

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

**Avaliação da efetividade do tratamento de pacientes co-
infectados HCV-HIV com as terapias combinadas interferon
+ ribavirina e peginterferon + ribavirina**

Teresinha Goulart

Rio de Janeiro

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

**Avaliação da efetividade do tratamento de pacientes co-
infectados HCV-HIV com as terapias combinadas interferon
+ ribavirina e peginterferon + ribavirina**

Teresinha Goulart

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em Saúde
Coletiva, Programa de Pós-graduação em
Saúde Coletiva – área de concentração em
Política, Planejamento e Administração em
Saúde, do Instituto de Medicina Social da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Melo Vianna

Rio de Janeiro

2008

C A T A L O G A Ç Ã O N A F O N T E
U E R J / R E D E S I R I U S / C B C

G694 Goulart, Teresinha.

Avaliação da efetividade do tratamento de pacientes co-infectados HCV-HIV com as terapias combinadas interferon + ribavirina e peginterferon + ribavirina / Teresinha Goulart. – 2008.

139f.

Orientador: Cid Manso de Mello Vianna.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Hepatite C – Teses. 2. HIV (Vírus) – Teses. 3. AIDS (Doença) – Teses. 4. Interferon – Teses. 5. Ribavirina. 6. Hepatite C Crônica. I. Vianna, Cid Manso de Mello. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616.36-002

FOLHA DE APROVAÇÃO

ALUNA: Teresinha Goulart

TÍTULO DA TESE: Avaliação da efetividade do tratamento de pacientes co-infectados HCV-HIV com as terapias combinadas interferon + ribavirina e peginterferon + ribavirina.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

Prof. Dr. Cid Manso de Melo Vianna (orientador)
IMS-UERJ

Prof. Dr. Cleide A. Ferreira de Rezende
UNESA

Prof. Dr. Joaquim Fernando Mendes da Silva
UFRJ

Prof. Dr. Robson Roney Bernardo
UNESA

Prof. Dr. Ruben Araujo de Mattos
IMS-UERJ

Às minhas filhas, Verônica e Vívian, flores de mim.

AGRADECIMENTOS

Aos meus amigos, que hoje são energias, pela proteção e força.

Aos meus queridos pais, Neyde e Guaracy, por tudo.

Aos amigos que incentivaram a realização de mais esse sonho.

SUMÁRIO

| | Página |
|---|---------------|
| LISTA DE ILUSTRAÇÕES | viii |
| LISTA DE ABREVIATURAS | x |
| RESUMO | xi |
| ABSTRACT | xii |
| 1 INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 HEPATITE C CRÔNICA | 22 |
| 2.1 PREVALÊNCIA DO HCV | 22 |
| 2.2 TRANSMISSÃO | 26 |
| 2.3 PROGRESSÃO DA HEPATITE C | 27 |
| 2.4 TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA C | 29 |
| 2.4.1. RESPOSTAS ALCANÇADAS PELO TRATAMENTO | 30 |
| 2.4.2. AVALIAÇÃO DO PESO E DA IDADE NO TRATAMENTO DA HEPATITE C | 33 |
| 2.4.3. RETRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA C | 34 |
| 2.4.4. SEGURANÇA NO TRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA C | 36 |
| 3. A CO-INFECÇÃO HCV-HIV | 37 |
| 3.1 PREVALÊNCIA DA CO-INFECÇÃO | 37 |
| 3.2 TRANSMISSÃO | 40 |
| 3.3 SIMILARIDADES E DIFERENÇAS ENTRE OS VÍRUS HCV E HIV | 41 |
| 3.4 EFEITOS DA INFECÇÃO POR HIV NA EVOLUÇÃO DO HCV | 43 |
| 3.4.1 EVOLUÇÃO PARA CRONICIDADE | 44 |
| 3.4.2 EFEITO SOBRE A CARGA VIRAL | 44 |
| 3.4.3 ACELERAÇÃO DA PROGRESSÃO DA CIRROSE | 47 |
| 3.4.4 CO-FATORES DA PROGRESSÃO DA CIRROSE | 48 |
| 3.4.5 INCIDÊNCIA DE CARCINOMA HEPATO-CELULAR (HCC) | 48 |
| 3.5 EFEITOS DA INFECÇÃO HCV NA EVOLUÇÃO DO HIV | 49 |
| 3.5.1 EFEITO SOBRE A CARGA VIRAL | 50 |
| 3.5.2 ACELERAÇÃO DA PROGRESSÃO PARA AIDS | 51 |
| 3.5.3 A TERAPIA DO HIV COM HAART - <i>Highly Active Anti-retroviral Therapy</i> | 51 |
| 3.5.3.1 A TERAPIA DO HIV COM HAART AS INTERAÇÕES COM A RIBAVIRINA E A HEPATO TOXICIDADE | 51 |
| 4. TRATAMENTO DE CO-INFECTADOS | 55 |
| 4.1 CRITÉRIOS QUANTO À RESPOSTA | 56 |
| 4.2 TRATAMENTO DOS PACIENTES CO-INFECTADOS HCV-HIV COM INTERFERON | 57 |
| 4.3 TRATAMENTO DOS PACIENTES CO-INFECTADOS HCV-HIV COM INTERFERON + RIBAVIRINA | 58 |
| 4.4 TRATAMENTO DE PACIENTES CO-INFECTADOS COM HCV-HIV COM PEGINTERFERON + RIBAVIRINA | 62 |
| 4.5 REINCIDIDOS AO TRATAMENTO | 67 |
| 4.6 RETRATAMENTO COM PEGINTERFERON | 68 |
| 4.7 INCIDÊNCIA CUMULATIVA DAS COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES CO-INFECTADOS | 70 |
| 4.8. PROBABILIDADE DE TRANSIÇÃO ANUAL DOS ESTADIAMENTOS EVOLUTIVOS DA HEPATITE C CRÔNICA PARA O ÓBITO | 70 |
| 4.9 TRANSPLANTE | 71 |
| 4.10 TRATAMENTO DOS ESTADIOS EVOLUTIVOS DA HEPATITE C CRÔNICA | 72 |
| 4.10.1 TRATAMENTO DA CIRROSE | 72 |
| 4.10.2 TRATAMENTO DAS VARIZES GASTRESOFÁGICAS | 73 |
| 4.10.3. HEMORRAGIA VARICOSA GASTRINTESTINAL | 73 |
| 4.10.4 ASCITE | 76 |
| 4.10.5 SÍNDROME HEPATORRENAL | 80 |
| 4.10.6 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA | 83 |

