

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Sr. Prof. Dr. Armando Carvalho, meu orientador, pela acessibilidade e disponibilidade com que me recebeu, bem como pela preocupação em assegurar o carácter científico do presente artigo de revisão.

Agradeço ainda ao meu Irmão, pela presença, pela constância e pela procura...

ÍNDICE

RESUMO	5
Palavras-chave	6
ABSTRACT	7
Key-words	8
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	9
INTRODUÇÃO	12
Algumas noções epidemiológicas e fisiopatológicas	12
Casos em que se deve pesquisar a presença de Ac anti-VHC	16
Medidas para evitar a transmissão do VHC	17
Factores de risco de evolução para cronicidade	18
História natural da HCC	18
Factores associados à evolução da fibrose	19
DIAGNÓSTICO	22
História Clínica	22
Anamnese	22
Exame Objectivo	23
Avaliação Complementar	23
Avaliação serológica	23
Avaliação imagiológica	26
Avaliação histológica por biopsia	26
Avaliação histológica não-invasiva	28
Marcadores séricos directos	28
Marcadores séricos indirectos	30

Marcadores séricos mistos	31
Proteómica	32
Imagiologia	32
Manifestações extra-hepáticas	35
TRATAMENTO	36
Objectivos terapêuticos	37
Factores que influenciam a resposta à terapêutica	38
Considerações gerais pré-tratamento	38
Contra-indicações	39
A evolução terapêutica	40
Terapêutica antiviral e cinética viral	43
Efeito da terapêutica antiviral na sobrevivência do doente com HCC	44
Esquemas terapêuticos propostos	45
Regras de suspensão terapêutica	49
Os efeitos secundários	52
Que futuro?	54
Grupos Especiais	
1- Co-infecção pelo VIH e o VHC	59
2- Doentes hemodialisados	64
3- Doentes transplantados renais	66
4- Hepatite C aguda	68
5- Utilizadores de drogas injectáveis	69
6- Alcoolismo	69
7- Doentes de raça negra	70
8- Patologia hematológica	70

9- Crianças	71
10- Doenças Extrahepáticas	72
Transplantação hepática na cirrose viral	72
CONCLUSÕES	75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
ÍNDICE DE QUADROS	82
ÍNDICE DE FIGURAS	83

RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite C é causa de cerca de 40% das doenças crónicas do fígado no ocidente, sendo a indicação mais frequente para transplante de fígado nos EUA. À escala global, mais de 170 milhões de pessoas estarão infectadas com o vírus da hepatite C.

Actualmente, estima-se que um terço dos casos de carcinoma hepatocelular nos EUA e 90% dos casos de carcinoma hepatocelular no Japão está associado a hepatite C crónica; a incidência desta associação triplicou nos EUA e quadruplicou no Japão na última década. Em Portugal, a hepatite C e/ou o alcoolismo são as principais causas de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, estimando-se mais de 100.000 infectados, pelo que também entre nós é fundamental a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento da hepatite C.

As consequências da hepatite C a longo prazo prevêm mortalidade e morbilidade substanciais, com custos elevados para o Sistema Nacional de Saúde. Isso justifica plenamente um plano nacional para as hepatites virais. Por não haver vacina para a hepatite C, há um conjunto de atitudes que devem ser postas em prática para baixar a incidência da hepatite C crónica para além do rastreio da infecção pelo vírus da hepatite C em dadores de sangue, e que incluirá a educação da população, o evitar de comportamentos de risco e o diagnóstico precoce dos portadores do vírus.

Ao longo dos últimos 20 anos, foi imenso o progresso no que diz respeito ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite C, conseguindo-se passar de pouco mais de 5%

para mais de 50% de casos de erradicação viral com o tratamento. Actualmente o padrão é a associação de peginterferão e ribavirina, com esquemas adaptados ao genótipo, à carga viral e à evolução durante o tratamento.

No entanto, cerca de metade dos doentes não responde ao tratamento, que tem efeitos secundários consideráveis e um custo elevado. Nestes casos têm sido ensaiados protocolos mais agressivos e espera-se a introdução de novos fármacos, como os inibidores da protease e da polimerase, que têm apresentado resultados promissores em ensaios clínicos.

Para além de variáveis clínicas e laboratoriais, o grau e o estágio histológico são importantes para o estabelecimento do prognóstico e para a decisão terapêutica. Discutiremos o tipo e a duração de tratamento antiviral, de acordo com as características do vírus e do doente.

Palavras-chave: vírus da hepatite C, carcinoma hepatocelular, hepatite C crónica, cirrose hepática, peginterferão, ribavirina, genótipo, carga viral, inibidores da protease, inibidores da polimerase, tratamento antiviral.

ABSTRACT

Infection with hepatitis C virus is the cause of about 40% of chronic liver disease in the West, and the most frequent indication for liver transplantation in the United States. Globally, more than 170 million people are infected with hepatitis C virus.

Currently it is estimated that one third of cases of hepatocelular carcinoma in the U.S. and 90% of hepatocellular carcinoma cases in Japan are associated with chronic hepatitis C, the incidence of this association has tripled in the U.S. and in Japan quadrupled in the last decade. In Portugal, hepatitis C and / or alcoholism are the main causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, estimated more than 100,000 infected, so that among us it is fundamental the prevention, early diagnosis and treatment of hepatitis C.

The consequences of hepatitis C predict long-term mortality and substantial morbidity, alongside with high costs to the National Health System. This fully justifies a national plan for viral hepatitis. Because there is no vaccine for hepatitis C, there is a set of measures that must be implemented to lower the incidence of chronic hepatitis C in addition to the screening of hepatitis C virus infection in blood donors, and will include education of the population, avoid risky behavior and early diagnosis of virus carriers.

Over the past 20 years there has been a great progress with regard to diagnosis and treatment of hepatitis C that was able to rise from just over 5% to over 50% of cases of viral eradication with implemented treatment. Currently the standard treatment is the combination of peginterferon and ribavirin, with schemes designed to the genotype, viral load and the type of response during treatment.

However, about half of patients do not respond to treatment, which has considerable side effects and a high cost. In these cases there have been tested more aggressive protocols and it is hoped the introduction of new drugs such as protease inhibitors and polymerase inhibitors, which have shown promising results in clinical trials.

In addition to clinical and laboratory variables, the histological grade and stage are important for establishing the prognosis and therapeutic decision. We will discuss the type and duration of antiviral therapy, according to the characteristics of the virus and the patient.

Key-words: hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis C, liver cirrhosis, peginterferon, ribavirina, genotype, viral load, protease inhibitors, polymerase inhibitors, antiviral therapy.

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ADN- Ácido desoxirribonucleico

ALT- Alanina aminotransferase

ARN- Ácido ribonucleico

AST- Aspartato aminotransferase

AUROC- *Area under the receiver operating characteristic curve*

b-DNA- *branched-DNA*

Brb- Bilirrubina

CD (CD3, CD30)- *cluster of differentiation*

CHC- Carcinoma hepatocelular

Cp- cópias

DM- Diabetes mellitus

ELF- *European Liver Fibrosis*

ELISA- *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

FDA- *Food and Drug Administration*

HAART- Highly Active AntiRetroviral Treatment

Hb- Hemoglobina

HCC- Hepatite C crónica

HLA- Human Leukocyte Antigen system

HOMA-IR- Homeostasis Model Assessment

HTA- Hipertensão arterial

IMC- Índice de Massa Corporal

INF- Interferão

INR- International normalized ratio

IR (IRC)- Insuficiência renal (insuficiência renal crónica)

LIPA- *Line Probe Assay*

MEC- Matriz extracelular

MMP- Metaloproteinases

MU- Milhões de unidades

PAN- Poliarterite nodosa

PCR- *Polymerase Chain Reaction*

PEG-INF- Interferão peguilado

PIIINP- Peptídeo aminoterminal do procologénio III

RIBA- *Recombinant Immunoblotting Assay*

RMN- Ressonância magnética nuclear

RVL- Resposta viral lenta

RVM- Resposta viral mantida

RVR- Resposta viral rápida

SIDA- Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

TC (TAC)- Tomografia computadorizada (Tomografia axial computadorizada)

TGF- β - Transforming growth factor beta

TH1- células T-helper1

TH2- células T-helper2

TIMP- Inibidor Tissular da Metaloproteinase

TP- Tempo de protrombina

UDIV- Utilizadores de Drogas Intra-Venosas

UI- Unidades Internacionais

ULN- *Upper Limit of Normal*

VHB- Vírus da hepatite B

VHC- Vírus da hepatite C

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

γ -GT- Gama-glutamil transferase

INTRODUÇÃO

Algumas noções epidemiológicas e fisiopatológicas

A verdadeira prevalência da hepatite C é desconhecida, uma vez que é habitualmente assintomática. Estima-se que haverá em todo o mundo mais de 170 milhões de portadores do vírus da hepatite C (VHC) (Antonelli 2008; Qureshi 2006).

Cerca de 70% dos infectados evolui para a cronicidade, 20% destes desenvolverão cirrose e até 4% dos doentes cirróticos virão a ter carcinoma hepatocelular (CHC) (Antonelli 2008; Qureshi 2006). Nos doentes com hepatite C crónica e cirrose compensada, a sobrevivência aos 10 anos é de aproximadamente 80%; no entanto, este valor desce para os 50% após o primeiro episódio de descompensação hepática (p. ex.: ascite, rotura de varizes esofágicas, encefalopatia hepática). Em doentes com hepatite C crónica e cirrose compensada, a taxa anual de descompensação da função hepática atinge valores na ordem dos 4 a 5%, pelo que 2 a 6% destes doentes irá morrer. Neste grupo, o risco de desenvolvimento de CHC é maior 30 anos após a infecção pelo VHC (Afdhal 2004).

Actualmente, estima-se que um terço dos casos de CHC nos EUA e 90% dos casos no Japão está associado a hepatite C crónica; a incidência desta associação triplicou nos EUA e quadruplicou no Japão na última década. Além disso, a hepatite C é actualmente a principal indicação para transplante hepático na Europa e nos EUA.

Esta entidade apresenta, portanto, um carácter endémico a nível mundial que se reveste de grande variabilidade quanto à sua distribuição geográfica. Assim, os países com maior prevalência encontram-se no continente africano e asiático, sendo que no Norte da Europa, Europa Ocidental, Austrália e América do Norte se encontram os países com

menor prevalência deste vírus. Na Europa, calcula-se que estejam infectadas 5 a 10 milhões de pessoas, em Portugal 100.000 a 140.000 pessoas (Avaliação do Programa Nacional de Vacinação 2004).

O VHC pertence à família *Flaviviridae* e o seu genoma, de ARN, codifica um polipeptídeo precursor, clivado em proteínas estruturais (*core*, E1 e E2) e proteínas não-estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B), cada qual com uma função enzimática específica que pode ser inibida por novas terapêuticas dirigidas.

O VHC apresenta uma variabilidade estrutural que permitiu identificar 6 genótipos principais (com mais de 90 subtipos) que, ao estarem associados a diferentes características epidemiológicas e clínicas, são também predizentes da resposta à terapêutica (Qureshi 2006).

No nosso país, os genótipos 1a e 1b são predominantes (responsáveis por cerca de 60% das infecções), seguidos pelo genótipo 3a. Juntos, representam mais do que 85% da nossa população. O genótipo 4 apresenta uma prevalência de 8%, o genótipo 2 de 2,4% e o genótipo 5 de 0,2%. A prevalência do genótipo 3 parece estar a aumentar, facto que está associado à toxicodependência e à co-infecção com o VIH.

A transmissão do VHC é fundamentalmente parenteral, por contaminação com sangue infectado: através de actos invasivos não seguros, através do consumo de drogas ev, com partilha de agulhas infectadas, por piercings, tatuagem e acupunctura em estabelecimentos que não esterilizam ou desperdiçam todos os materiais.

Existem outras formas de transmissão, menos importantes: o risco estimado para a transmissão por picada acidental é de 3 a 5 %; a probabilidade de transmissão sexual da hepatite C varia de 0 a 6,3%; a percentagem de transmissão vertical é inferior a 6% e

ocorre, muito provavelmente, na altura do parto, independentemente de se tratar de um parto por via vaginal ou de uma cesariana.

Nos países em desenvolvimento, a infecção prende-se sobretudo com as transfusões e práticas médicas não seguras; nos países desenvolvidos, deve-se essencialmente ao uso de drogas endovenosas. A prevalência do VHC nos utilizadores de drogas endovenosas há 6 anos ou mais é de 64 a 94%.

Em Portugal, desde que se iniciou o rastreio do sangue através da determinação do anti-VHC, o risco de hepatite pós-transfusional é praticamente nulo ($< 1/1\ 000\ 000$). A administração de concentrados de factores sanguíneos constituiu outro factor de risco importante para a aquisição da infecção, mas a sua inactivação pelo calor e solventes, bem como o recurso a produtos obtidos por recombinação genética e a pesquisa do VHC, também reduziu praticamente em absoluto o risco. Actualmente, devem ser considerados dois grupos principais no rastreio da infecção pelo VHC: os utilizadores de drogas por via endovenosa e com comportamentos de risco associados; e os indivíduos que foram sujeitos a transfusões de sangue ou seus derivados antes de 1992.

O número de hemodialisados infectados pelo vírus diminuiu drasticamente no nosso país desde que se implementou o rastreio do VHC no sangue e se adoptaram medidas profilácticas nas unidades de hemodiálise. Em 1993, a incidência da hepatite C nos hemodialisados portugueses era de 5,1% contra os 0,4% em Dezembro de 2000 (Santos et al 2000).

Estudos a nível europeu estimam que cerca de 34% dos infectados pelo VIH sejam igualmente positivos para o VHC, sendo que a maior prevalência do VHC foi encontrada na Europa Ocidental e do Sul, com 47,7 e 49,9% respectivamente (Rockstroh et al 2004).

Um estudo português acerca da prevalência do anti-vírus C num grupo de toxicómanos co-infectados pelo VIH concluiu que 75,3% dos 65 toxicodependentes eram seropositivos para o VHC (Serra et al 1991). Assim, estima-se que no nosso país, cerca de 70 a 92% dos toxicodependentes estará infectado pelo VHC (Carvalho 2005).

Por apresentar uma dimensão epidemiológica tão ampla e tal impacto na Saúde Pública, a hepatite C é uma doença de declaração obrigatória desde 1993.

