



ESPECIAL HEPATITES

VHB E VHC E A CO-INFECÇÃO HIV-VHC

As hepatites virais crônicas são hoje importante problema de saúde pública em todo o mundo. E a co-infecção HIV-VHC é responsável pelo maior número de internações de pacientes HIV-positivos.

A convite de **tratamento Hoje**, os infectologistas Antonio Alci Barone (Departamento de Moléstias Infecciosas da FMUSP), Fernando Lopes Gonçalves Jr. (Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Unicamp) e Roberto Focaccia (coordenador do Grupo de Hepatites Virais do Instituto de Infectologia Emílio Ribas) prepararam este número especial.

O infectologista Antonio Carlos de Castro Toledo Jr., professor do curso de Medicina da Unifenas, é o editor convidado.

PÁGS. 1 a 4

HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ATUAL

No Brasil, estimam-se cerca de 2 milhões de portadores da hepatite B e 3 milhões da hepatite C, a grande maioria assintomática ou oligossintomática.

Epidemiologicamente, os vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) possuem semelhanças: são transmitidos por via parenteral, transcutânea e transmucosa. Mas também uma diferença: a hepatite B é considerada doença sexualmente transmissível; já a transmissão sexual da C é bem menos freqüente, embora ocorra.

O diagnóstico precoce de ambas as infecções é fundamental. Individualmente, permite acompanhamento e tratamento mais adequados. Do ponto de vista de saúde pública, melhora a perspectiva de controle da epidemia. Portanto, testes para detecção devem ser oferecidos às pessoas com práticas de risco para as duas infecções, ou seja, para quem: usa drogas intravenosas, faz sexo inseguro (sem preservativo), usa tatuagem ou *piercing*. Especificamente para quem utiliza cocaína inalada ou tem história de transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993, está indicado o teste para o VHC.

HEPATITE B, 10% CRONIFICAM; METADE DESENVOLVE CIRROSE OU HEPATOCARCINOMA

O vírus da hepatite B pertence à família *Hepadnaviridae*, cujo genoma é constituído de dupla hélice incompleta de DNA, com cerca de 3.200 nucleotídeos. Além do vírion completo do VHB, circulam no sangue dos infectados outras partículas, entre as quais duas proteínas do antígeno de superfície (AgHBs), não infectantes. Cerca de 10% das infecções evoluem para forma crônica; metade desenvolve hepatocarcinoma ou cirrose em 20 a 30 anos.

O diagnóstico laboratorial da hepatite B é feito principalmente por meio dos seguintes marcadores séricos:

- Antígeno de superfície, ou AgHBs.
- Antígeno da estrutura central, o *core*, ou AgHBc.
- Antígeno "e" – ou AgHBe – e seus respectivos anticorpos: anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe.

A presença do AgHBs representa infecção aguda ou crônica, diferenciadas pelo anti-HBc IgM, existente apenas na fase aguda. O AgHBe é marcador de replicação viral e infectividade. O anti-HBs significa imunidade, natural ou induzida por vacina. Pode-se determinar ainda a presença do VHB-DNA por meio da PCR (reação em cadeia da polimerase). Na clínica, aplica-se apenas o teste quantitativo; o qualitativo está restrito à pesquisa (ver tabela *Diagnóstico laboratorial*).

Interferon-alfa ou lamivudina, os esquemas disponíveis

O objetivo do tratamento da hepatite crônica pelo VHB é paralisar a replicação do vírus, já que ele se integra ao DNA do hospedeiro e dificilmente é erradicado pela medicação. São candidatos a tratamento os pacientes nestas situações:

- AgHBs positivo por mais de seis meses.
- AgHBe positivo ou VHB-DNA acima de 100.000 cópias/ml.
- Transaminase glutâmico-pirúvica (ALT ou TGP) igual ou duas vezes acima do limite de referência (ver quadro *Estadiamento da infecção*).
- Biópsia hepática com atividade inflamatória de moderada a intensa ($\geq A2$) e/ou fibrose de moderada a intensa ($\geq F2$).
- Ausência de contra-indicação ao tratamento.

