. *Journal of Virology* 2007;81(17):8853-67.
2. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature* 2005;436(18):933-7.
3. Wohnsland A, Hofmann WP, Sarrazin C. Viral determinants of resistance to treatment in patients with hepatitis C. *Clinical Microbiology Reviews* 2007;20(1):23-38.
4. Pawlotsky J-M. Mechanisms of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C. *Antiviral Research* 2003;59:1-11.
5. Marcellin P et al. Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the ‘accordion’ regimen? *J Hepatology* 2007 (in press).
6. Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *Journal of General Virology* 2000;81:2341-64.
7. Pawlotsky J-M, Chevaliez S, McHutchinson JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology* 2007;132:1979-98.
8. McHutchinson JG et al. EASL 2007 Late Breaker 786.
9. Harrison SA. Small molecule and novel treatments for chronic hepatitis C virus infection. *American Journal of Gastroenterology* 2007;102:1-7.
10. McHutchinson JG, Bartenschlager R, Patel K, Pawlotsky J-M. The face of future hepatitis C antiviral drug development: re-

- cent biological and virologic advances and their translation to drug development and clinical practice. *Journal of Hepatology* 2006;44:411-21.
11. Walters L, Nelson M. New therapeutic options for hepatitis C. *Current Opinion on Infectious Diseases* 2006;19:615-22.
  12. Marcellin P, Horsmans Y, Nevens F et al. Phase 2 study of the combination of merimepodib with peginterferon- $\alpha$ 2b, and ribavirin in nonresponders to previous therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2007 (in press).
  13. Kempf DJ, Chen H-J, Yeung JT et al. Pharmacokinetic boosting of VX-950, an inhibitor of HCV protease, by co-dosing with ritonavir. *Journal of Hepatology* 2006;44(2):S4.
  14. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consensus State Sci Statements* 2002;19:1-46.
  15. Keeffe EB, Hollinger FB. Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. *Consensus Interferon Study Group. Hepatology* 1997;26:101S-7S.
  16. Larkin J, Jin L, Farmen M et al. Synergistic antiviral activity of human interferon combinations in the hepatitis C virus replicon system. *J Interferon Cytokine Res* 2003;23:247-57.
  17. Marcello T, Grakoui A, Barba-Spaeth G et al. Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. *Gastroenterology* 2006;131:1887-98.
  18. Wu JZ, Lin CC, Hong Z. Ribavirin, viramidine and adenosinedeaminase-catalysed drug activation: implication for nucleoside prodrug design. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:543-6.
  19. Leroux-Roels G, Batens AH, Desombere I et al. Immunogenicity and tolerability of intradermal administration of an HCV E1-based vaccine candidate in healthy volunteers and patients with resolved or ongoing chronic HCV infection. *Hum Vaccin* 2005;1:61-5.
  20. Davis GL, Nelson DR, Terrault N et al. A randomized, open label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin (Civacir) in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2005;11:941-9.
  21. Schiano TD, Charlton M, Younossi Z et al. Monoclonal antibody HCV-AbXTL68 in patients undergoing liver transplantation for HCV: results of a phase 2 randomized study. *Liver Transpl* 2006;12:1381-9.
  22. Galun E, Terrault NA, Eren R et al. Clinical evaluation (Phase I) of a human monoclonal antibody against hepatitis C virus: safety and antiviral activity. *J Hepatol* 2007;46:37-44.
  23. McHutchison JG, Patel K, Pockros P et al. A phase I trial of an antisense inhibitor of hepatitis C virus (ISIS 14803), administered to chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2006;44:88-96.
  24. Soler M, McHutchison JG, Kwok TJ et al. Virological effects of ISIS 14803, an antisense oligonucleotide inhibitor of hepatitis C virus (HCV) internal ribosome entry site (IRES), on HCV IRES in chronic hepatitis C patients and examination of the potential role of primary and secondary HCV resistance in the outcome of treatment. *Antivir Ther* 2004;9:953-68.
  25. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006;131:997-1002.
  26. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon  $\alpha$ -2b for genotype 1 non-responders. *Gastroenterology* 2007; in press.
  27. Pottage JC, Lawitz E, Mazur D et al. Short-term antiviral activity and safety of ACH-806 (GS-9132), an NS4A antagonist, in HCV genotype 1 infected individuals. *J Hepatol* 2007; (in press).
  28. Roberts S, Cooksley G, Dore G et al. Results of a phase 1b, multiple dose study of R1626, a novel nucleoside analogue targeting HCV polymerase in chronic HCV genotype 1 patients. *Hepatology* 2006;44 (suppl. 1):692A.
  29. Flisiak R, Orban A, Kierkus J et al. The cyclophilin inhibitor DEBIO-025 has a potent dual anti-HIV and anti-HCV activity in treatment-naïve HIV/HCV co-infected subjects. *Hepatology* 2006;44 (suppl. 1):609A.
  30. Ma S, Boerner JE, Tiong Yip C et al. NIM811, a cyclophilin inhibitor, exhibits potent in vitro activity against hepatitis C virus alone or in combination with alpha interferon. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2976-82.
  31. Goto K, Watashi K, Murata T et al. Evaluation of the antihepatitis C virus effects of cyclophilin inhibitors, cyclosporin A, and NIM811. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343:879-84.
  32. Durantel D, Carrouee-Durantel S, Branza-Nichita N et al. Effects of interferon, ribavirin, and iminosugar derivatives on cells persistently infected with noncytotoxic bovine viral diarrhoea virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:497-504.
  33. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004;127:1347-55.
  34. Reiser M, Hinrichsen H, Benhamou Y et al. Antiviral efficacy of NS3-serine protease inhibitor BILN-2061 in patients with chronic genotype 2 and 3 hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:832-5.