Inquestionavelmente, tem-se assistido a um maior conhecimento acerca da doença, seus factores de risco e procura do seu rastreio.

O rastreio do VHC não se encontra previsto na população geral, facto que se prende com a baixa prevalência de hepatite C na população referida (inferior a 2%) e com uma menor especificidade dos testes quando utilizados em populações com baixa probabilidade de positividade pré-teste. Pelo contrário, a sua especificidade é próxima dos 100% nos grupos de risco, com elevada probabilidade de infecção. Os resultados verdadeiros positivos em muito excedem os falsos positivos (valor preditivo positivo considerável) preconizando-se, portanto, a realização do rastreio mesmo em pessoas assintomáticas, desde que pertencentes a grupos de risco. A *American Gastroenterological Association* advoga fortemente a realização do rastreio do VHC em doentes pertencentes a grupos de elevado risco. Insistem igualmente na educação dos doentes acerca da história natural da hepatite C, na oferta, adequação e eficácia das armas terapêuticas ao dispor do doente, na evicção do álcool, na alerta do risco de transmissão sexual e na recomendação da realização da vacina contra as hepatites A e B.

Um dado que não é favorável ao diagnóstico precoce é o facto de um valor normal das aminotransferases nem sempre se correlacionar com a ausência da doença, e, a existir

um valor acima dos parâmetros da normalidade, este não ser de todo indicativo do grau de gravidade da doença. Assim, o objectivo que se impõe é o diagnóstico o mais precoce possível, realizando um rastreio consciente e com elevado grau de confiança a determinados grupos de risco, com o intuito de atrasar a evolução da doença.

Casos em que se deve pesquisar a presença de ac anti-VHC

No **Quadro I** encontram-se explanadas as situações onde, por rotina, se deve pesquisar a presença de anticorpos anti-VHC.

Quadro I- Casos em que se deve pesquisar a presença de Ac anti-VHC

- utilizadores de drogas intravenosas;
- indivíduos infectados com o VIH;
- indivíduos que receberam transfusão de sangue ou seus derivados antes de 1992;
- receptores de órgãos ou enxertos de tecidos antes de 1992;
- doentes em hemodiálise;
- profissionais de saúde com história de exposição accidental a sangue potencialmente contaminado;
- indivíduos com aminotransferases persistentemente elevadas;
- recém-nascidos de mães positivas para o VHC;
- parceiros sexuais de um indivíduo com Hepatite C;
- população prisional.

Adaptado de AASLD PRACTICE GUIDELINES 2009

Medidas para evitar a transmissão do VHC

A inexistência de uma vacina torna a prevenção e controlo da infecção um sério problema, pelo que se torna fundamental uma mudança de comportamentos de risco, através da adopção de um conjunto de medidas sumarizadas no **Quadro II**.

Quadro II- Medidas para evitar a transmissão do VHC

- indivíduos infectados pelo VHC devem ser aconselhados a não partilhar escovas de dentes, e/ou material dentário/barbear, e a isolar qualquer solução de continuidade cutânea de forma a evitar o contacto do seu sangue com outros;
- deve-se aconselhar os indivíduos a parar de usar drogas ilícitas. Aqueles que continuarem a consumir drogas injectáveis, devem ser aconselhados a não reutilizar/partilhar seringas, agulhas, água, algodão ou outra parafernália; a limpar o local de injeção com algodão, e colocar as seringas e agulhas em recipientes próprios para material cortante;
- indivíduos infectados pelo VHC devem ser aconselhados a não doar sangue, órgãos ou sêmen;
- indivíduos infectados pelo VHC devem ser esclarecidos acerca da pequena percentagem de transmissão através da via sexual, e que a infecção por si só não é razão para alterar as suas práticas sexuais (i.e., aqueles que se encontram em relações de longa data não necessitam começar a utilizar métodos barreira, ao invés, os outros deverão utilizar sempre o preservativo).

Adaptado de AASLD PRACTICE GUIDELINES 2009

Após a infecção aguda pelo VHC, a maioria dos doentes permanece assintomática ou com sintomas ligeiros e inespecíficos. A generalidade dos doentes é conhecida apenas quando surgem complicações tardias, resultantes da hipertensão portal ou da insuficiência hepática. A evolução para a cura ocorre numa minoria, sobrevivendo infecção persistente em mais de 50% dos casos (até 85%). Estudos retrospectivos e prospectivos sugeriram que a progressão para cirrose durante os primeiros 20 anos de infecção ocorre em aproximadamente 20% dos doentes com hepatite C crónica associada a transfusão ou seguidos em clínicas especializadas em doenças hepáticas. Contudo, a progressão para cirrose ocorre apenas em 7% dos doentes que adquiriram hepatite C na

comunidade, em 4% dos dadores de sangue com infecção por VHC e em 2-4% das crianças com hepatite C crónica associada a transfusões.

Factores de risco de evolução para cronicidade

No **Quadro III** encontram-se sumarizadas características associadas a uma maior probabilidade de progressão de doença hepática.

Quadro III- Factores de risco de evolução para cronicidade

- idade mais avançada por altura do contágio;
- sexo masculino;
- etnia africana;
- imunodeprimidos;
- casos especiais devido a particularidades genéticas.

História natural da HCC

A história natural desta doença envolve outras pequenas histórias, como sendo a da fibrose (base das complicações da doença), cirrose e CHC. Assim, o conhecimento dos factores que favorecem e aceleram o aparecimento e a progressão da fibrose ditará o tipo de evolução do doente.

Poynard et al 1997, no final dos anos 90, propôs três ritmos de evolução para a fibrose: rápido (raro), intermédio (o mais comum) e lento, em que a cirrose só se desenvolverá dentro de 50 anos ou mais. No entanto, hoje sabe-se que a evolução da fibrose não é linear, não se aplicando directamente estas noções esquemáticas. De facto, entramos numa área controversa onde subsistem as mais variadas condicionantes que impossibilitam o estabelecimento de ideias definitivas. São exemplos disso, a dificuldade em efectuar estudos prospectivos representativos, assim como os problemas quanto à representatividade da amostra na biopsia hepática, raramente repetida, e o facto

das séries de doentes conhecidas serem pequenas ou representativas apenas dos casos mais graves.

Factores associados à evolução da fibrose

- *idade na altura do contágio*: infecções contraídas mais tarde na vida têm um maior risco de evolução para cirrose, que surge 20 anos após a infecção, e um maior risco para desenvolvimento de CHC e descompensação hepática. Este facto prende-se com a diminuição da perfusão tecidual e imunocompetência, e ainda aumento da susceptibilidade aos factores ambientais;
- *casos diagnosticados há mais tempo*: quanto maior o tempo de duração de doença, maior a probabilidade de progressão para cirrose;
- *sexo masculino*: os estrogénios adoptam um papel protector da ocorrência de fibrose no sexo feminino;
- *consumo de álcool* actua como um factor de risco independente: a sua ingestão [acima de um limite não completamente esclarecido (20-40 gr álcool/dia)] agrava o prognóstico da doença;
- *genótipo 1* possui uma resposta menos favorável à terapêutica; existe uma associação comprovada entre o *genótipo 3* e a ocorrência de esteatose (a carga viral, as quasiespécies e os outros genótipos não foram associados a alterações particulares do prognóstico);
- *co-infecção com VIH* associa-se a carga viral elevada e a maior rapidez de evolução para cirrose (decorso quase inexorável se houver consumo de álcool e valores de linfócitos CD4+ inferiores a 200 cél/ μ l);
- *co-infecção com VHB*;
- *grau histológico avançado* (actividade necro-inflamatória);
- *aminotransferases persistentemente elevadas*;

- *imunossupressão*;
- *alguns halotipos HLA*;
- *insulinorresistência/intolerância à glicose*: são assumidamente co-factores promotores de esteatose, actividade necro-inflamatória, conduzindo a uma evolução menos favorável, com maior tendência para fibrose grave e, conseqüentemente, com resposta mais pobre à terapêutica. Num estudo que envolveu 710 doentes com HCC, foi descrita uma percentagem e um ritmo de progressão para fibrose mais rápidos quando em presença de valores de glicémia mais elevados (Ratziu et al 2003). Desta forma, o controlo metabólico dos doentes com DM actua com vista ao controlo glicémico e da própria história natural da HCC. Segundo os autores, este factor actua de forma independente, apresentando ainda um potencial pró-fibrótico superior ao da sobrecarga ponderal;
- *sobrecarga ponderal*. Num estudo norte-americano foi associada a um aumento de prevalência de vários tumores, incluindo o carcinoma hepatocelular;
- *esteatose hepática*. Ohata et al 2003 identificaram a esteatose hepática como um factor de risco independente para CHC. Pensa-se que a infecção por VHC possa actuar de 2 formas: potencial oxidativo elevado e desregulador da proliferação celular. Assim, independentemente do grau de fibrose e do genótipo, a presença de esteatose por si só assume grande importância na progressão da doença, desempenhando um papel carcinogénico. De referir que existe uma correlação entre a presença de esteatose hepática e a presença de grandes depósitos de gordura troncular: assim, deve-se medir sempre o perímetro abdominal (menor medida da cintura, na ausência de ascite) que será um tradutor da gordura visceral.

A esteatose verificada nos genótipos 1 e 2 é habitualmente mais ligeira e não melhora com a terapêutica antiviral. O genótipo 3 associa-se a esteatose mais

marcada, mesmo na ausência de sobrecarga ponderal, provavelmente devido à interferência da proteína do core e proteína não-estrutural 5A no metabolismo lipídico. Este grupo de doentes possui uma maior tendência para a fibrose, no entanto, a esteatose responde bem à terapêutica antiviral.

A *sobrecarga de peso* e a esteatose hepática são um factor de agravamento na história natural da HCC. Por conseguinte, é essencial uma vigilância mais apertada nos doentes que apresentam as duas situações.

- Controverso é o papel da *leptina*, não estando ainda totalmente esclarecida a associação com a esteatose e a fibrose, quer na esteatose não-alcoólica, quer no contexto de hepatite C; quanto ao *ferro*, a sobrecarga hepática está associada a maior stress oxidativo, a compromisso da imunocompetência e é promotora da replicação viral.

DIAGNÓSTICO

No contexto de HCC, como em todas as situações, é importante adoptar uma visão holística do doente, tendo por base o conhecimento da história natural da doença e de todos os factores capazes de a modificar. A avaliação global do doente compreende:

História clínica

Na maioria dos casos, o doente com hepatite C crónica é assintomático e, se sintomático, poderá apresentar queixas sistémicas inespecíficas como a anorexia, a astenia, dor ou desconforto abdominal, mialgias e depressão. Menos frequente ainda, será a presença de hemorragias espontâneas, ascite, edema dos membros inferiores e encefalopatia, decorrentes dum maior ou menor grau de insuficiência hepática.

Anamnese

Através da colheita de dados poderemos obter informações acerca de:

- factores epidemiológicos que nos poderão colocar na pista da data de possível contágio (determinação do tempo de doença e idade no momento da infecção);
- hábitos e estilos de vida, que mostrarão se o nosso doente tem factores de risco (uso de drogas ilícitas, promiscuidade sexual, etilismo crónico);
- antecedentes pessoais de patologia psiquiátrica ou doença psiquiátrica actual;
- história de patologia cardíaca ou diáteses hemorrágicas;
- presença concomitante de doença auto-imune poderá limitar as opções terapêuticas;

- identificação de doenças metabólicas que poderão interferir na história natural da doença, passíveis de exigir uma investigação e terapêutica prévia para maximização da resposta à terapêutica antiviral (DM, obesidade, hemocromatose, Doença de Wilson, deficit de α 1-antitripsina);
- história e alergias medicamentosas;
- antecedentes familiares.

Exame objectivo

Como já foi dito, o exame físico é normal na maioria dos casos de doentes com hepatite C crónica. No entanto, não se deve descurar esta parte fundamental da viagem até à compreensão do nosso doente. Existem, de facto, algumas manifestações que nos podem orientar para outros diagnósticos e inferir da probabilidade de infecção por VHC.

Avaliação complementar

Deve ser tão completa quanto possível, seguindo uma linha de acção do geral para o particular, avaliando o doente na sua globalidade. Após a instituição da terapêutica, terá o objectivo de monitorizar a resposta do doente.

Avaliação serológica

A presença de Ac anti-VHC faz suspeitar de infecção por VHC. A sua confirmação ou infirmação será ditada pela identificação ou não do ARN do vírus, respectivamente.

Assim, a detecção de Ac anti-VHC indica somente que houve contacto com o vírus, não sendo reflexo absoluto de desenvolvimento de imunidade. Surge numa fase precoce da

infecção e em 99% dos casos persiste para toda a vida [excepções de virémia positiva com Ac indetectável: início da infecção, doentes hemodialisados ou imunodeprimidos.]

Caso se suspeite de infecção, o primeiro passo consiste na identificação do Ac anti-VHC através de um **teste de ELISA de 3.^a geração**, com uma sensibilidade superior a 97% em grupos de risco, e uma especificidade de 99%.

Se negativo: exclui a possibilidade de infecção num indivíduo imunocompetente.

Se resultado duvidoso ou positivo: realiza-se teste qualitativo que permitirá detecção de ARN-VHC por PCR.

Exemplos:

VERSANT® HCV RNA Qualitative Assay (Bayer), detecta virémias de 10 UI/ml

Cobas Amplicor Hepatitis C Virus Test, version 2.0 (Roche), detecta virémias de 50 UI/ml

Se positivo: infecção activa ou replicação viral.

Se negativo: temos que descartar a possibilidade de uma descida transitória da virémia, repetindo o teste num espaço de 6 meses. Se persistir negativo, poder-se-á determinar a presença de Ac anti-VHC por **RIBA** (*Recombinant ImmunoBlotting Assay*):

Se positivo: infecção antiga.

Se negativo: estamos na presença de um falso positivo, mais comum em grupos de baixo risco num contexto de doença auto-imune.

Após confirmada a infecção actual, seguir-se-á a determinação da virémia (carga viral), através dum método quantitativo: **PCR** ou **b-DNA** (*branched-DNA*- ensaio de amplificação de sinal do ADN ramificado).

O b-DNA tem várias desvantagens em relação à PCR:

- são menos sensíveis do que os anteriores,
- a sua reprodutibilidade não é absoluta,
- apresentam variabilidade entre si no que diz respeito à amplitude de detecção.