Importante: pacientes com AgHBe negativo, ALT persistentemente elevada e outras causas de doença hepática descartadas devem realizar o VHB-DNA. Caso o exame seja positivo (> 100.000 partículas/ml), possivelmente é uma infecção pela cepa mutante *pré-core*, que não produz a proteína “e”.

Interferon-alfa convencional e lamivudina são as drogas utilizadas; a primeira por via subcutânea, e a segunda, oral (ver tabela *Esquemas terapêuticos*). O esquema mais cômodo e que apresenta menos efeitos colaterais é o com lamivudina, mas não é indicado a todos os pacientes. Destina-se principalmente aos cirróticos e aos pacientes em fase de pré ou pós-transplante de fígado, que não podem receber interferon. A eficácia é alta durante o uso, porém são freqüentes as reativações após a interrupção da droga. Mutações no genoma do VHB (YMDD) induzida pela lamivudina tem sido descrita, conferindo resistência do vírus à droga.

Atualmente, a eficácia global do interferon convencional e da lamivudina está ao redor de 15% a 20% dos casos tratados. Leia-se: negatificação do AgHBs e/ou conversão do AgHBe positivo em anti-HBe positivo.

Drogas a caminho? O adefovir é uma. Ainda sem registro no Brasil, é uma alternativa à lamivudina, porém mais nefrotóxica. E estão em avaliação em ensaios clínicos famciclovir e entecavir, entre outras. Parece, contudo, que a perspectiva mais alentadora é a combinação de drogas, e

respostas definitivas estão por vir.

Já a prevenção do VHB por meio da imunização está disponível, é altamente eficaz e praticamente desprovida de efeitos colaterais importantes. A vacinação universal contra o VHB é a grande esperança de controle dessa grave infecção

a médio prazo em todo o mundo. Além disso, a imunoglobulina contra o VHB (HBIG) em associação à vacina oferece oportunidade de prevenção eficiente em situações especiais – transmissão vertical, pós-exposição e pós-transplante de fígado.

HEPATITE C, 85% DAS INFECÇÕES EVOLUEM PARA A CRONICIDADE

O VHC é um RNA-vírus pertencente à família *Flaviviridae*. Já foram identificados os genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6, provavelmente de patogenicidade semelhante. No Brasil prevalecem os genótipos 1, 2 e 3. Há maior resistência ao tratamento do genótipo 1.

A erradicação total do vírus (espontânea ou por tratamento medicamentoso) não parece ocorrer, podendo haver recidiva da infecção. Cerca de 85% das infecções

evoluem para a cronicidade, podendo causar cirrose hepática em cerca de 25% dos pacientes. Em pacientes monoinfectados, a evolução da doença pode ser bastante lenta – de 20 a 30 anos para o desenvolvimento de cirrose. O hepatocarcinoma ocorre quase sempre em pacientes com cirrose, com incidência em torno de 1% a 4% ao ano.

O exame inicial para diagnóstico é o anti-VHC. Isoladamente, teste positivo

ESTADIAMENTO DA INFECÇÃO

As aminotransferases, principalmente a ALT, ou TGP, são utilizadas como marcadores de agressão ao fígado. Apesar de não serem extremamente fidedignas (parte dos pacientes apresenta lesão hepática grave com aminotransferases normais), não há outro marcador que as substitua. Na hepatite crônica B ou C, a ALT deve ser realizada semestralmente no acompanhamento de pacientes assintomáticos. Caso esteja alterada, deve-se realizar a biópsia hepática para avaliação do grau de lesão histológica. Considera-se ALT alterada quando há elevação em, pelo menos, duas medidas distintas, com 30 dias de diferença, nos últimos seis meses. Na hepatite B, o valor de referência é duas vezes o limite superior da normalidade; para hepatite C, é uma vez e meia.