# Trate a Hepatite C com o peso destas evidências.



Atividade antiviral superior à alfapecinterferona 2a.<sup>(1,2)</sup>

Rápida redução da carga viral, superior à alfapecinterferona 2a.<sup>(2)</sup>

Dose individualizada por peso, aumentando a chance de cura.<sup>(3)</sup>

Eficácia independente do peso do paciente.<sup>(4)</sup>

Altamente previsível para RVS.<sup>(5,6)</sup>

## PegIntron<sup>®</sup>

alfapecinterferona 2b

### Eficácia para vencer a Hepatite C.<sup>(1-6)</sup>

**Apresentações**  
80mcg/100mcg /120mcg

**Posologia**  
1,5mcg/kg/semana

PEGINTRON<sup>®</sup> (alfapecinterferona 2b). INDICAÇÕES: Tratamento da hepatite C crônica e da hepatite B crônica. Considera-se como tratamento ideal para a Hepatite C Crônica a administração da combinação de alfapecinterferona 2b com ribavirina. Essa combinação é indicada para pacientes sem tratamento prévio, recidivantes e não-respondedores, com hepatite C crônica que tenham transaminases elevadas sem descompensação hepática e que sejam positivos para HCV-RNA sérico ou anti-HCV e pacientes com hepatite C crônica que estejam co-infectados com HIV clinicamente estável. Os pacientes devem ter 18 anos de idade, ou mais, e apresentar hepatopatia compensada. CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer interferona ou excipientes; gravidez; homens cujas parceiras estejam grávidas; hepatite auto-imune ou histórico de doença auto-imune; hepatopatia descompensada; em combinação com a ribavirina, pacientes com depuração de creatinina < 50 ml/min. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS: Atenção diabéticos: contêm açúcar. Pacientes com histórico ou com condições psiquiátricas graves: gerenciamento terapêutico ou descontinuação da terapia. Sistema Cardiovascular: recomenda-se que pacientes com anormalidades cardíacas preexistentes sejam submetidos a eletrocardiogramas antes e durante o tratamento. Hipersensibilidade aguda: deve-se descontinuar o tratamento e introduzir imediatamente a terapia clinicamente indicada. Função hepática: descontinuar o tratamento no caso de descompensação hepática. Fígado/rins: Rejeição de transplante: Dados preliminares indicam que a terapia com alfapecinterferona pode estar associada ao aumento da taxa de rejeição no transplante de rins. Febre: outras causas de febre persistente precisam ser excluídas. Hidratação: manter hidratação adequada. Alterações pulmonares: se houver evidência de comprometimento da função pulmonar, o paciente deverá ser monitorizado cuidadosamente. Doenças auto-imunes: podem ocorrer mais frequentemente em pacientes com predisposição. Alterações oculares: Qualquer paciente que se queixe de sintomas oculares deve ser submetido a um exame oftalmológico imediato e completo. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento com PEGINTRON em pacientes que desenvolverem novos distúrbios oftalmológicos ou agravamento destes. Alterações tireoidianas: Deve-se determinar os níveis de TSH e avaliar. Distúrbios dentais e periodontais: Os pacientes devem escovar cuidadosamente seus dentes duas vezes por dia e fazer exames dentais regularmente. Distúrbios metabólicos: monitorizar os níveis lipídicos. Co-infecção por HCV e HIV: deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com baixa contagem de CD4. Outras: o uso de PEGINTRON em pacientes com psoríase ou sarcoidose é recomendado apenas se o benefício justificar o risco. Exames laboratoriais: são recomendados para todos os pacientes antes do tratamento com PEGINTRON. Também devem ser feitos na 2a e 4a semanas da terapia e, periodicamente durante o tratamento, de maneira clinicamente apropriada. Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: Os pacientes devem ser orientados a evitarem dirigir ou operar máquinas. Gravidez e lactação: Monoterapia: seu uso não é recomendado durante a gravidez. Terapia combinada: A ribavirina não deve ser utilizada por mulheres grávidas com risco significativo de teratogênese no feto. Deve-se tomar extremo cuidado para se evitar gravidez de parceiras de pacientes do sexo masculino em tratamento com ribavirina. Lactação: o aleitamento materno deverá ser descontinuado antes do início do tratamento. Uso em caso de insuficiência renal: Pacientes com insuficiência renal crônica ou com depuração de creatinina < 50 ml/min não deverão ser tratados com PEGINTRON. Uso em caso de insuficiência hepática: PEGINTRON não deve ser usado por pacientes com insuficiência hepática. Uso em pacientes idosos (com 65 anos de idade ou mais): determinar a função renal antes da administração de PEGINTRON. Uso em pacientes abaixo dos 18 anos de idade: PEGINTRON não é recomendado para uso em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Deve-se ter cautela na administração de alfapecinterferona 2b com medicamentos metabolizados pelo CYP2C8/9 e CYP2D6, especialmente aqueles com índice terapêutico estreito. Pacientes co-infectados com o HIV e que estejam recebendo HAART (terapia antiretroviral altamente ativa) podem ter um risco maior de desenvolverem acidose láctica. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: Monoterapia com PEGINTRON: A maioria dos efeitos indesejáveis foi de intensidade leve a moderada e não limitou o tratamento. Em grande parte dos pacientes foram relatadas cefaléia e mialgia. Os efeitos adversos relatados mais frequentemente foram a inflamação/dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre, depressão, artralgia, náuseas, alopecia, dor musculoesquelética, irritabilidade, sintomas do tipo gripe: insônia, diarreia, dor abdominal, astenia, faringite, perda de peso, anorexia, ansiedade, dificuldade de concentração, tontura e reação no local da injeção. Eventos psiquiátricos graves foram incomuns nos estudos clínicos. Ocorreram granulocitopenia em 4% e 7%, e trombocitopenia em 1% e 3%, respectivamente, dos pacientes que estavam recebendo 0,5 ou 1,0 mcg/kg de PEGINTRON. Terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina: Além das reações adversas observadas na monoterapia com PEGINTRON, as reações adversas a seguir foram relatadas com a terapia combinada de PEGINTRON mais ribavirina. Efeitos adversos relatados entre 5 e 10%: taquicardia, rinite e perda do paladar. POSOLOGIA: Hepatite B Crônica: é administrado por via subcutânea a uma dose de 1,0 a 1,5 mcg/kg uma vez por semana, por pelo menos 24 semanas, até um máximo de 52 semanas. Hepatite C Crônica: A monoterapia com PEGINTRON é administrada por via subcutânea a uma dose de 0,5 ou 1,0 mcg/kg, uma vez por semana, durante pelo menos 6 meses. PEGINTRON em combinação com ribavirina a 1,5 mcg/kg/semana por via subcutânea. Veja roteiro de modificação de dose na bula completa do produto. Não utilizar em caso de insuficiência hepática. Em pacientes idosos: avaliar a função renal. Não recomendado para pacientes com menos de 18 anos de idade. MS 1.6614.0001. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO. AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO MATERIAL DESTINADO A PROFISSIONAIS HABILITADOS A PRESCREVER E DISPENSAR MEDICAMENTOS. Recorra à bula do produto para maiores informações. (MB-pegintrons) Referências Bibliográficas: 1. Almasio PL (for the HCV Meta-Analysis Working Group). Efficacy of PEG-IFN alfa-2b vs. PEG-IFN alfa-2a + ribavirin regimens in treatment-naïve chronic HCV patients: A cumulative meta-analysis of retrospective data from 6 clinic sites. Hepatology 2005;42(suppl. 1):671A (Abstr. 1205). 2. Silva M et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). Journal of Hepatology 45 (2006) 204-213. 3. Abadi, et al. Pegetron prospective optimal weight-based dosing response program (POWER): Preliminary results. Hepatology. 2005; 42 (4 Suppl 1): 693A. 4. Cesario K, et al. Impact of obesity on degree of liver disease and response to therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2005; 42(2): 201-202. 5. Zeuzem S, Butti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. Journal of Hepatology. 2006;44:97-103. 6. Mangia A, Santoro R, Minerva N et al. Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. N Engl J Med. 2005;352:2609-17.