| | |
|---|-----|
| 5. ELEMENTOS DO GERENCIAMENTO DO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA | 89 |
| 5.1 LEGISLAÇÃO BRASILEIRA E O TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA | 89 |
| 5.2 MEDICAMENTOS | 89 |
| 5.3 DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO | 90 |
| 5.3.1 CONSULTAS CLÍNICAS | 90 |
| 5.3.2 EXAMES LABORATORIAIS | 90 |
| 5.3.3 SIGTAP/SUS | 91 |
| 6. METODOLOGIA, RESULTADOS E DISCUSSÃO | 93 |
| 6.1. METODOLOGIA | 93 |
| 6.1.1. PARÂMETROS DO MODELO | 94 |
| 6.1.1.1 CO-INFECÇÃO E TERAPIA | 94 |
| 6.1.1.2 CRITÉRIOS DE RESPOSTA | 94 |
| 6.1.1.3 IDADE E SEXO | 95 |
| 6.1.1.4 GENÓTIPO | 95 |
| 6.1.1.5 RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA | 96 |
| 6.1.1.6 REINCIDIDOS | 97 |
| 6.1.1.7 CIRROSE | 97 |
| 6.1.1.8 FONTE PRESUMIDA E VIREMIA | 98 |
| 6.1.1.9. TEMPO | 98 |
| 6.1.1.10 TRANSPLANTE HEPÁTICO | 98 |
| 6.1.1.11 COMPLICAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS | 99 |
| 6.1.1.12 EVENTOS DETERMINANTES DE DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA | 99 |
| 6.1.1.13 SOBREVIVÊNCIA | 100 |
| 6.1.1.14 MORTE POR AIDS NO GRUPO | 100 |
| 6.1.15 MORTE POR OUTRAS CAUSAS | 100 |
| 6.1.1.16 MODELOS E QUADRO DO PARÂMETRO | 100 |
| 6.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 105 |
| 6.2.1. TERAPIA COM INTERFERON + RIBAVIRINA DOS PACIENTES PORTADORES DO HCV – G1 CO-INFECTADOS COM HIV | 105 |
| 6.2.2 TERAPIA COM PEGINTERFERON + RIBAVIRINA DOS PACIENTES PORTADORES DO HCV – G1 CO-INFECTADOS COM HIV | 106 |
| 6.2.3 TERAPIA COM INTERFERON + RIBAVIRINA DOS PACIENTES PORTADORES DO HCV – G2 E G3 CO-INFECTADOS COM HIV | 108 |
| 6.2.4. TERAPIA COM PEGINTERFERON + RIBAVIRINA DOS PACIENTES PORTADORES DO HCV – G2 E G3 CO-INFECTADOS COM HIV | 109 |
| 7. CONCLUSÕES | 114 |
| 8. REFERÊNCIAS | 119 |
| ANEXOS | 127 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Prevalência de infecção pelo HCV na América do Sul - estimada por estudos realizados em amostras de pré-doadores de sangue | 14 |
| Tabela 2. Resultados do Ensaio <i>RIBAVIC</i> | 66 |
| Tabela 3. Resultados do Ensaio <i>APRICOT</i> | 66 |

FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Modelo de avaliação das terapias propostas para os pacientes co-infectados HCV/HIV 1º. tratamento – descreve o estadiamento evolutivo até o estabelecimento da cirrose. | 101 |
| Figura 2. Modelo de avaliação das terapias propostas para os pacientes co-infectados HCV/HIV re-tratamento – descreve o estadiamento evolutivo até o estabelecimento da cirrose. | 102 |
| Figura 3. Modelo de avaliação das terapias propostas para os pacientes co-infectados HCV/HIV – descreve o estadiamento evolutivo a partir da descompensação da cirrose. | 103 |

GRÁFICOS

| | |
|---|-----|
| Gráfico 1. Probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores do HCV – G1 co-infectados com HIV tratados com interferon + ribavirina e com peginterferon + ribavirina | 107 |
| Gráfico 2. Probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores do HCV – G1 co-infectados com HIV tratados com interferon + ribavirina e que sofreram retratamento com peginterferon + ribavirina | 108 |
| Gráfico 3. Probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores do HCV – G2 e G3 co-infectados com HIV tratados com interferon + ribavirina e com peginterferon + ribavirina | 110 |
| Gráfico 4. Probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores do HCV – G1, G2 e G3 co-infectados com HIV tratados com interferon + ribavirina | 112 |
| Gráfico 5. Probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores do HCV – G1, G2 e G3 co-infectados com HIV submetidos à terapia com peginterferon + ribavirina | 113 |

QUADROS

| | |
|--|-----|
| Quadro 1. Interferências entre a infecção por HIV e a infecção por HCV | 16 |
| Quadro 2 - Frequência dos genótipos 1; 2 e 3 por região | 25 |
| Quadro 3. Taxas de sobrevivência observada de pacientes com diagnóstico de HCC | 29 |
| Quadro 4. Grupos considerados de risco para infecção com HCV | 39 |
| Quadro 5. Resposta ao peg-IFN + ribavirina em pacientes co-infectados HCV-HIV | 62 |
| Quadro 6. Resultados do tratamento com interferon peguilado + ribavirina em comparação com a combinação de interferon + ribavirina no paciente co-infectado | 69 |
| Quadro 7. Quadro de probabilidade de transição anual dos estadiamentos evolutivos da hepatite C crônica para o óbito | 71 |
| Quadro 8. Exames realizados de acordo com o protocolo de tratamento | 90 |
| Quadro 9. Parâmetros utilizados | 104 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|---|
| ALT | ALANINA AMINOTRANSFERASE |
| AST | ASPARTATO AMINOTRANSFERASE |
| APRICOT | (AIDS PEGASYS® RIBAVIRIN INTERNATIONAL COINFECTION TRIAL |
| ANVISA | AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA |
| Beta-HCG | |
| CD4+ | CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ |
| CROI | CONFERENCE ON RETROVIRUS AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS |
| FDA | FOOD AND DRUG ADMINISTRATION |
| HAART | HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY |
| HCC | CARCINOMA HEPATO-CELULAR |
| HCV | VIRUS DA HEPATITE C |
| HIV | VIRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA |
| PCR | POLYMERASE CHAIN REACTION (REAÇÃO POLIMERÁSICA EM CADEIA) |
| RIBAVIC | A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF PEGYLATED- INTERFERON ALFA-2B PLUS RIBAVIRIN VS INTERFERON ALFA-2B PLUS RIBAVIRIN FOR THE INITIAL TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN HIV |
| RNA | ÁCIDO DESOXI-RIBONUCLÉICO |
| RVP | RESPOSTA VIROLÓGICA PRECOCE |
| RVS | RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTEDA |
| SIGTAP | SISTEMA DE GERENCIAMENTO DA TABELA DE PROCEDIMENTOS DO SUS |
| SUS | SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE |
| TSH | HORMÔNIO ESTIMULANTE DA TIREOIDE |