A biópsia hepática é essencial para estadiar a hepatite crônica e definir a necessidade de tratamento. A biópsia por agulha, guiada ou não por ultra-som, é a mais indicada, permite a retirada de fragmentos de áreas distantes da cápsula de Glisson. Deve-se evitar a biópsia videolaparoscópica. Uma vez confirmadas a hepatite crônica e as alterações das aminotransferases, deve-se realizar a punção hepática. O estudo histológico do fragmento hepático permite: confirmar o diagnóstico clínico; avaliar a extensão da atividade necro-inflamatória e da fibrose, oferecendo indicadores de progressão e determinando a urgência terapêutica; excluir a possibilidade de doenças ou alterações concomitantes que possam interferir na resposta terapêutica ou no prognóstico; e oferecer referencial morfológico para a avaliação da resposta terapêutica.

Ainda não existe exame que substitua a biópsia hepática. Caso as alterações histológicas observadas não preencham os critérios de tratamento, a biópsia deve ser repetida a cada três ou cinco anos. Em caso de co-infecção com o HIV, o exame deve ser feito a cada um ou dois anos.

significa apenas que o paciente foi infectado. A única maneira de saber se a infecção é passada (cura espontânea) ou atual (aguda ou crônica) é realizando o PCR qualitativo para o VHC. Confirmada a cronicidade, é fundamental a biópsia hepática e a genotipagem. A biópsia define o tamanho e a extensão da lesão, o prognóstico, a indicação de tratamento (somente se houver fibrose hepática). As lesões mínimas não devem ser tratadas porque podem piorar. A genotipagem é necessária para identificar o tipo viral responsável pela infecção e definir a duração do tratamento. Ela não tem valor prognóstico em relação à evolução da doença. Logo, pode ser postergada, caso o paciente não tenha indicação de tratamento. A carga viral do VHC também não tem valor prognóstico quanto à evolução da doença, apenas quanto à eficácia do tratamento. Está indicada para o acompanhamento do tratamento.

Indicação, controle e dose, sempre individualizados

O tratamento disponível contra a infecção crônica pelo VHC é inespecífico e visa a interromper a evolução das lesões, eventualmente a redução. Ele é custoso, de difícil adesão e de eficácia limitada – beira os 60%, em média. São candidatos os pacientes nas seguintes condições:

- Anti-VHC positivo + VHC-RNA positivo.
- Biópsia hepática com atividade inflamatória de moderada a intensa (\geq A1) e/ou fibrose moderada a intensa (\geq F2).
- Ausência de contra-indicações ao tratamento: gravidez; importantes intercorrências cardíacas, renais, metabólicas (diabetes de difícil controle); e cirrose complicada com hipertensão portal descompensada, quando então há indicação de transplante hepático.

São preditivos de boa resposta terapêutica estes parâmetros: genótipo não-1; idade de 18 a 45 anos; ausência de intercorrências clínicas, cirrose, diabetes ou obesidade; carga

viral e ferritina tecidual baixas; testes de hepatite A e B negativos; resposta bioquímica e virológica precoce ao tratamento. O tratamento pode ser considerado para os pacientes com 18 a 65 anos, assim como para os com cirrose clinicamente compensada. Porém, é preciso muita cautela em portadores de hipertensão arterial grave, diabetes, depressão mental prévia, doença auto-imune intercorrente ou que se exacerbe após o início da terapia.

Portanto, a indicação, o controle e os esquemas posológicos devem ser sempre individualizados. Atente ao seguinte:

Drogas – É obrigatório associar o interferon-alfa peguilado ou convencional à ribavirina. Especialmente nos pacientes portadores do genótipo 1, o recomendável é o interferon peguilado. Nos com genótipo 2 ou 3, o interferon convencional (ver tabela *Esquemas terapêuticos*).

Eficácia – VHC-PCR negativo seis meses após o final do tratamento é indicativo de resposta virológica sustentada. Especificamente nos pacientes em uso do interferon peguilado, a negatificação ou redução de 2 logs na carga viral na 12ª semana de tratamento ganha grande valor preditivo. Entretanto,

mesmo na ausência de resposta virológica, alguns apresentam estabilização ou redução da lesão histológica. Parece que quem tem resposta positiva não evolui para hepatocarcinoma. Nos casos de recidiva, pacientes podem se beneficiar do retratamento em percentuais variáveis.