Na prática, deve utilizar-se sempre o mesmo método de quantificação no mesmo doente, preferivelmente a PCR em tempo real.

A carga viral é um factor predizente da resposta à terapêutica (pelo que se espera uma pior resposta do doente na presença de elevadas virémias) e utiliza-se como uma forma de monitorizar a resposta à terapêutica.

Outro passo importante consiste na identificação do genótipo e dos seus vários subgrupos, que nos permitirá estabelecer um contexto epidemiológico e a abordagem terapêutica a usar no doente.

De fácil execução, boa reprodutibilidade e fiabilidade, os testes de referência são o **LIPA** (*Line Probe Assay*) e o **Trugene™**.

Na suspeita de re-infecção por outro genótipo, justificar-se-á uma segunda determinação.

A determinação do antigénio do *core* do VHC tem boa correlação com o ARN-VHC, sendo contudo pouco sensível. Não se utiliza na prática clínica.

Avaliação imagiológica

Esclarecer-nos-á acerca da melhor estratégia de acompanhamento do doente. Assim, numa avaliação inicial, poderão ser úteis a ecografia abdominal e a radiografia do tórax. Consoante os achados e a presença ou não de complicações, poderemos enveredar na realização de exames como a endoscopia digestiva alta, TC ou RMN.

Em doentes com cirrose hepática dever-se-á proceder à vigilância bianual por ecografia para identificação precoce do carcinoma hepatocelular.

Avaliação histológica por biopsia

Nem a clínica, nem os marcadores laboratoriais conseguem avaliar correctamente o grau de actividade necroinflamatória e o estágio da fibrose hepáticas. Assim, apesar das suas limitações, a biopsia constitui o *gold standard* na determinação do grau e estágio do comprometimento histológico hepático.

Sabe-se que a fibrose é o determinante da gravidade da lesão hepática, tendo papel directo na patogenia da disfunção hepatocelular e na hipertensão portal.

A fibrose associada a actividade inflamatória significativa tem pior prognóstico do que a fibrose ou cirrose com pouca ou nenhuma actividade inflamatória.

Se a peça de biopsia documentar a presença de fibrose moderada a severa (Ishak ≥ 3 , METAVIR $\geq F2$) é provável que estejamos perante um processo fibrótico em desenvolvimento tendo o doente indicação para tratamento antiviral.

A forma terminal de fibrose, cirrose, é uma das principais causas de morte.

O **Quadro IV** apresenta os sistemas de classificação de estágio histológico Ishak e METAVIR.

Quadro IV- Comparação entre os sistemas de classificação de estágio histológico Ishak e METAVIR

Estádio	ISHAK	METAVIR
0	Sem fibrose	Sem fibrose
1	Expansão fibrótica de algumas áreas portais com ou sem septações fibróticas	Expansão fibrótica peri-portal
2	Expansão fibrótica da maioria das áreas portais com ou sem septações fibróticas	Septações peri-portais
3	Expansão fibrótica da maioria das áreas portais com ocasional septação porta-porta	Septação porto-central
4	Expansão fibrótica da maioria das áreas portais com pontes fibróticas marcadas	Septações porto-centrais
5	Marcadas pontes fibróticas com nódulos ocasionais (cirrose incompleta)	
6	Cirrose	

Adaptado de AASLD PRACTICE GUIDELINES 2009

Por outro lado, se a peça de biopsia evidenciar doença histológica ligeira, poder-se-á suspeitar de um processo de fibrose suficientemente lento onde a melhor atitude terapêutica a tomar seja a vigilância clínica.

Assim, avaliar a extensão e progressão da fibrose apresenta-se como um parâmetro de avaliação clínica crucial. **A biopsia é ainda o Gold Standard para a avaliação e estadiamento da doença hepática.** Permite confirmar o diagnóstico, avaliar a evolução da doença, identificar ou excluir outras patologias, determinar a indicação para tratamento, delineando um provável prognóstico.

Em doentes que responderam favoravelmente à terapêutica, não se justifica, na prática clínica, a repetição da biopsia; naqueles que não são tratados poderemos optar por uma

reavaliação histológica a cada cinco anos, o que se pode revelar inadequado pelos seus custos e morbilidade.

Avaliação histológica não-invasiva

Intrínsecas à biopsia existem as complicações que esta técnica pode comportar (**Quadro V**) e o facto de a amostra ser de baixa representatividade em relação à totalidade do órgão. Assim, a sua utilidade tem vindo a ser questionada, principalmente em doentes com genótipos 2 e 3, uma vez que nestes é esperada uma melhor resposta à terapêutica, pelo que praticamente todos deverão ser tratados, independentemente das lesões histológicas.

Quadro V- Potenciais complicações decorrentes da realização de biopsia hepática percutânea

- Dor (20-30%);
- Hemorragia (1-3%);
- Peritonite biliar (< 1%);
- Pneumotórax (< 1%);
- Perfuração de órgão oco (< 1%).

Os métodos não-invasivos de avaliação de fibrose hepática dividem-se em marcadores séricos e metodologias com base em proteómica, imagiologia comum ou baseada em princípios da física, como é o caso da elastografia.

- Marcadores séricos directos:

Baseiam-se no conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares da fibrogénese, reflectindo o *turnover* da matriz extracelular (MEC).

Marcadores de remoção da MEC: peptídeo C do procolagénio IV, peptídeo N do procolagénio IV, colagénio IV e as metaloproteinases (MMP),

- Peptídeos do procolagénio IV: o procolagénio do tipo IV surge no espaço de Disse durante o fenómeno da capilarização dos sinusóides. Ao ser clivado por proteólise, pode dar origem a domínios tetraméricos aminoterminais ou dímeros carboxiterminais. Estes aparecem aumentados nas hepatopatias, sendo considerados bons marcadores de progressão e gravidade da doença hepática alcoólica, cirrose e hepatites virais crónicas.

Marcadores de deposição de matriz: peptídeo carboxiterminal do procolagénio I, peptídeo aminoterminal do procolagénio III (PIIINP), inibidor tissular da metaloproteinase (TIMP), TGF- β .

- PIIINP: pode estar aumentado na fibrose, cirrose e na insuficiência hepática aguda. Eleva-se na fibrogénese, mas também na fibrinólise, por degradação de uma forma tissular de procolagénio e pela degradação do procolagénio produzido de novo. Apesar das limitações dos doseamentos séricos de PIIINP, pode ser útil na monitorização da fibrogénese em fase pré-cirrótica.

- TIMP: a comparação dos valores séricos de TIMP em doentes com hepatite viral e doença hepática alcoólica demonstrou ter uma sensibilidade global de 71% no diagnóstico de fibrose alcoólica, mas sem correlação com a fibrose na hepatite viral.

TIMP-1 e TIMP-2 têm valores elevados nos doentes com fibrose, mas só o primeiro se correlaciona significativamente, perdendo importância em análise multivariada (Leroy et al 2004).

Prolina e hidroxiprolina

A determinação da excreção urinária de hidroxiprolina é uma avaliação grosseira, mas de utilidade clínica, do *turnover* do colagénio, no entanto, é influenciada pela composição da dieta.

Laminina

A laminina deposita-se no espaço de Disse no processo de capilarização sinusoidal, nos vasos e ductos biliares dos espaços porta em expansão. Os seus valores aumentam nos casos de hepatite alcoólica com compromisso da função hepática e fibrose grave.

- Marcadores séricos indirectos:

Baseiam-se em dados isolados ou sua combinação, resultando de alterações de exames laboratoriais de rotina. Exemplos disso são: score PGA (protrombinémia, γ -GT, apolipoproteína A2) e o score PGAA (score PGA + macroglobulina α 2); score de Bonacini (plaquetas, razão ALT/AST e INR), *Fibrotest* (α 2-macroglobulina, haptoglobina, γ -globulina, apolipoproteína, Brb), *Fibrospect* (ácido hialurónico, TIMP-1, α 2-macroglobulina), score de Forns (idade, plaquetas, γ -GT, colesterol), APRI (razão AST/plaquetas), FPI [AST, HOMA-IR (cálculo da resistência à acção da insulina através da fórmula: insulina em jejum (μ U/ml) x glicemia em jejum (mmol/l) / 22,5) colesterol, idade, consumo de álcool].

Ácido hialurónico

Os seus níveis correlacionam-se moderadamente com a hepatopatia crónica. Em paralelo com a protrombinémia, foi o melhor factor predizente de existência de fibrose e

cirrose. **O ácido hialurónico é o melhor marcador sérico para o diagnóstico não-invasivo da cirrose.**

- Marcadores séricos mistos:

Utilizam a combinação entre marcadores séricos directos e indirectos, por exemplo: algoritmo que combina ácido hialurónico, TIMP-1 e α 2-macroglobulina. Permite a diferenciação entre ausência de fibrose ou fibrose ligeira e fibrose moderada ou severa.

ELF: combina a idade, ácido hialurónico, PIIINP e TIMP-1, compreendendo proteínas da matriz extracelular e proteinases. Resultado de uma ampla colaboração universitária multinacional e um laboratório de diagnóstico, permitiu a obtenção de algoritmos com alguma capacidade de discriminação em casos individuais (Rosenberg 2004).

Assim, as metodologias supra-citadas são bastante eficazes na detecção da fibrose avançada e cirrose (METAVIR F3-F4), sendo contudo pouco convincentes na detecção de fibrose ligeira a moderada (F0-F2). Têm sido publicados trabalhos acerca destes aspectos, comparando a sensibilidade e especificidade intrínsecas dos vários marcadores no diagnóstico de fibrose significativa (Pinzani et al 2005).

O diagnóstico serológico da fibrose hepática reflecte uma estimativa da fibrose avaliada através de parâmetros dinâmicos hepáticos; enquanto a biopsia dita a realidade momentânea dum processo fibrótico a nível hepático (Pinzani et al 2005).

- Proteómica

A análise de fragmentos de ADN sérico e o estabelecimento de perfis de proteínas séricas, N-glicanos, permitiu a criação de um marcador com a capacidade de individualizar doentes cirróticos de não-cirróticos. Se associado ao *Fibrotest*, tem uma sensibilidade de 75% e especificidade de 100% no diagnóstico de cirrose (Callewaert et al 2004).

- Imagiologia

- a) Ecografia

Diagnostica cirrose correctamente em 82-88% dos doentes com hepatopatia crónica (Aube et al 1999).

Um estudo, envolvendo 50 doentes de diferentes etiologias, concluiu que a ecografia apresenta uma sensibilidade de 89% no diagnóstico de fibrose portal e uma sensibilidade de 100% na fibrose moderada e cirrose (D'Onofrio et al 2005).

- b) TAC

Apresenta interesse no diagnóstico diferencial entre fibrose confluyente e tumores hepáticos, em casos de cirrose evoluída (Santos 2005).

- c) RMN

Permite o diagnóstico diferencial entre esteatose focal e metástases, não apresentando vantagem sobre a TAC nas outras situações.

d) Elastografia transitória

Trata-se de uma técnica que, recorrendo a uma sonda com vibrador de baixa frequência (50 Hz) e um transdutor ultra-sónico a 5 MHz no eixo do vibrador, gera uma vibração transmitida ao tecido hepático. A elasticidade medida é derivada da velocidade da onda de baixa frequência numa região de interesse localizada entre 2,5 e 6,5 cm abaixo da superfície cutânea. Na hepatite C, os resultados obtidos, tendo por base uma classificação METAVIR, são: F1/F2: sensibilidade 56% e especificidade 91%; F3/F4: sensibilidade 86% e especificidade de 85%; F4: sensibilidade 86% e especificidade 96%.

Combinada com a ecografia, a elastografia poderá constituir uma forma de rastreio, permitindo a priorização da restante avaliação do doente cirrótico colocando-o em classes de risco específicas. No entanto, a elastografia necessita de aperfeiçoamento técnico e de estudos prospectivos na evolução dos doentes com hepatite viral crónica.

Este tipo de avaliação menos convencional tem-se vindo a revelar promissora, e reveste-se de particular interesse em doentes co-infectados com hepatite e VIH. No entanto, apenas uma fracção muito reduzida de doentes pertencentes a este grupo beneficiaria da não realização de biopsia hepática (Macias et al 2006).

A progressão mais rápida da fibrose em doentes tipicamente mais jovens e o tratamento anti-retroviral concomitante poderão estar na base de uma menor utilidade dos diversos marcadores na detecção de alterações da arquitectura hepática. Seguindo esta linha,

desenvolveram-se dois *scores* que, segundo os seus autores, seriam capazes de evitar o recurso a biopsia em 71% dos co-infectados (Sterling et al 2006).

- SHASTA

Tem bons resultados na discriminação de categorias extremas. Combina o ácido hialurónico, albumina e AST.

Usando um *cut-off* de 0,8 (representando apenas 5% dos doentes), apresenta uma especificidade e valor preditivo positivo de 100%.

Se o *cut-off* for inferior a 0,3, a sensibilidade é superior a 88% e o valor preditivo negativo de 94%.

No entanto, 58% dos doentes têm scores entre 0,3 e 0,8, resultados semelhantes àqueles do *Fibrotest* e significativamente melhores do que os do APRI (Kelleher et al 2005).

- FIB-4

Com uma AUROC de 0,765 na diferenciação dos estádios 0-3 e 4-6 da classificação de Ishak, combina a idade, AST, ALT e plaquetas.

A avaliação da fibrose hepática na co-infecção VHC/VIH pode vir a beneficiar da conjugação dos métodos serológicos com a elastografia, no entanto serão necessários mais estudos que validem esta perspectiva diagnóstica (Kelleher et al 2006).

A existência de correlação significativa entre marcadores de fibrose hepática e as alterações arquitecturais confirmadas por biopsia é ainda insuficiente.

Manifestações extra-hepáticas

O VHC tem tropismo para o sistema imunológico e retículo endotelial.

O hospedeiro, ao reagir contra o vírus na tentativa de o eliminar, pode provocar lesão tecidual e vascular tanto pela deposição de imunocomplexos circulantes como pelo efeito directo do vírus com formação local de imunocomplexos e posterior activação da imunidade celular.

É fundamental que não sejam desvalorizadas ou erradamente interpretadas como patologia independente, uma vez que reflectem até certo ponto a actividade da doença.