RESUMO

A hepatite aguda por HCV evolui, na maioria dos casos, para a hepatite crônica. E uma parte desses pacientes pode sofrer progressão até a cirrose e apresentar complicações, como hipertensão portal, insuficiência hepática e hepatocarcinoma. A infecção pelo HIV interfere e modifica a história natural da hepatite crônica C e está associada à alta da viremia do HCV e à aceleração da doença hepática. O objetivo principal do tratamento é a erradicação do vírus, para evitar a progressão à cirrose hepática e o desenvolvimento de suas complicações. Este estudo teve como objetivo avaliar a efetividade do tratamento de pacientes co-infetados HCV/HIV com as terapias combinadas interferon + ribavirina e peginterferon + ribavirina recomendadas pelo Ministério da Saúde. A efetividade foi medida pela sobrevivência dos pacientes co-infetados HCV/HIV, particularmente os portadores de HCV genótipo 1 (G1), genótipo 2 (G2) e genótipo 3 (G3) submetidos às terapias combinadas. A análise foi realizada através do modelo de Markov. O trabalho apresenta, em seus capítulos, estudos sobre hepatite C crônica, co-infecção HCV/HIV, tratamento de co-infetados, tratamento dos estadios evolutivos da hepatite C crônica, elementos do gerenciamento do tratamento da hepatite C crônica e avaliação da efetividade das terapias combinadas. Os resultados apontam a maior efetividade dos tratamentos com base no peginterferon. Entre os pacientes de genótipo 1 de HCV tratados com a terapia combinada com peginterferon + ribavirina, 23,2% foram responsivos ao tratamento e entre os portadores de genótipo 2, foram responsivos 49,7%. Enquanto o tratamento com interferon + ribavirina obteve resultados mais discretos, 5,6% dos pacientes com genótipo 1 e 16,2% dos pacientes com genótipo 2 e 3 foram responsivos. O retratamento com peginterferon + ribavirina dos pacientes não-responsivos e reincididos à terapia com interferon + ribavirina apresentou os seguintes resultados: 55,8% de responsivos entre os portadores de genótipos 2 e 3 e 13,6% nos portadores de genótipo 1 de HCV. Com relação à sobrevida, após dez anos a taxa de sobrevida dos pacientes tratados com interferon + ribavirina foi de 38,3% para os pacientes com genótipo 1 e 44,56% naqueles portadores de HCV de genótipos 2 e 3; e nos pacientes submetidos ao tratamento com peginterferon + ribavirina foi de 48,58% nos de genótipo 1 de HCV, 63,13% nos pacientes de genótipo 2 e 3 de HCV. A taxa de sobrevivência dos pacientes submetidos a retratamento com peginterferon + ribavirina foi de 47% para os pacientes com genótipo 1 e 68,17% para pacientes portadores de HCV de genótipos 2 e 3.

Palavras-chave: HCV, HIV, hepatite C crônica, interferon, peginterferon e ribavirina, avaliação de efetividade.

ABSTRACT

Acute C hepatitis becomes chronic in most cases. Part of these patients could progress to cirrhosis and develop complications such as: portal hypertension, hepatic failure and hepatocellular carcinoma. HIV infection interferes and changes C hepatitis natural history. It is associated to higher levels of viremia and acceleration of the hepatic disease. The main goal of the treatment is to eradicate the virus, avoid the progression to cirrhosis and its complications. This study assesses the treatment effectiveness in HIV/HCV co-infected patients using interferon + ribavirin and peginterferon + ribavirin protocols recommended by the Health Minister. The effectiveness was measured by the HIV/HCV co-infected patients' survival, mainly those who have the HCV genotypes 1, 2 and 3 submitted to combination therapy. The Markov model was performed in the review. The thesis presents, through its chapters, papers about chronic C hepatitis, HCV/HIV co-infection, co-infected and C hepatitis stages treatment, elements management of hepatitis C treatment and the evaluation of the C hepatitis treatment effectiveness. The results show higher effectiveness using peginterferon. Among genotype 1 patients treated with combined therapy (peginterferon + ribavirin) 23,2% exhibited response. In genotypes 2 and 3, 49,7% shows response. The treatment with interferon + ribavirin received lower performance, 5,6% genotype 1 patients shows results and 16,2% of the genotypes 2 and 3. The re-treatment with peginterferon + ribavirin of the non-responders and relapses presented the following data: 55,8% the response in genotypes 2 and 3 and 13,6% in genotype 1. The surveillance after 10 years of interferon + ribavirin patients was 38,3% for genotype 1 patients and 44,56% genotypes 2 and 3 patients. In peginterferon + ribavirin patients it was 48,58% in genotype 1 and 63,13% in genotypes 2 and 3. The survival rate of re-treated patients with peginterferon + ribavirin was 47% for genotype 1 patients and 68,17% for genotypes 2 and 3.