Efeitos colaterais – A ribavirina causa anemia hemolítica, reduzindo significativamente a taxa de hemoglobina (até 3,5 g/dl é tolerável). Em alguns casos, é necessário introduzir a eritropoietina para sustentar a medicação. A ribavirina é teratogênica. Já o interferon, convencional ou peguilado, geralmente causa estado gripal no dia da aplicação, a qualidade de vida piora muito e alguns pacientes não conseguem tolerar o tratamento. Efeitos mais graves podem ocorrer, entre os quais: hipertensão arterial incontrolável, depressão profunda, leucopenia (filgrastima pode ser usada), convulsão, exacerbação de fenômenos ou doença auto-imune, diabetes, piora das funções hepáticas. **Importante:** todos os pacientes em tratamento devem se submeter mensalmente a rigoroso controle clínico-laboratorial.

HIV-VHC, ALTA TAXA DE CO-INFEÇÃO OBRIGA A TESTAR TODOS OS PACIENTES

A infecção VHC é frequente em pacientes infectados pelo HIV. Estudos na Europa e nos Estados Unidos mostraram que 75% dos usuários de drogas intravenosas (UDIV) positivos para HIV o eram também para VHC. E que de 5% a 10% dos homossexuais positivos para HIV tinham o VHC. Especificamente na região de Campinas (SP), 100% dos UDIV com aids são positivos para VHC.

É obrigatória, portanto, a pesquisa do anti-VHC em todos os HIV-positivos. Confirmada a infecção, indica-se a biópsia hepática antes de se iniciar o tratamento, porque: 1. Fornece dados confiáveis sobre a extensão da doença, permitindo estadiá-

la corretamente e traçar o prognóstico do paciente; 2. Revela informações sobre o grau de esteatose e a presença de esteato-hepatite; 3. Permite avaliar a ocorrência de hepatotoxicidade da terapia anti-retroviral potente (TARV); 4. Torna possível o diagnóstico de outras doenças incidentes no HIV-positivo, como tuberculose, linfomas e doenças fúngicas.

São várias as justificativas para tratar a VHC em soropositivos para HIV:

- Muitos apresentam níveis plasmáticos do VHC-RNA elevados, maiores taxas de progressão da fibrose e evolução mais acelerada para a cirrose hepática. Aumentam, assim, a morbidade e a

mortalidade pelo VHC.

- É também maior a transmissibilidade do VHC, inclusive pela gestante co-infectada. A imunodeficiência aumentaria a concentração de VHC no plasma, facilitando sua transmissão sexual. Normalmente, a transmissão sexual é baixa – responde por apenas 5% dos casos de hepatite C.

- O VHC, por sua vez, aumentaria o risco de progressão para aids e óbitos.
- O VHC também dificultaria a reconstituição imunológica em pacientes que recebem TARV e aumentaria o risco de hepatotoxicidade por esses medicamentos. A hepatotoxicidade ocorre em 6% a 9% dos pacientes co-infectados que recebem TARV e em 9% a 18% daqueles que usam inibidores da protease.

Consequência: nos Estados Unidos e na Europa tem aumentado o número de internações por insuficiência hepática grave em pacientes HIV-positivos, embora tenha diminuído o número de internações decorrentes de infecções oportunistas. A insuficiência hepática é a principal causa de morte, atingindo de 10% a 15% dos pacientes co-infectados.

Quase todos os co-infectados podem ser tratados do VHC

À exceção de gravidez, intercorrências cardíacas ou renais importantes e cirrose descompensada, os demais indivíduos co-infectados podem ser tratados da hepatite C. O tratamento está indicado nestas situações:

- CD4 acima de 200 células/mm³, ALT elevada e infecção pelo HIV estável, em uso ou não da TARV.
- CD4 acima de 500 células/mm³, independentemente da carga viral.
- CD4 maior que 200 células/mm³, com carga viral baixa (geralmente inferior a 10.000 cópias/ml) e doença (HIV/aids) estável por, pelo menos, seis meses.