As manifestações extra-hepáticas têm uma incidência de 1 a 2%, sendo as mais frequentes a crioglobulinémia mista de tipo II ou III, a glomerulonefrite membranoproliferativa, as manifestações cutâneas como rash, púrpura, vasculite, urticária, a artrite seronegativa, a artrite reumatóide, a Síndrome de Sjögren, a PAN, a fibrose pulmonar idiopática, úlceras corneanas de Mooren, linfomas não-Hodgkin, DM, anemia aplástica e depressão.

TRATAMENTO

O VHC é um vírus que, para além de possuir variabilidade genómica, tem no nosso organismo uma distribuição em *quasiespécies*. Tal facto favorece a fuga imunológica e a evolução para a cronicidade. No entanto, a erradicação viral é possível, uma vez que não há integração do genoma do vírus no hospedeiro aquando da sua replicação.

A priori, todos os doentes são candidatos à terapêutica, quer haja ou não evidências de lesão biológica com manifestações clínicas associadas. Desta forma, a confirmação de alterações histológicas por biopsia hepática não é critério absoluto para início de tratamento. No entanto, em doentes infectados pelo genótipo 1 e naqueles com aminotransferases normais, torna-se aconselhável a sua realização.

A abordagem terapêutica centrar-se-á na terapêutica antiviral não descurando, contudo, a patologia eventualmente associada (HTA, DM, dislipidémia, doenças do foro psiquiátrico, etc.) e outras causas possíveis de doença hepática (co-infecção por outros vírus, alcoolismo crónico, deposição de ferro a nível hepático). Traçamos um caminho em que o doente à nossa frente é irrepetível e único.

Objectivos terapêuticos

- **erradicação viral**: ausência de ARN-VHC em circulação, por técnica sensível de PCR. É a resposta ideal e o objectivo primordial de toda a abordagem;
- **supressão da replicação viral**;
- **redução da progressão de doença e grau de compromisso da função hepática.**

O **Quadro VI** apresenta os três tipos de resposta que poderão ocorrer.

Quadro VI- Tipos de resposta viral

- viral

- **rápida (RVR)**: ARN-VHC sérico indetectável às 4 semanas de tratamento;
 - **precoce (RVP)**
 - parcial: diminuição da virémia basal em, pelo menos, 2 log às 12 semanas de tratamento, mas ainda com ARN-VHC positivo;
 - completa: valores de ARN-VHC indetectáveis (por PCR) após 12 semanas de tratamento;
 - **lenta (RVL)**: diminuição da virémia basal em, pelo menos, 2 log às 12 semanas de tratamento, mas ainda com ARN-VHC positivo, que se torna indetectável à 24.ª semana;
 - **ausência de resposta**: ARN-VHC detectável 24 semanas após o início do tratamento antiviral;
 - **final**: ARN-VHC negativo no fim do tempo de tratamento;
 - **mantida (RVM)**: quando persiste 6 meses após suspensão da terapêutica;
 - **reactivação**: após negatificação inicial, há ressurgimento do ARN-VHC durante o tratamento;
 - **recidiva**: após resposta final, há reaparecimento do ARN-VHC.
-
- **bioquímica**: normalização dos valores das aminotransferases
 - **histológica**: avaliação dispensável na prática clínica.

Adaptado de AASLD PRACTICE GUIDELINES 2009

Factores que influenciam a resposta à terapêutica

- **Relativos ao vírus:** genótipo e carga viral.
- **Relativos ao doente:** idade (os mais velhos respondem pior), sexo (o sexo masculino apresenta pior resposta), IMC elevado e a presença de comorbilidades estão associados a resposta menos favorável.

Considerações gerais pré-tratamento

- Doentes com descompensação hepática não são incluídos no tratamento antiviral. Em doentes com cirrose descompensada a terapêutica antiviral baseada no INF é contraproducente uma vez que está associada a maior mortalidade. Desta forma, estes doentes devem ser referenciados como potenciais candidatos a transplante hepático (Everson 2005). Nalguns centros de transplantação hepática, tenta-se a diminuição da virémia pré-transplante pela administração escalonada e controlada de INF, na tentativa de maximizar a resposta favorável após o transplante.

- Uma história pessoal de doença psiquiátrica severa contra-indica, *a priori*, a abordagem terapêutica que, por sua vez, poderia precipitar ou agravar uma patologia pré-existente.

- O abuso de substâncias estupefacientes e álcool é, comprovadamente, um factor de resposta menos favorável ao tratamento; desta forma, a decisão de iniciar o tratamento em utilizadores de drogas injectáveis (UDIV) e pessoas que sofrem de etilismo crónico, deve ser feita com a intenção de incluir esses doentes em programas de aconselhamento, reabilitação e, de preferência, afastamento total dessas substâncias. Contudo, o consumo de drogas leves ou de álcool com moderação não impede o tratamento.

- Finalmente, doentes com leucopenia marcada ou trombocitopenia podem não tolerar o INF, e doentes com anemia marcada, doença cardíaca/cerebrovascular ou insuficiência renal, podem não tolerar a ribavirina (promotora de anemia hemolítica dose-dependente)

Contra-indicações

O **Quadro VII** apresenta as contra-indicações formais à realização de tratamento antiviral.

Quadro VII- Contra-indicações à realização de tratamento antiviral

- cirrose descompensada (Brb > 1.5 mg/dl, TP > 15 segundos, INR \geq 1.7, albuminémia < 3.4 g/dl, história de ascite, hemorragia por rotura de varizes esofágicas, encefalopatia hepática);
- gravidez;
- depressão não controlada ou doença mental grave;
- epilepsia;
- abuso de substâncias estupefacientes e não inclusão num programa de reabilitação;
- doença cardíaca ou pulmonar em estágio avançado;
- citopenias graves;
- DM não controlada;
- tratamento imunossupressor;
- doenças auto-imunes;
- crianças com idade inferior a 2 anos;
- hipersensibilidade a INF/Ribavirina;
- outras co-morbilidades não controladas

Adaptado de AASLD PRACTICE GUIDELINES 2009

A evolução terapêutica

A terapêutica da HCC evoluiu substancialmente na última década.

A utilização do INF alfa em monoterapia constituiu um sucesso terapêutico limitado que a associação da ribavirina permitiu colmatar, ainda que não totalmente.

Monoterapia com INF Alfa

Inicialmente, quando o tratamento com INF foi introduzido, o esquema terapêutico consistia em 3 MU, 3 vezes por semana, injectável, durante 6 meses. O parâmetro utilizado de resposta favorável à terapêutica era definido como a normalização dos valores de ALT.

Um estudo revelou que a normalização deste parâmetro bioquímico foi observada em 47% dos doentes submetidos a este tratamento quando comparado com os 4% do grupo de controlo; e 6 meses após o ciclo terapêutico, em 23% dos doentes, comparado com 2% do grupo controlo. No entanto, a resposta virológica no fim do tratamento foi observada apenas em 29% dos doentes que haviam feito INF, comparado com 5% do grupo controlo; e ao fim de 6 meses após a suspensão da terapêutica, 8% dos doentes apresentavam RVM, comparado com 1% do grupo controlo.

O aumento das doses e da frequência da administração do INF, diferentes preparações e tratamento de indução falharam no incremento da resposta favorável. Pelo contrário, o alargamento desta abordagem para 12 meses de tratamento, permitiu RVM em 20% dos doentes. Simultaneamente, outros estudos evidenciaram a má resposta a este tratamento nos doentes infectados com o genótipo 1, cirróticos e naqueles que previamente não haviam respondido favoravelmente ao INF (Dienstag and McHutchison 2006).

INF Alfa e Ribavirina

A adição de ribavirina ao INF constituiu o enorme ponto de viragem no sucesso da terapêutica. Apesar de vários estudos terem demonstrado que a ribavirina em monoterapia era ineficaz, estudos-piloto sugeriram que a sua associação ao INF era mais eficaz do que este em monoterapia (Dienstag and McHutchison 2006).

Vários estudos se seguiram, provando a importância desta associação, especialmente em doentes infectados com o genótipo 2 e 3. Outros estudos também apontaram a importância do tratamento de longa duração, 48 semanas, em doentes infectados com o genótipo 1 (Poynard et al 1998).

Comparado com o INF em monoterapia, a terapêutica combinada conseguiu reduzir a taxa de não-resposta em 26%. Para além disso, não foram descritos aumentos de morbilidade ou mortalidade, quando em comparação com os doentes que fizeram monoterapia.

Apesar deste incremento substancial de resposta favorável pela introdução da ribavirina, o seu mecanismo de acção nos doentes com hepatite C crónica continua ainda incompletamente esclarecido. Alguns autores afirmam que esta apresenta um papel imunomodulador, outros defendem que esta desempenha uma acção antiviral directa (Dienstag and McHutchison 2006).

Monoterapia com PEG-INF Alfa

A adição do polietilenoglicol à molécula de INF resultou na redução da degradação e da depuração do INF, aumento da semi-vida, permitindo administrações menos frequentes (uma vez por semana), enquanto permitiu uma concentração de INF em doses terapêuticas.

Os estudos iniciais debruçaram-se sobre a monoterapia com PEG-INF alfa-2b e PEG-INF alfa-2a. O primeiro consiste numa molécula de 12 kD, com um tempo médio de semi-vida de 40 horas, sendo administrado com base no peso da pessoa: 1.5- μ g/kg dose; o segundo é uma molécula de 40 kD, com um tempo médio de semi-vida de 80 horas, e é administrado numa base fixa de 180- μ g dose.

Ambos permitiram uma incrível duplicação da resposta viral mantida quando comparados com os seus precursores INF. Daqui resultou uma resposta viral mantida sobreponível àquela alcançada com a associação de INF com ribavirina, fazendo pressupor desde então, que a associação de PEG-INF com ribavirina poderia alcançar valores de excelência de resposta viral mantida. Aliás, a monoterapia com PEG-INF mostrou ser bem tolerada e eficaz em doentes cirróticos com hepatite C crónica.

Actualmente, o papel da monoterapia com PEG-INF é reduzido. Apesar de se apresentar como a única alternativa terapêutica naqueles doentes cuja administração de ribavirina se encontra expressamente contra-indicada (insuficientes renais, doentes com hemoglobinopatias, doença isquémica cardiovascular/cerebrovascular), ainda não foram efectuados, até à data, ensaios clínicos neste grupo específico de doentes (Dienstag and McHutchison 2006).

PEG-INF e Ribavirina

Vários ensaios clínicos mostraram valores de resposta viral mantida significativamente mais altos do que até então verificado: doentes infectados pelo genótipo 1 alcançaram valores de resposta viral mantida na ordem dos 40%, e doentes infectados pelos genótipos 2 e 3 atingiram valores na ordem dos 76-82%. Apesar de nestes últimos genótipos os valores não serem significativamente mais elevados do que os obtidos com

a associação INF/Ribavirina, o facto de se tratar de uma administração bastante mais cómoda, com maior adesão à terapêutica, favorece o uso do peginterferão (FDA 2005).

Assim, recomenda-se tratamento antiviral para doentes com hepatite C crónica não tratados previamente, com ARN-VHC circulante, níveis elevados de aminotransferases, evidência de hepatite em graus moderado a grave na peça de biopsia e doença hepática compensada (National Institute of Health Consensus Development Conference statement 2002).

Terapêutica antiviral e cinética viral

Estudos demonstram que a obtenção de RVM é mais provável naqueles doentes que apresentam uma resposta cinética viral precoce, isto é, naqueles cujos valores de ARN-VHC sofrem uma redução mais rápida e profunda após o início do tratamento. Assim, especulou-se se seria justificável uma terapêutica de indução que se fizesse acompanhar de resultados mais promissores. No entanto, esta terapêutica de indução não proporcionou vantagem sobre a terapêutica antiviral padrão.

No entanto, uma resposta viral precoce apresenta-se como um marcador clínico válido. No grupo de doentes que apresentam este tipo de resposta, a obtenção de RVM ocorre em 70% dos casos. A resposta viral precoce tem um valor preditivo negativo da resposta ao tratamento muito importante, uma vez que na sua ausência a probabilidade de atingir resposta viral mantida desce para os 0 a 2% (Davis 2002).

Outro factor importante de resposta favorável é a adesão à terapêutica, algo que se torna bastante mais relevante em doentes infectados pelo G1.

A resposta viral mantida é mais provável em doentes nos quais foram administrados, pelo menos, 80% das injeções subcutâneas de PEG-INF e das cápsulas de ribavirina, durante pelo menos 80% da duração prevista do tratamento (McHutchison et al 2002).

Efeito da terapêutica antiviral na sobrevivência do doente com hepatite C crónica

A maior parte dos estudos realizados sobre a terapêutica antiviral incidiu sobre um período de um ano ou menos de tratamento com um período subsequente de 6 meses de observação após o término deste. Assim sendo, e tendo em conta que o seguimento do doente é reduzido e a própria história natural da HCC se desenvolve lentamente através dos anos, fica claro que estes estudos não foram criados de forma a avaliar quais os efeitos benéficos da terapêutica antiviral a longo prazo.

Uma revisão sistemática concluiu que não foram encontradas diferenças significativas quanto à morbilidade e mortalidade global após tratamento com INF/Ribavirina em comparação com monoterapia com INF (Kjaergard et al 2001). Aliás, esta associação terapêutica melhorou a qualidade de vida, com redução das complicações de doença hepática, e prolongou a sobrevivência (Kasahara et al 2004; Yoshida et al 2002).

Assim, quando pesamos a relação custo/benefício, advém o dado importante de que o tratamento, apesar de caro, reduz em última análise os custos associados a patologia hepática que iria sobrevir com todas as complicações hepáticas da hepatite C crónica.

Controverso mantém-se ainda o papel da terapêutica antiviral no que ao CHC diz respeito. Os estudos conduzidos até ao momento referiram uma redução da incidência de CHC nos doentes com hepatite C crónica submetidos a tratamento; no entanto, um viés pode ter ocorrido, já que a inclusão destes doentes na formação do grupo tratado correspondia a doentes com hepatite C crónica num estágio inicial, nos quais o risco de desenvolvimento de CHC é menor. Pelo contrário, outro estudo não detectou qualquer

diminuição da incidência de CHC nos doentes cirróticos com hepatite C crónica tratados com INF. Na verdade, quando já existe cirrose, o risco de CHC persiste, apesar da erradicação viral, pelo que estes doentes devem continuar a ser alvo de vigilância periódica com ecografia hepática e doseamento de alfa-fetoproteína sérica (Dienstag and McHutchison 2006).