O sucesso do tratamento está relacionado diretamente à contagem de linfócitos CD4. Por isso, sempre que possível, priorize o

tratamento da infecção pelo HIV, deixando para iniciar o da hepatite C quando o paciente estiver clinicamente estável e com bom estado imunológico.

Outros cuidados fundamentais:

1. Como a terapia geralmente combina interferon-alfa-2a ou alfa-2b com ribavirina, para iniciá-la, a hemoglobina deve ser superior a 11 g/dl, os neutrófilos acima de 1.500/mm³ e as plaquetas maiores que 60.000/mm³;
2. Alertar toda mulher a evitar a gravidez durante o uso da medicação e até seis meses após a sua suspensão, devido aos efeitos teratogênicos da ribavirina.

Quanto à duração do tratamento, em geral se recomenda tratar por 12 meses os pacientes infectados pelos genótipos 1, 4, 5 ou 6 e por seis meses os portadores dos genótipos 2 ou 3. Alguns grupos têm proposto

tratar também por 12 meses quem tem os genótipos 2 ou 3, principalmente nos casos de fibrose avançada ou cirrose hepática.

Tal como nos imunocompetentes, o co-infectado que negativar o VHC-RNA ou apresentar queda da carga viral do VHC acima de 2 logs na 12^a semana de tratamento terá maior probabilidade (56%) de permanecer negativo seis meses após o fim do tratamento. No entanto, mesmo utilizando interferon peguilado, a queda da carga viral do co-infectado é mais lenta do que nos mono-infectados pelo VHC. A resposta virológica sustentada nos co-infectados varia de 25% a 35%, bem inferior à constatada nos imunocompetentes. Para se obter bons resultados, é fundamental a estreita monitorização dos parâmetros hematológicos, bioquímicos e virológicos durante o tratamento.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL		
Fase clínica	Hepatite B	Hepatite C
Infecção aguda	AgHBs (+) ou anti-HBc IGM (+)	Anti-VHC (+)*
Infecção crônica	AgHBs (+) por pelo menos 6 meses	Anti-VHC (+) + VHC-RNA qualitativo (+)**
Replicação viral	Anti-HBe (+) ou VHB-DNA > 100.000 partículas/ml	VHC-RNA qualitativo (+)
Infecção anterior	Anti-HBs (+) (marcador de imunidade) Anti-HBc IgG (+)***	Anti-VHC (+) + VHC-RNA qualitativo (-)

* O anti-VHC deve ser utilizado como exame de triagem, pois não existe exame específico para a fase aguda. Caso o anti-VHC seja positivo, é necessária a realização do VHC-RNA qualitativo para confirmação da infecção.

** Não existe na literatura definição do período necessário para se considerar a infecção pelo VHC como crônica. Por analogia com a hepatite B, utiliza-se o período de 6 meses.

*** Pouco disponível comercialmente; pode-se utilizar o anti-HBc total.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS				
Hepatite	Droga	Dose	Via	Duração (meses)
B crônica	Interferon convencional	5 milhões de unidades diariamente ou 10 milhões de unidades 3 vezes/semana	Subcutânea	4 a 6
	Lamivudina	100 mg uma vez por dia	Oral	18
C crônica (genótipo 1)	Interferon peguilado + ribavirina	180 mcg/kg/semana (alfa-2a) ou 1,5 mcg/kg/semana (alfa-2b)	Subcutânea	12
		11-15 mg/kg/dia (1.000-1.250 mg em 2 tomadas)	Oral	12
C crônica (genótipo 2 ou 3)	Interferon convencional + ribavirina	3 milhões de unidades 3 vezes/semana	Subcutânea	6
		11-15 mg/kg/dia (1.000-1.250 mg em 2 tomadas)	Oral	6