Esquemas Terapêuticos Propostos

Doentes infectados pelos genótipos 2 e 3

Hadziyannis et al 2004 demonstraram que 78% destes doentes atingiam uma RVM com **24 semanas** de peginterferão α -2a (180 mcg/semana) e ribavirina (800 mg/dia). Zeuzem et al 2004 corroboraram esta descoberta num estudo em que 81% dos doentes apresentaram RVM após terapêutica combinada de peginterferão α -2a e ribavirina (600 a 1400 mg/dia, mediante o peso).

Se este é o protocolo terapêutico padrão, pode haver casos que necessitam de menor tempo de tratamento, enquanto outros poderão beneficiar de maior duração da terapêutica.

Num estudo italiano, comparou-se 12 com 24 semanas de tratamento com peginterferão α -2b (1.0 mcg/semana) e ribavirina (1000-1200 mg/dia) em doentes com hepatite C crónica, infectados pelos genótipos 2 e 3. Com apenas 12 semanas de tratamento, a RVM foi de 87% para o genótipo 2 e de 77% para o genótipo 3, desde que houvesse RVR (Mangia et al 2005).

von Wagner et al 2005 trataram com peginterferão α -2a (180 mcg/semana) e ribavirina (800-1200 mg/dia) doentes com infecção crónica pelos genótipos 2, 2/3 e 3. Ocorreu RVR em 93% dos doentes, tendo-se verificado RVM em 80% dos doentes que

efectuaram 24 semanas de tratamento e em 82% daqueles que realizaram tratamento em apenas 16 semanas.

O estudo ACCELERATE, que incluiu 1469 doentes infectados pelos genótipos 2 e 3, mostrou RVM mais baixa no subgrupo tratado durante 16 semanas do que no esquema habitual (65% vs 76%). Apesar desta diferença, o estudo permite concluir que há doentes que podem ser seleccionados para uma abordagem terapêutica mais curta sem perda significativa da eficácia.

Vários estudos têm sugerido que, em virtude de uma maior carga viral ou da presença de esteatose, é pior a resposta à terapêutica nos infectados pelo genótipo 3a.

Zeuzem et al 2004 verificaram que 93% dos doentes com hepatite C crónica infectados pelo genótipo 2 alcançavam RVM contra os 79% daqueles infectados pelo genótipo 3.

A estes, estava associada uma percentagem de recidiva de 23% para valores de virémia superiores a 600.000 UI/ml, e de 8% se a carga viral fosse inferior a este valor.

von Wagner et al 2005 demonstraram igualmente que apenas 59% dos doentes infectados pelo genótipo 3 atingiam RVM, subindo para 85% se a virémia fosse inferior a 800.000 UI/ml.

Sendo o genótipo 3 um dos mais prevalentes na nossa população, é deveras importante determinar a virémia e, eventualmente realizar biopsia hepática, podendo optar-se por prolongar a terapêutica para além das 24 semanas se houver virémia elevada ou esteatose.

Doentes infectados pelos genótipos 1 e 4

São recomendadas doses padrão de peginterferão α e de ribavirina, durante **48 semanas** para os doentes com hepatite C crónica infectados pelos genótipos 1 ou 4. No entanto, poder-se-á propor um esquema mais curto, 36 semanas, aos doentes infectados pelo genótipo 4 com carga viral inferior a 800.000 UI/ml.

Nos doentes infectados pelo genótipo 1, com baixa carga viral e RVR, a terapêutica poderá ser encurtada para 24 semanas. Isso foi demonstrado por Hadziyannis et al 2004 no estudo referido anteriormente, e também por Zeuzem et al 2006 num estudo que incluiu 235 doentes com virémia inferior a 600.000 UI/ml e fibrose pouco marcada, nos quais foram administrados 1,5 mcg/Kg/semana de peginterferão α -2b e 800-1400 mg/dia de ribavirina (conforme o peso), durante 24 semanas; no subgrupo que atingiu RVR, verificaram que 89% atingiram RVM.

Pelo contrário, nos doentes infectados pelo genótipo 1, com elevada carga viral ou com cirrose, ou resistentes a tratamento prévio, ou com RVL, pode haver vantagem no prolongamento da terapêutica até às 72 semanas.

Um estudo recente de mostrou que a RVM era idêntica com 48 semanas (53%) ou com 72 semanas (54%) de tratamento com peginterferão α -2a e ribavirina, sugerindo, contudo, que doentes com valores positivos de ARN-VHC às 12 semanas, poderão beneficiar dum prolongamento da terapêutica até às 72 semanas (Berg et al 2006)

Esquema terapêutico recomendado actualmente:

- Nos doentes infectados pelo genótipo 1 pode considerar-se um tratamento mais curto (24 semanas) para os que tiverem valores de virémia inferiores a 600.000 UI/ml antes da terapêutica e RVR com peginterferão α -2b em associação com ribavirina,

continuando a propor-se 48 semanas de tratamento para todos os outros e também para os infectados por outros génotipos que não sejam 2 e 3;

- Nos doentes infectados pelos génotipos 2 e 3 com RVR, pode-se considerar uma duração de tratamento de 12 a 16 semanas, mantendo-se as 24 semanas para os outros;
- Nos doentes infectados pelo génotipo 3 com valores de virémia acima das 800.000 UI/ml e/ou esteatose superior a 33%, deve ponderar-se a necessidade de tratamento por um tempo superior a 24 semanas;
- Os doentes infectados pelo génotipo 4 devem ser tratados durante 48 semanas, no entanto, os que tiverem baixa carga viral poderão necessitar de apenas 36 semanas;
- Doentes com cirrose compensada beneficiam da terapêutica. De facto, neste grupo é importante o controlo da progressão da fibrose e, ainda, a erradicação viral que poderá diminuir o risco de CHC e o risco de recidiva após transplante hepático;
- Doentes resistentes a INF em monoterapia ou a terapêutica combinada com ribavirina devem ser tratados com peginterferão e ribavirina, sendo que apenas 20 a 25% atingirão RVM. Para aqueles que não apresentam RVM a esta última associação, não há actualmente qualquer protocolo de manutenção terapêutica aprovado. Decorre o estudo REPEAT, em que se procura observar as respostas dos doentes a uma dose mais elevada de peginterferão ou mais tempo de tratamento.

Quanto à dose mais adequada de ribavirina a utilizar, Hadziyannis et al 2004 mostraram que 52% dos doentes crónicos infectados pelo génotipo 1 tratados com peginterferão em associação com 1000 mg/dia de ribavirina (se peso inferior ou igual a 75 Kg) ou 1200 mg/dia de ribavirina (se peso superior a 75 Kg) durante 48 semanas, atingiam RVM. A dose recomendada de ribavirina nos génotipos 2/3 é de 800 mg/dia.

Regras de suspensão terapêutica

Antes do início do tratamento, dever-se-á proceder à determinação quantitativa dos valores de ARN-VHC basais, repetindo-se essa mesma avaliação quantitativa às 12 semanas de tratamento. Se não se verificar resposta viral precoce, a probabilidade de não atingir RVM é de quase 100%. Perante isto, deve suspender-se a terapêutica em doentes que toleram mal o tratamento e que falham na obtenção de resposta viral precoce. Ao continuar o tratamento, deve ser pesquisado o ARN-VHC às 24 semanas, por PCR, parando o tratamento em caso de positividade.

No final do tratamento, dever-se-á testar a presença de ARN-VHC com um teste qualitativo ou um teste quantitativo mais sensível para apurar a ocorrência de resposta viral e repeti-lo 24 semanas depois para detectar a ocorrência ou não de RVM (National Institute of Health Consensus Development Conference statement 2002). Ao atingir RVM 6 meses após o fim do tratamento, 98% dos doentes revelarão RVM indefinidamente, sendo sinónimo de cura, já confirmada a mais de 5 e de 10 anos pós-tratamento (Dienstag and McHutchison 2006).

As **Figuras 1. e 2.** preconizam qual a abordagem clínica a realizar perante um doente infectado pelo G1 e G2/3, respectivamente.

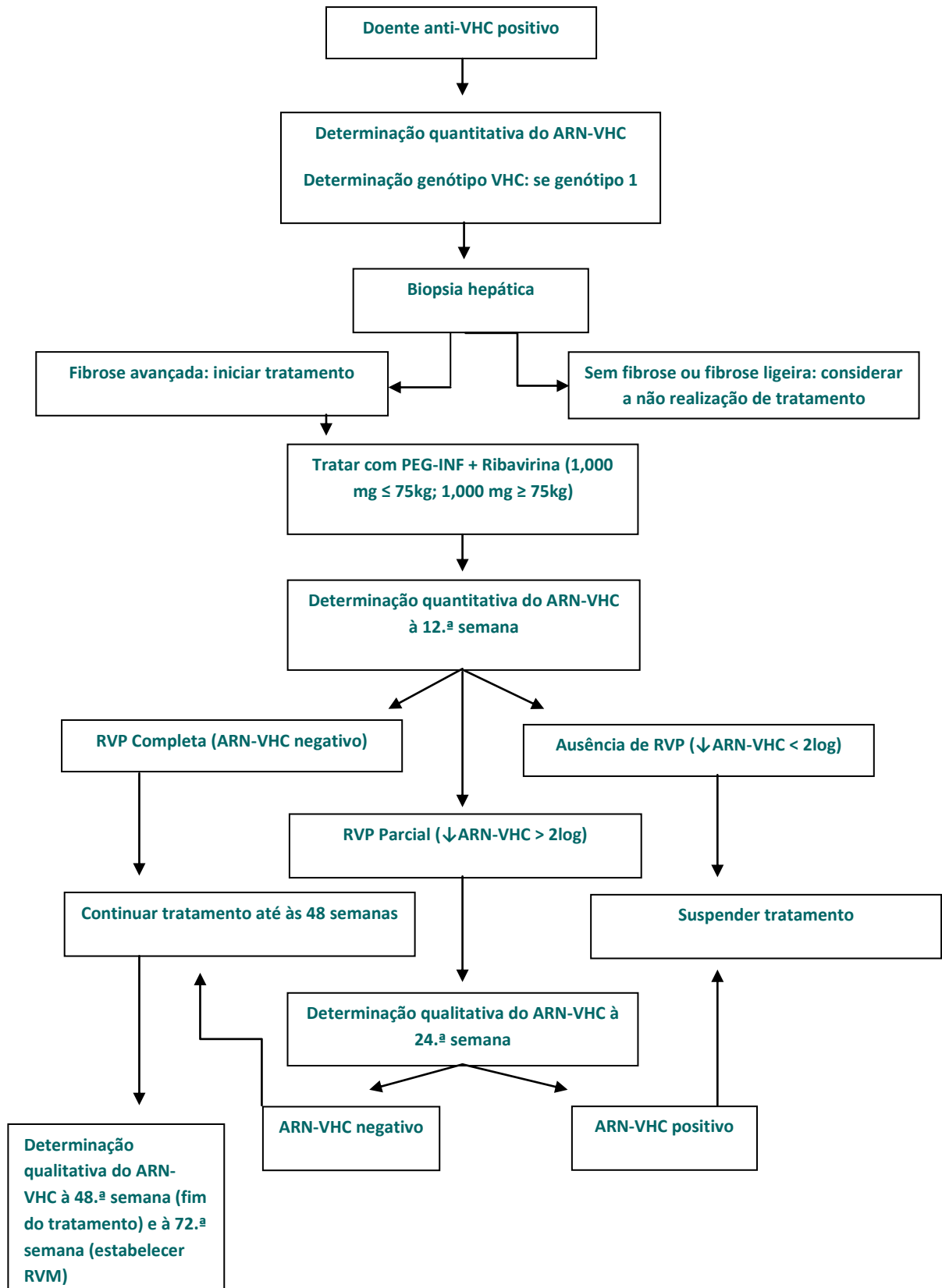


Figura 1. Algoritmo de tratamento em doentes infectados pelo genótipo 1

RVM, resposta viral mantida; RVP, resposta viral precoce. RVR está omitida deste algoritmo de tratamento uma vez que ainda não foi adequadamente avaliado. O ARN-VHC deve ser quantificado utilizando um método sensível (10-50 UI/mL).

Adaptado de Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C 2009

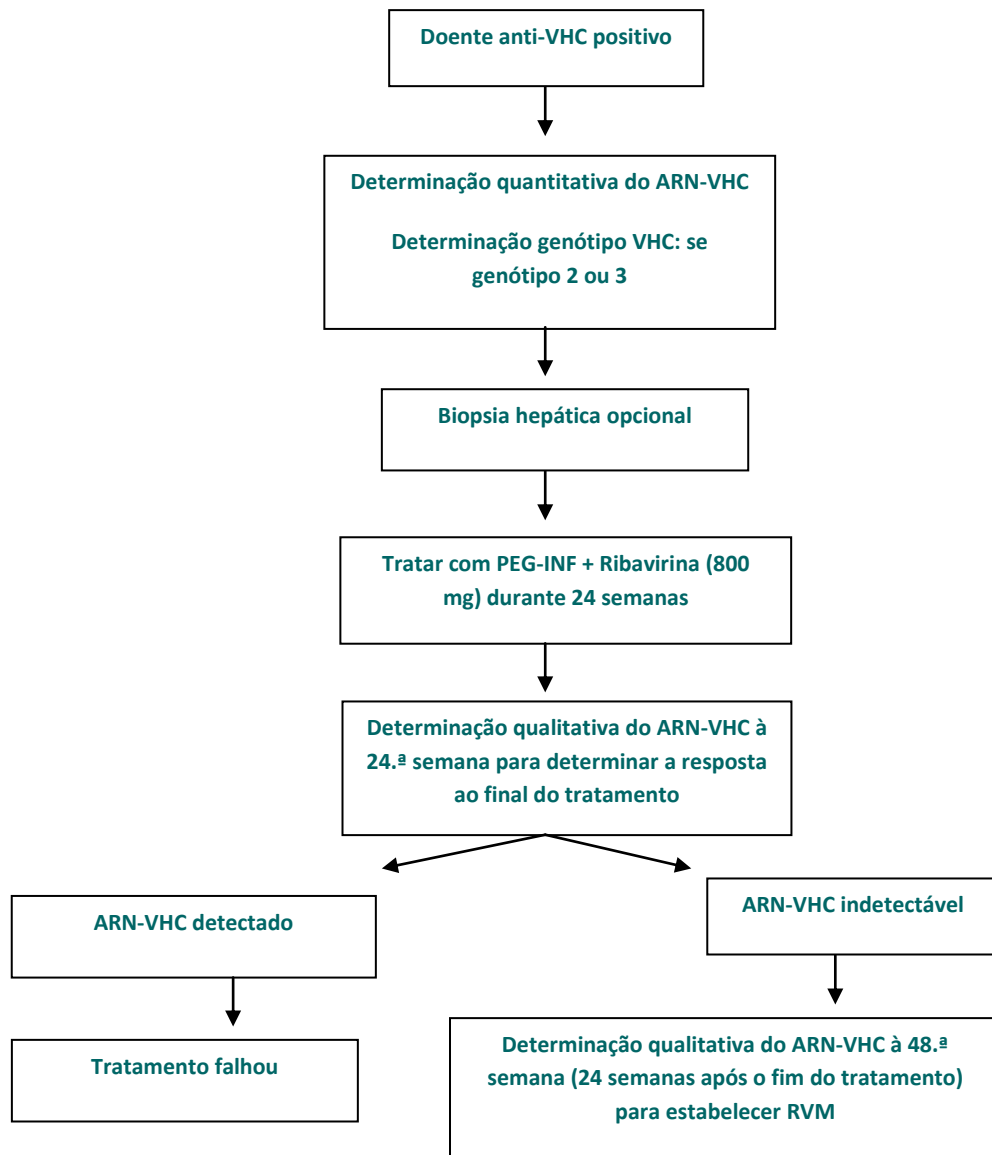


Figura 2. Algoritmo de tratamento em doentes infectados pelos genótipos 2 e 3

RVM, resposta viral mantida; RVP, resposta viral precoce. RVR está omitida deste algoritmo de tratamento uma vez que ainda não foi adequadamente avaliado. O ARN-VHC deve ser quantificado utilizando um método sensível (10-50 UI/mL).

Adaptado de Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C 2009

Os efeitos secundários

Os efeitos secundários são frequentes e constituem causas importantes de não adesão à terapêutica. Podem obrigar à redução de doses ou mesmo à suspensão terapêutica.

Incluem:

- sintomas gripais [respondem ao acetaminofeno ou AINEs];
- depressão medular (leucopenia e trombocitopenia);
- alterações do humor: irritabilidade, dificuldade de concentração e depressão [responde a anti-depressivos], insónia [responde a indutores do sono];
- reacções auto-ímmunes, nomeadamente tiroidite auto-ímmune.

Doentes tratados podem experienciar enfraquecimento do cabelo e até alopecia, insónia, alterações visuais, fadiga, emagrecimento, diminuição da acuidade auditiva, pneumonite intersticial, pancreatite, colite e exacerbação de doenças inflamatórias (p. ex.: psoríase).

Outro efeito secundário frequente é a sinusite e a precipitação de crises de gota.

A neutropenia ocorre mais frequente em doentes que fazem PEG-INF do que naqueles que recebem INF, sendo que as reduções da dose são mais frequentes naqueles. Embora a neutropenia seja frequente nestes doentes, o risco de infecção permanece baixo mesmo com contagens de neutrófilos inferior a 500/mm³; nestes está indicada a descontinuação de PEG-INF. Raramente será necessário tratamento com factor de estimulação de colónias de granulócitos.

Contagens de plaquetas inferiores a 25.000 são indicação para descontinuação de PEG-INF.

A ribavirina comporta um efeito secundário bastante importante: a anemia hemolítica.

Desta forma, deve ser evitada em doentes com anemia severa e naqueles que não

toleram a instalação de anemia no seu quadro clínico débil (doentes com doença cardiovascular/cerebrovascular). O tratamento com ribavirina terá que ser descontinuado na presença de valores de Hb \leq 8.5 g/dl.

Na eventual apresentação deste sintoma, poder-se-á proceder a uma redução da dose de ribavirina ou a administração concomitante eritropoietina. Estudos preliminares sugerem que a administração de eritropoietina melhora os sintomas de anemia, a qualidade de vida, permitindo ainda a manutenção de doses terapêuticas de ribavirina.

Actualmente encontra-se sob investigação uma segunda geração de ribavirina, nomeadamente a prodroga viramidina, hepato-específica, necessitando ser metabolizada a nível dos hepatócitos para a formação do seu composto activo ribavirina; em estudos preliminares a sua associação com PEG-INF demonstrou uma menor frequência e gravidade de quadros de anemia. A ser provada a eficácia e melhor tolerância desta associação, será possível manter a administração de doses terapêuticas de ribavirina, sem necessidade de redução das doses administradas ou administração de factores de crescimento de células sanguíneas.

Pelo facto da ribavirina possuir excreção renal, deve ser evitada em doentes com IR; este composto apresenta igualmente um carácter teratogénico em animais, sendo contraindicada na gravidez, necessitando de medidas rigorosas de contracepção em mulheres em período fértil e nos seus parceiros sexuais.

Apesar da depressão severa e ideação suicida serem raras em doentes tratados com INF ou PEG-INF, a depressão é a primeira causa de descontinuação terapêutica (Dienstag and McHutchison 2006).

Que futuro?

Têm sido estudados novos interferões e novas moléculas, genericamente designadas por “specifically targeted therapy against hepatitis C- STAT-C”, dirigidas a alvos das células que inibem a replicação do HCV.

Novos interferões: promovem uma alternativa terapêutica mais cómoda e com menos efeitos adversos associados, no entanto, não aumentam a taxa de RVM em relação à terapêutica convencional.

- Albinterferão: é um polipeptídeo obtido geneticamente pela fusão da albumina com o interferão alfa-2b, resultando num composto com maior tempo de semi-vida quando comparado com o PEG-IFN. No entanto, os efeitos adversos deste fármaco são sobreponíveis aos do PEG-IFN.

- Locterão: é um interferão alfa-2b de libertação controlada, sendo administrado a cada 2 semanas. Demonstrou menos sintomas pseudo-gripais do que o PEG-IFN alfa-2b, sendo por isso melhor tolerado.

- Peginterferão-γ: demonstrou ausência de sintomas pseudo-gripais e de efeitos secundários hematológicos.

Terapêutica específica contra a hepatite C crónica (“specifically targeted therapy against hepatitis C- STAT-C”)

Inibidores da protease impossibilitam a replicação normal do VHC.

A monoterapia com os inibidores da protease demonstrou diminuir a carga viral, mas associou-se à emergência de resistências. A investigação de alguns destes fármacos foi

suspensa, por efeitos secundários ou por baixa eficácia antiviral. O telaprevir e o boceprevir, em associação ao PEG-INF/Ribavirina, são os que estão em fase de ensaio mais avançada. Outros inibidores da protease (ITNM-191, SCH 900158, TMC435, BI201335 e MK-7009) encontram-se em fases mais precoces do seu desenvolvimento.

Os inibidores da polimerase compreendem duas classes: nucleosídeos e não-nucleosídeos. Os análogos dos nucleosídeos são convertidos em trifosfatos pelas quinases celulares e incorporados na cadeia de ARN como cadeias terminais. O mecanismo de acção dos não-nucleosídeos é diferente deste, pelo que a resistência cruzada entre estas duas classes é pouco provável de ocorrer.

Análogos dos nucleosídeos:

R7128: doentes não respondedores tratados com R7128 1,500 mg 2 id demonstraram uma redução média de carga viral de cerca de 2.7 log₁₀ UI/mL após 14 dias de tratamento. Actualmente, encontra-se em estudo a sua associação com peginterferão alfa-2a e ribavirina em doentes naïve ao tratamento antiviral, infectados pelo genótipo 1. R7128 também mostrou actividade antiviral contra os genótipos 2 e 3 do VHC *in vitro*. A sua combinação com peginterferão alfa-2a e ribavirina está a ser estudada em doentes infectados pelos genótipos 2 e 3 que não responderam anteriormente ao tratamento baseado no INF.

Análogos dos nucleótidos:

IDX184: é uma prodroga hepato-específica criada para promover a formação do trifosfato activo a nível hepático enquanto evita a exposição sistémica à droga-mãe e ao seu metabolito nucleosídeo. A sua administração oral a chimpanzés infectados pelo HCV resultou numa potente actividade antiviral. Esperam-se resultados clínicos.

Análogos não nucleosídeos:

HCV-796: em monoterapia, revelou um efeito antiviral máximo 4 dias após o início do tratamento, com uma redução média de ARN-VHC de 1.4 log₁₀ UI/mL. A sua combinação com peginterferão alfa-2b conduziu a uma redução de 3.3-3.5 log₁₀ UI/mL após 14 dias de tratamento, comparado com 1.6 log₁₀ UI/ml com peginterferão alfa-2b em monoterapia.

MK-3281, ABT-072 e ABT-333 são outros inibidores da polimerase não-nucleosídeos em desenvolvimento. ABT-072 e ABT-333 demonstraram biodisponibilidade oral em ratos e cães, estabilidade metabólica *in vitro* e reduzido potencial para interações farmacológicas, factos que são predizentes duma farmacocinética favorável em humanos.

A associação terapêutica entre o inibidor da polimerase nucleosídeo R7128 e o inibidor da protease ITNM-191 revelou uma substancial actividade antiviral em doentes com hepatite C crónica. O ensaio INFORM-1 considera que ambos os compostos possuem diferentes perfis de resistência pelo que se especula uma associação entre os dois vantajosa. Após 14 dias de terapêutica combinada verificou-se uma redução entre 2.9 e 5.0 log₁₀ UI/mL.

Inibidores da entrada do VHC

A hepatite C crónica é caracterizada por um turnover elevado de células infectadas e pela contínua infecção de novo de células-alvo, razão pela qual se especulou a constituição da proteína E2 do envelope do VHC como um alvo terapêutico de excelência. Nesta sequência foi desenvolvido um anticorpo monoclonal contra um

epitopo linear da glicoproteína E2 HCV: MBL-HCV1, que neutraliza pseudovírus com os mais variados genótipos.

JTK-652 é outro inibidor da entrada do VHC que demonstrou elevada actividade inibitória *in vitro* contra os polimorfismos a e b do genótipo 1 do VHC. Ao ser administrado em doentes infectados pelo genótipo 1, no entanto, não foram verificadas alterações significativas dos valores de ARN-VHC após 29 dias de tratamento, sugerindo que este composto tem pouca actividade antiviral *in vivo*.

Alvos das células que inibem a replicação do HCV

Inibidores da ciclofilina

Ciclofilinas são proteínas presentes nas células humanas envolvidas na montagem das proteínas, participando na replicação do VHC. A ciclofilina B liga-se à polimerase NS5B e estimula a sua actividade de ligação de ARN. Inibidores da ciclofilina mostraram elevada actividade antiviral *in vitro* e *in vivo*. O inibidor da ciclofilina DEBIO-025 provou actividade antiviral contra VHC e VIH na fase I de ensaios em doentes co-infectados. Em associação com peginterferão alfa-2a e ribavirina, mostrou boa tolerância e redução da virémia de 0.88-2.38 log₁₀ UI/mL em doentes infectados pelo genótipo 1 e não-respondedores a terapêutica anterior com PEG-INF/Ribavirina.

NIM811 é outro inibidor da ciclofilina que apresenta actividade antiviral *in vitro*. Em doentes infectados com genótipo 1 e que sofreram recaída após tratamento com PEG-INF/Ribavirina, NIM811 em associação com peginterferão alfa-2a demonstrou uma diminuição da virémia de 2.78 log₁₀ UI/mL após 14 dias de tratamento em comparação com 0.58 log₁₀ UI/mL com peginterferão alfa-2a em monoterapia. De referir que a este

composto se associa uma diminuição da contagem de plaquetas e aumento dos níveis séricos de bilirrubina.

Desta forma, os mais recentes estudos revelam que os inibidores VHC específicos em associação com o tratamento standard, proporcionam taxas mais elevadas de RVM com uma menor duração de tratamento. Esperam-se os resultados da fase 3 dos ensaios clínicos para que se preconize a terapêutica tripla como tratamento standard de doentes com hepatite C crónica.

A maior vantagem deste tratamento inovador reside na melhor resposta à terapêutica dos doentes infectados com o genótipo 1 que sofreram recaída após tratamento com PEG-INF/Ribavirina ou que nunca efectuaram este esquema terapêutico. Mantém-se, no entanto, uma questão em aberto: será esta uma alternativa válida para doentes que não responderam a tratamento anterior? O estudo PROVE3 demonstrou que cerca de 40% desses doentes atingiram RVM após terapêutica tripla. O objectivo último da terapêutica antiviral é permitir a erradicação do VHC sem recorrer ao peginterferão/ribavirina associando, para isso, inibidores nucleosídeos com inibidores não-nucleosídeos ou associando inibidores HCV específicos com inibidores inespecíficos (p.ex.: ciclofilina). Os resultados preliminares demonstraram grande tolerância e actividade antiviral adicional. Permanece a dúvida sobre qual a duração de tratamento ideal para que se verifique erradicação viral (Kronenberger and Zeuzem 2009).

O doente concreto é naturalmente distinto do doente virtual, justificando-se o cultivo da individualização terapêutica que se revelará fundamental para a tentativa de obtenção de RVM. Nessa tentativa, há vários doentes que poderão incluir grupos onde a abordagem terapêutica deverá ser repensada.

Grupos Especiais

1- Co-infecção pelo VIH e o VHC

Cerca de 40 milhões de pessoas são portadores do VIH, sendo que 30 a 40% estarão co-infectadas pelo VHC. Estas percentagens poderão atingir os 60-85% se nos incidirmos na prevalência desta co-infecção em grupos de risco acrescido, como sejam os UDIV (Soriano et al 2004).

Graças à terapêutica anti-retrovírica altamente eficaz, HAART, a mortalidade pela SIDA decresceu de 30% para 8% entre 1995 e 1997. Nesta sequência, a doença hepática crónica (da qual o VHC é o principal responsável) tornou-se a 1.^a causa de morte não-relacionada à SIDA no infectado VIH (Monga et al 2001).

Actualmente nos EUA, cerca de 50% das mortes no VIH devem-se às complicações da doença hepática terminal e, dentro deste subgrupo, foram observados valores de CD4 superiores a 200 células/mm³, com virémias VIH indetectáveis, em mais do que 50% dos casos (Samaniego et al 2002).

A prevalência da co-infecção é determinada pela partilha de uma importante via de transmissão, a via parenteral. Os genótipos do VHC no doente infectado pelo VIH

reflectem as suas vias principais de transmissão: G-1b: VHC pós-transfusional; G-1a, G-3 e G-4: UDIV.

A resposta à terapêutica é condicionada pela maior prevalência de co-infecção VIH com génotipos 1 e 4 do VHC, pela presença frequente de valores mais elevados de virémia VHC e pela fibrose em estágio mais avançado em 50% dos doentes à altura do diagnóstico (Soriano et al 2004). O grau de imunossupressão que pode contra-indicar a iniciação do tratamento e a maior toxicidade potencial *versus* a interacção dos fármacos a utilizar pode ser responsável por uma diminuição da resposta à terapêutica.

Neste contexto, nasce uma nova história natural, epidemiológica, com o surgimento de novas manifestações clínicas e respostas às terapêuticas instituídas. Não há evidência que o VHC afecte a progressão da infecção VIH, no entanto, a hepatite pelo VHC exhibe um curso acelerado para estádios avançados de doença no contexto da co-infecção VHC-VIH. Assim, após 15 anos de doença, 30% dos doentes desenvolvem cirrose; e o CHC surge 10 anos mais cedo comparativamente com a monoinfecção (Soriano et al 2004).

A co-infecção VHC/VIH traduz, portanto:

- uma imunossupressão que se traduz numa diferente resposta imune do organismo: quando os linfócitos CD3/CD30 estão infectados pelo VIH, a sua produção de citocinas é desviada para uma resposta inflamatória TH2, mais do que TH1 protectora;
- uma cinética diferente do VHC condicionando pior resposta à terapêutica (lentificação do processo de *clearance* viral e de *clearance* dos hepatócitos infectados);
- **um risco aumentado de hepatotoxicidade com HAART, de interacção dos fármacos e os problemas daí decorrentes;**

- o aumento da diversidade genómica VHC pelo desenvolvimento de quasiespécies;
- história natural da doença hepática acelerada;
- **maior replicação do VHC: elevação do ARN-VHC no plasma e nos tecidos de cerca de 1 log em média, propiciando um maior dano hepático;**
- o aumento da transmissão vertical e sexual do VHC.

Quadro VIII- Recomendações gerais

- Os doentes devem suspender o consumo de álcool, uma vez que promove a replicação viral, acelera a fibrogénese e a progressão da doença hepática;
- A toxicomania não excluirá, por si só, os doentes da terapêutica da hepatite viral crónica. Tem-se verificado uma maior adesão à terapêutica após os sucessos da HAART nos UDIV infectados pelo VIH, sendo que a terapêutica da desintoxicação prévia será sempre preconizada e ideal;
- Recomenda-se o uso de preservativo pela possibilidade de transmissão ocasional de VHC por via sexual;
- Deverá efectuar-se o rastreio das hepatites A e B, bem como a vacinação dos indivíduos não-imunes. Preferencialmente, a vacinação dever-se-ia realizar numa fase precoce da infecção já que a resposta vacinal se dá em função do valor de CD4. Contudo, mesmo em doentes com valores de CD4 inferiores a 200 células/mm³, aconselha-se a sua imunização. Nos não-respondedores, proceder-se-á a novo ciclo terapêutico para que a imunização VHB possa consistir em quatro administrações (0, 1, 2 e 6-12 meses) com o dobro da dose habitual. Posteriormente, dever-se-á monitorizar a resposta vacinal anualmente;
- No doente com fibrose avançada, proceder-se-á à vigilância do CHC pelo doseamento da α -fetoproteína;
- O doente com cirrose hepática deverá realizar uma endoscopia digestiva alta a cada 1-2 anos;
- As recomendações gerais para o uso de HAART são as mesmas no co-infectado, contudo, existe um aumento da hepatotoxicidade dela decorrente (superior a 15% dos casos) e várias interacções terapêuticas poderão ocorrer.

Os critérios mais relevantes na intenção de tratamento prendem-se com o grau de imunossupressão.

A avaliação deverá ser individualizada, caso a caso.

O doente ideal teria idade inferior a 40 anos, ausência de cirrose, virémia VHC inferior a 8×10^5 UI/ml, genótipo não-1, valores de ALT superiores a $3 \times$ ULN e valor de CD4 superior a $500/\text{mm}^3$.

No entanto, há aspectos controversos no que à necessidade de tratamento diz respeito.

Um dos quais prende-se com a realização ou não de estudo histológico antes da selecção da abordagem médica adoptar perante o doente.

- Os detractores da histologia advogam que mesmo naqueles doentes com aminotransferases normais, 30% dos quais apresentado já fibrose F2-3, e nos com menor intensidade de fibrose, a rapidez de evolução da doença é maior, pelo que não se justificaria a realização de biopsia prévia.

- Os que apoiam o recurso à histologia fundamentam-se na evidência que a terapêutica actualmente disponível poderá permitir uma RVM de apenas 27% em doentes mais imunossuprimidos, nomeadamente aqueles com valores de CD4 inferiores a $200/\text{mm}^3$ e/ou infectados pelos G-1 e 4 com virémia elevada.

Há consenso para iniciar o tratamento do VHC nos infectados VIH com valores de CD4 superiores a $500/\text{mm}^3$, no doente sem necessidade de terapia HAART; e para adiar o tratamento quando os valores de CD4 são inferiores $200/\text{mm}^3$.

A polémica subsiste quando:

- o doente apresenta valores de CD4 superiores a $350/\text{mm}^3$, mas virémia VIH elevada (superior a 5×10^4 cp/ml);

- o doente já se encontra sob terapêutica HAART, mas possui valores de CD4 inferiores a 200 células/mm³.

Nestes casos, para além de determinar o genótipo e a carga viral, predizentes virais da resposta à terapêutica, há necessidade de estimar o tempo de evolução da hepatite C, aferir a severidade da doença hepática e extensão da imunossupressão VIH.

A terapêutica do VHC na infecção VIH consiste na associação do PEG-INF α -2a/ α -2b, sc semanal, em doses *standard*, associado à ribavirina na dose de 1.000-1.200 mg/d nos G-1 e 4 e alta carga viral ($>8 \times 10^5$ UI/ml), e 800 mg/d nos G-2 e 3, durante 48 semanas, consoante o peso (Alberti et al 2005).

Proceder-se-á à monitorização às 12 semanas e reavaliação às 24 semanas, em associação com a avaliação mensal dos CD4.

O **Quadro IX** apresenta os factores que estão na base de menor resposta à terapêutica neste grupo.

Quadro IX- Factores de menor resposta à terapêutica na co-infecção VHC-VIH

- Uso de doses inferiores ou subóptimas de Ribavirina;
- Menor acção da terapêutica VHC no contexto da co-infecção;
- Estádio de fibrose avançado ou rápida evolução para estádios de fibrose avançados;
- Altas taxas de esteatose;
- Características virológicas desfavoráveis (maiores cargas víricas, G-1 e 4 mais frequentes);
- Menor *clearance* vírica inicial sob tratamento;
- Recidivas mais frequentes após terapêutica;
- Altas taxas de *drop out* devidas a efeitos colaterais;
- Menor adesão à terapêutica.

Permanecerá sempre o perigo de potenciais interações e hepatotoxicidade das drogas usadas e a possibilidade de ocorrência da síndrome de recuperação imune.

2- Doentes hemodialisados

A infecção por VHC é actualmente a causa mais frequente de doença hepática nos doentes hemodialisados e transplantados renais. A sua prevalência tem vindo a decrescer significativamente nos países em que são aplicadas as regras de prevenção, variando, consoante a área geográfica, entre os 5% e os 54%.

Em Portugal, tem-se assistido a um cenário epidemiológico bastante favorável, sendo que nas unidades da Região Centro, a prevalência decaiu de 60% no início da década de 90 para 6,7% em 2005.

Após a virtual eliminação da hepatite C pós-transfusional através da implementação do rastreio sistemático em todas as dádivas de sangue, a grande responsável pela infecção VHC entre os hemodialisados passou a ser a transmissão nosocomial nas unidades de hemodiálise.

O **Quadro X** apresenta as causas importantes de disseminação do VHC nas unidades de hemodiálise.

Quadro X- Causas importantes de disseminação do VHC nas unidades de hemodiálise

- Manipulação de fármacos comuns a vários doentes;
- Lavagem inadequada das mãos pelos técnicos de saúde;
- Reutilização do dialisador;
- Contaminação interna das máquinas de diálise;
- Contaminação através de objectos partilhados pelos doentes.

A adoção de uma rotina rigorosa de precauções universais é suficiente para impedir esta transmissão.

Os doentes hemodialisados têm, em regra, uma sobrevivência diminuída pelo que geralmente as complicações da doença hepática terminal não se manifestam. Assim, apenas 1,5 % a 2% desenvolve cirrose, sendo que a mortalidade neste subgrupo é significativamente maior, aproximadamente 35%.

Na grande maioria destes doentes, a actividade inflamatória é ligeira e a doença não é progressiva, tendo uma evolução mais favorável em relação àqueles com hepatite C crónica e função renal normal. Na verdade, os doentes que se mantêm em diálise por 10 a 15 anos evoluem para um espectro de aminotransferases normais e negatização de ARN-VHC (por provável destruição mecânica das partículas virais que são adsorvidas à superfície da membrana de diálise).

Cerca de 1/3 dos doentes responde à terapêutica e a resposta viral mantida atingida antes do transplante renal, parece manter-se após o mesmo.

Neste grupo, poder-se-á optar pelo PEG-INF α -2a, 135 μ g/semana, ou pelo PEG-INF α -2b, 1 μ g/kg/semana, no entanto, estes parecem não oferecer vantagem sobre o INF, apresentando uma taxa de efeitos secundários mais graves do que aquele.

A associação de ribavirina está contra-indicada nestes doentes uma vez que a diminuição da eliminação renal leva à rápida acumulação do fármaco, resultando em hemólise severa (Dienstag and McHutchison 2006).

3- Doentes transplantados renais

Todos os doentes insuficientes renais candidatos a transplante renal que apresentem infecção por VHC, deverão realizar biopsia hepática com o intuito de avaliar a gravidade da doença hepática e excluir a existência de cirrose. A sua realização permitirá, portanto, traçar uma abordagem terapêutica exequível e adequada ao doente.

A biopsia deverá realizar-se preferencialmente por via transjugular, uma vez que a doença renal cursa com disfunção plaquetar e alterações da coagulação contribuindo para um risco hemorrágico maior (Ghany et al 2009).

[A cirrose hepática constitui contra-indicação relativa para transplante renal, pois a sua presença implica mau prognóstico após o transplante e a falência hepática é a causa de morte na maioria dos casos. Assim, nos casos de cirrose, deve ser considerada a hipótese de transplante duplo, hepático e renal. No entanto, como o transplante hepático apenas se justifica nos casos de cirrose descompensada (classes B e C de Child-Pugh), é controversa a atitude a tomar nos casos de cirrose compensada (classe A de Child-Pugh). Então, é aí que alguns autores defendem que se deveria submeter esses doentes a terapêutica antiviral que, ao evitar a progressão da doença hepática, poderia torná-los candidatos a transplante renal.]

O **Quadro XI** representa a classificação de severidade de doença hepática Child-Pugh.

Quadro XI- Classificação de severidade de doença hepática Child-Pugh			
Variável	1	2	3
Brb sérica (mg/dL)	inferior a 2.0	2.0-3.0	superior a 3.0
Albumina sérica (mg/dL)	superior a 3.5	2.8-3.5	inferior a 2.8
TP INR	inferior a 1.7	1.7-2.3	superior a 2.3
Ascite	ausente	facilmente controlada	difícilmente controlada
Encefalopatia	ausente	mínima	coma avançado

O *score* é calculado somando os parâmetros Brb sérica, Albumina sérica, TP INR, Ascite e Encefalopatia (valores de 5-15).

Classe A: 5-6
Classe B: 7-9
Classe C: 10-15

Nos doentes transplantados renais com anti-VHC, existe aumento dos níveis médios da ALT e da replicação viral, em consequência da imunossupressão, pelo que advém um maior risco de progressão de doença hepática. Particularmente os corticosteróides têm efeito deletério sobre a replicação viral e a evolução para cirrose, pelo que a sua dose deverá ser reduzida para o mínimo indispensável. Por sua vez, o micofenolato de mofetil e os inibidores da calcineurina parecem ter influência mais favorável.

A sobrevivência do doente e do enxerto em 10 a 20 anos é significativamente afectada. Mesmo assim, o transplante constitui o melhor tratamento para os doentes com IRC e hepatite C crónica, uma vez que melhora a qualidade de vida a longo prazo, relativamente àqueles que se mantêm em diálise (Ghany et al 2009).

Assim, no estado actual da arte, assiste-se a uma limitação marcada das possibilidades terapêuticas da hepatite C nos transplantados renais. Exceptuando os casos de doentes que incluem ensaios clínicos e aqueles com doença hepática muito agressiva, doentes transplantados renais não deverão realizar terapêutica antiviral. Aquilo que podemos oferecer consiste no tratamento pré-transplante que ao conseguir suprimir a replicação viral, permitirá na maior parte dos casos, a sua manutenção depois do transplante.

4- Hepatite C aguda

Várias metanálises sugerem existir benefício em realizar tratamento antiviral durante hepatite C aguda. O estudo mais promissor consiste num prospectivo, multicentro, ensaio alemão que sugere que ao protelar o início do tratamento antiviral, cria-se uma janela temporal para que a *clearance* espontânea viral possa ocorrer, sem alterar a eficácia final do tratamento (Jaeckel et al 2001). Da mesma forma, e porque o risco de infecção após picada acidental por agulha é de apenas 3% e o tratamento antiviral é tão eficaz após o aparecimento de ARN-VHC, não está indicado tratamento profilático após picada acidental por agulha.

Um estudo conduzido por Nomura et al 2004 versou sobre a modalidade de tratamento com altas doses e curta duração, reforçando a importância de uma intervenção relativamente precoce.

No estado actual da arte, muitas autoridades preconizam o início do tratamento antiviral até 3 meses após o início da hepatite C aguda, e prolongam este tratamento por 24 semanas.

5- UDIV

No passado, a utilização de drogas injectáveis tornava o tratamento antiviral contra-indicado; no entanto, actualmente este grupo representa uma grande maioria dos doentes com hepatite C crónica.

Nestes doentes, a *compliance*, efeitos secundários do foro psiquiátrico e re-infecção por VHC são um problema. Naqueles que integram um programa de reabilitação ou que se encontram totalmente reabilitados, os efeitos secundários do foro psiquiátrico e a disponibilização de seringas e agulhas eram considerados barreiras para a sua inclusão no tratamento (Edlin et al 2001).

O factor decisivo para o sucesso terapêutico neste grupo consiste na participação de profissionais de saúde com experiência em programas de desabitação associando, desta forma, as duas vertentes de tratamento (Edlin et al 2001).

Assim, o tratamento antiviral é recomendado para antigos utilizadores de drogas injectáveis que já o não são no presente, incluindo aqueles que realizam tratamento de substituição com metadona; e naqueles doentes utilizadores activos de drogas injectáveis quando em associação com programas de tratamento de drogas (Edlin et al 2001).

6- Alcoolismo

O consumo abusivo de álcool foi inicialmente considerado uma contra-indicação para realização de terapêutica antiviral.

Durante a *National Institutes of Health Consensus Development Conference on Management of Hepatitis C 2002*, chegou-se às seguintes conclusões: um consumo de álcool, ainda que moderado, provoca efeitos deletérios no curso da doença em doentes

com hepatite C crónica; o abuso continuado de álcool afecta negativamente o sucesso do tratamento antiviral, devendo-se recomendar abstinência do seu consumo antes e durante a realização do tratamento; deve-se aliar o tratamento do alcoolismo com o tratamento da hepatite C crónica nestes doentes.

7- Doentes de raça negra

Os doentes de raça negra apresentam uma maior taxa de infecção por VHC e uma resposta viral menos favorável do que os doentes caucasianos. Vários estudos demonstraram que o genótipo 1 é mais frequente nesta subpopulação, pelo que uma RVM mais baixa poderia ser consequência da prevalência elevada deste genótipo, no entanto, a RVM continua mais baixa do que aquela alcançada pelos doentes caucasianos infectados pelo genótipo 1 (McHutchinson et al 2000).

Apesar de, *a priori*, os doentes de raça negra não atingirem taxas de sucesso tão elevadas como aquelas atingidas pelos doentes caucasianos com hepatite C crónica, deve-lhes ser oferecido tratamento antiviral e explicar as expectativas reais de sucesso com a terapêutica.

8- Patologia hematológica

Talassémia

Em doentes talassémicos com hepatite C crónica, a anemia crónica contra-indica esquemas terapêuticos que incluam a ribavirina. A grande preocupação neste grupo reside na exacerbação da anemia crónica pela ocorrência de anemia hemolítica dose-dependente causada pela ribavirina (Chang et al 2002).

Em alguns estudos incluindo doentes talassémicos tratados com INF, a RVM atingida equivalia àquela obtida em doentes não-talassémicos. Noutro estudo em que esta

subpopulação foi submetida a tratamento com INF e ribavirina, foi relatado uma RVM de 72% em 18 doentes talassémicos, no entanto houve necessidade aumentada de recorrer a transfusão sanguínea (Li et al 2002).

Estes doentes podem ser tratados eficazmente constituindo, no entanto, um grupo onde a taxa de efeitos adversos será previsivelmente maior. Impõe-se como primeira medida reduzir a carga de ferro no doente, e depois iniciar o tratamento antiviral.

Hemofilia

A estes doentes deve ser oferecido tratamento antiviral num esquema idêntico ao dos restantes doentes. Apesar de não existirem dados acerca do uso de PEG-INF/Ribavirina em doentes hemofílicos, pensa-se que a eficácia e a segurança serão semelhantes às observadas nos outros doentes. A duração do tratamento deverá ser guiada pelo genótipo do VHC.

9- Crianças

Apenas uma pequena proporção de doentes com hepatite C crónica são crianças; assim como os adultos, estas são normalmente assintomáticas, e os seus perfis bioquímicos e achados histológicos são similares àqueles verificados na população adulta. No entanto, a velocidade de progressão de doença parece ser menor nesta subpopulação.

O tratamento é sobreponível ao efectuado nos adultos, e tem-se verificado taxas de RVM semelhantes nos dois grupos (Schwimmer et al 2000).

A ribavirina está disponível em forma de solução pediátrica (40 mg/mL), e a dose aprovada de INF alfa-2b para uso pediátrico é de 3 MU/m². A duração do tratamento deverá ser determinada a partir do genótipo do VHC, e o tratamento não está recomendado em doentes com idade inferior a 2-3 anos.

Espera-se resultados de ensaios clínicos envolvendo a associação PEG-INF/Ribavirina.

10-Doença Extrahepática

Apesar de ser frequente a presença de imunocomplexos circulantes nos doentes com hepatite C crónica, manifestações extra-hepáticas sintomáticas raramente ocorrem nestes doentes. Em doentes com vasculite cutânea ou glomerulonefrite resultante de crioglobulinémia mista associada ao VHC, a resposta ao tratamento antiviral é variável, sendo quase sempre desfavorável.

Assim, muitos destes doentes requerem tratamento antiviral de manutenção por tempo indeterminado. Em casos refractários ao tratamento antiviral, poderá ser necessário o recurso a plasmaférese e/ou quimioterapia citotóxica.

Embora raramente, encontra-se descrito linfoma não-Hodgkin em doentes com hepatite C crónica. Um estudo promissor reportou que linfoma de células B associado ao VHC responde bem ao tratamento antiviral (Dienstag and McHutchison 2006).

Transplantação hepática na cirrose viral C

Actualmente, a cirrose viral pós-hepatite C constitui a principal indicação para a transplantação hepática na Europa e nos Estados Unidos da América do Norte (Neumann et al 2004; Saabs et al 2003).

Simultaneamente, a cirrose hepática constitui um grande desafio em termos de transplante hepático, uma vez que se verifica uma elevada incidência de recorrência de doença após a realização do mesmo (Neumann et al 2004; Saabs et al 2003).

A presença de virémia no pós-transplante é um facto presente em quase 100% dos transplantes hepáticos (Castells et al 2005).

A virémia pré-transplante tem importância como factor prognóstico para a severidade da recorrência da doença pós-transplante. Desta forma, os doentes com níveis elevados

de virémia terão uma incidência mais severa da recorrência da doença e maior resistência ao tratamento. (A virémia pré-transplante baixa durante a fase anenhepática para começar a subir novamente, atingindo entre o 1.º e 4.º mês o seu pico máximo. Estabiliza posteriormente, e tem tendência a diminuir.) (Neumann et al 2004; Saabs et al 2003).

Outros factores condicionarão uma pior evolução do enxerto após o transplante, com uma maior gravidade da doença hepática do enxerto e menor resposta ao tratamento **(Quadro XIII)**.

Estima-se que a hepatite crónica do enxerto atinja uma incidência entre 20% e 80%, tendo a hepatite moderada uma incidência de cerca de 60% e a forma mais severa de sensivelmente 20% (Neumann et al 2004).

Quadro XIII- Factores condicionantes de uma pior evolução do enxerto após o transplante

- Nível elevado de virémia ao 4.º mês;
- Idade do dador superior a 55 anos;
- Sexo masculino;
- Raça negra;
- Genótipo do vírus 1;
- Hepatite do enxerto precoce;
- Dador vivo/ HLA semelhante.

Os resultados mais favoráveis da terapêutica não ultrapassam os 50% de RVM com controlo da virémia, redução da inflamação e redução da fibrose.

Existe consenso acerca da introdução da terapêutica numa fase de doença do enxerto, porém mantém-se em aberto a questão de se iniciar a terapêutica imediatamente após o diagnóstico da hepatite (corrente que se tem verificado mais frequente) ou mais tardiamente, após o estabelecimento definitivo da doença com todas as suas

manifestações intra e/ou extra-hepáticas. A terapêutica deverá ser mantida por 24 semanas, se os doentes tolerarem os possíveis efeitos secundários e conseguirem manter a *compliance* com esta.

CONCLUSÕES

Este trabalho de revisão compila a abordagem de avaliação clínica, laboratorial e histológica e ainda a terapêutica a adoptar segundo as *guidelines* actuais. No entanto, justifica-se uma aplicação prudente dos resultados dos ensaios à prática clínica, uma vez que o doente concreto é naturalmente distinto do doente médio, hipotético, dos ensaios clínicos. É necessário, pois, o cultivo duma individualização terapêutica de acordo com as características globais dos doentes e do vírus infectante. Nessa tentativa, há vários doentes que poderão incluir grupos onde a abordagem terapêutica deverá ser repensada e adaptada ao doente concreto, real.

O tratamento da hepatite C crónica é uma entidade em constante mutação, havendo muitos projectos em curso com o objectivo final de permitir a obtenção de RVM de excelência. Naturalmente, estas recomendações sofrerão alterações à medida que novos resultados dos ensaios em curso forem surgindo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- **Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al** (2005) Short Statement Of The Treatment Of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-Infected Patients. *J Hepatol* 42:615-24
- 2- **Aube C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al** (1999) Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 30(3):472-8
- 3- **Avaliação do Programa Nacional de Vacinação**. 2.º inquérito serológico nacional. Portugal Continental 2001-2002. Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde. Dezembro 2004:123-58
- 4- **Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al** (2006) Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 *versus* 72 weeks of Peginterferon-alfa-2a plus Ribavirin. *Gastroenterology* 130:1086-97
- 5- **Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van Hecke A, Laroy W, Delanghe J, Contreras R** (2004) Noninvasive diagnosis of liver cirrosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics. *Nat Med* 10:429-34
- 6- **Carvalho A.** (2005) Hepatites virais: actualidades e perspectivas. *Coimbra Médica* 1(1-5.ª série): 45-90
- 7- **Chevaliez S, Pawlotsky J-M** (2009) Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C. *Ann Hepatol* 8(1):7-12
- 8- **Davis GL** (2002) Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 36(Suppl 1):S145-S151

- 9- **Dienstag JL, McHutchison JG** (2006) American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 130(1):231-64
- 10- **D'Onofrio M, Martone E, Brunelli S, Faccioli N, Zamboni G, Zagni I, et al** (2005) Accuracy of ultrasound in the detection of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Radiol Med (Torino)* 110:341-8
- 11- **Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, Kral AH, Ciccarone DH, Moore LD, Lo B** (2001) Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 345:211-214
- 12- **Everson GT** (2005) Management of cirrhosis due to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 42 Suppl(1):S65-74
- 13- **FDA advisory documents for PEG-INF alfa-2b and PEG-INF alfa-2a** (2005)
- 14- **Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB** (2009) Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update AASLD PRACTICE GUIDELINES
- 15- **Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan T, et al** (2004) Peginterferon alfa-2-a (40 KD) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 140:346-55
- 16- **Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al** (2001) Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 345:1452-1457
- 17- **Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, et al** (2004) Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat* 11:148-156

- 18-Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, et al** (2004) Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 99(2):271-9
- 19-Kelleher TB, Afdhal N.** (2006) Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. *J Hepatol* 44(1 Suppl):S126-31
- 20-Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al** (2005) Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 43(1):78-84
- 21-Kronenberger B, Zeuzem S** (2009) Current and future treatment options for HCV. *Ann Hepatol* 8(2):103-112
- 22-Macias J, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JÁ, et al** (2006) Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 55(3):409-14
- 23-Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, et al** (2005) Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 352:2609-17
- 24-McHutchinson JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay K, Trepo C, et al** (2002) Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 123:1061-1069
- 25-Monga K, et al** (2001) Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with HIV infection. *CID* 33:240-7

26-National Institute of Health Consensus Development Conference statement

(2002) Management of hepatitis C.

27-Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, et al

(2004) Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 39:1213-1219

28-Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al (2003)

Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 97:3036-43

29-Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S (2005)

Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 42 Suppl 1:S22-36

30-Poynard T, Bedossa P, Opolon P (1997)

Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349:825-32

31-Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al

(1998) Randomized trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352:1426-1432

32-Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, et al (2003)

LIDO Study Group. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatology* 39:1049-55

33-Rockstroh J, et al (2004)

Hepatitis B and Hepatitis C in the EuroSIDA Cohort: Prevalence and Effect on Mortality, AIDS Progression and Response to HAART. Abstract 799 (poster). Program and Abstracts of the 11th CROI. February 8-11

- 34-Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Shuppan D, et al** (2004) Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterol* 127(6):1704-13
- 35-Samaniego JG, Soriano V, Miró MM, Romero J, Bruguera M, Castilla J, et al** (2002) Management of Chronic Viral Hepatitis in HIV-Infected Patients: Spanish Consensus Conference. *HIV Clin Trials* 3(2):99-114
- 36-Santos JP, et al** Tratamento da IRCT- Relatório anual 2000
- 37-Santos RM** (2005) Diagnóstico da fibrose hepática sem biopsia- é possível? Curso Pós-Graduado 2005. Congresso Nacional de Gastreterologia p. 59-64
- 38-Serra JE, Ramos I, Pombo V, et al** (1991) Prevalência do anti-vírus C num grupo de toxicómanos co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev Port Doenc Infec* 14(4):269-73
- 39-Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al** (2004) Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 18:1-12
- 40-Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al** (2006) Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 43(6):1317-25
- 41-von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, et al** (2005) Peginterferon-alfa-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 129:522-7
- 42-Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S et al** (2002) Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 123:483-491

43-Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, et al (2004) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 40:993-9

44-Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Horsmans Y, et al (2006) Efficacy of 24 weeks with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 44:97-103

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro I- Casos em que se deve pesquisar a presença de Acs anti-VHC

Quadro II- Medidas para evitar a transmissão do VHC

Quadro III- Factores de risco de evolução para cronicidade

Quadro IV- Comparação entre os sistemas de classificação de estágio histológico de Ishak e METAVIR

Quadro V- Potenciais complicações decorrentes da realização da biopsia hepática percutânea

Quadro VI- Tipos de resposta viral

Quadro VII- Contra-indicações à realização de tratamento antiviral

Quadro VIII- Recomendações gerais na co-infecção VHC/VIH

Quadro IX- Factores de menor resposta à terapêutica na co-infecção VHC/VIH

Quadro X- Causas importantes de disseminação do VHC nas unidades de hemodiálise

Quadro XI- Classificação de severidade de doença hepática Child-Pugh

Quadro XII- Tratamento da Hepatite C crónica em doentes transplantados renais

Quadro XIII- Factores condicionantes de pior evolução do enxerto após transplante

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de tratamento em doentes infectados pelo genótipo 1

Figura 2. Algoritmo de tratamento em doentes infectados pelos genótipos 2 ou 3