Key words: HCV, HIV, chronic C hepatitis, interferon, peginterferon and ribavirin, effectiveness evaluation.

1 INTRODUÇÃO

A caracterização do vírus da hepatite C aconteceu nos laboratórios Chiron em 1989. Até então, durante vários anos, quando havia evidência sobre a existência de um agente transmitido por via parenteral, utilizou-se a nomenclatura não-A e não-B para denominar o vírus. Nesse período tornaram-se conhecidos resultados esperançosos do tratamento com interferon (BENGOECHEA, 2006, p. 96).

Desde então, através das pesquisas desenvolvidas, foram mais bem esclarecidos a epidemiologia, a história natural e diversos aspectos clínicos da hepatite C, que podem desencadear distúrbios metabólicos e auto-ímmunes. Houve também progressos no diagnóstico e nos resultados terapêuticos. E também a possibilidade de cura, conceito sobre o qual alguns estudos ainda relatam dúvidas, mas são muitos os pacientes que há anos alcançaram *clearence* do vírus da hepatite C, sem recidiva (BENGOECHEA, 2006, p. 96).

Nos anos noventa, com a possibilidade de detectar os anticorpos anti-HCV, foram realizados inúmeros estudos epidemiológicos (BENGOECHEA, 2006, p. 96). E quando se tornou possível realizar exames laboratoriais permitindo a genotipagem do HCV, foram identificados, entre os já isolados no mundo, seis genótipos diferentes que foram classificados de 1 a 6, cada um deles compreendendo vários subtipos designados a, b, c, etc. (MARTINS *et al.*, 2006, p. 53).

Os estudos permitiram conhecer a alta prevalência da infecção, e a transmissão hospitalar teve sua importância confirmada pela difusão da infecção nas unidades de hemodiálise, oncologia, hepatologia, etc. devido a falhas no processo de esterilização (BENGOECHEA, 2006, p. 96). Com relação à transmissão vertical (materno-fetal), esta ocorreria em apenas 5,65% dos casos e estaria relacionada aos altos títulos do HCV-RNA

circulante materno (1.000.000 de genoma/ml) (FONSECA *et al.*, 2006). Em síntese, a hepatite C pode ser transmitida por via parenteral (AGUIAR *et al.*, 2005, p. 30) e o fator hospitalar deve ser considerado. Atualmente, a causa mais importante da incidência de hepatite C nos países desenvolvidos está relacionada ao uso de drogas (BENGOECHEA, 2006, p. 96).

O perfil epidemiológico da infecção pelo HCV é tão complexo quanto a história natural da doença ocasionada por este agente viral. Na população em geral, os índices de prevalência variam de região para região. Na maioria dos países da Europa Ocidental e na América do Norte, a prevalência varia de 0,1% a 2,0%. A tabela nº. 1 apresenta a prevalência de infecção pelo HCV na América do Sul que foi estimada por estudos realizados em amostras de pré-doadores de sangue (FONSECA *et al.*, 2006).

Tabela 1. Prevalência de infecção pelo HCV na América do Sul - estimada por estudos realizados em amostras de pré-doadores de sangue.

| País | Prevalência da infecção |
|-------------|--------------------------------|
| Equador | 0,10% |
| Paraguai | 0,30% |
| Uruguai | 0,42% |
| Argentina | 0,80% |
| Venezuela | 0,85% |
| Chile | 0,9% |
| Colômbia | 0,96% |
| Brasil | 1,60% |

Fonte: FONSECA *et al.* (2006).

O Projeto VigiVírus, que analisou retrospectivamente 4.996 prontuários de pacientes anti-HCV positivos, de serviços de saúde públicos e consultórios privados de profissionais brasileiros, revelou que 61% desses pacientes eram do sexo masculino, 81% eram atendidos em instituições públicas e 7% eram também infectados pelo HIV. Em relação aos genótipos, apenas 27% dos pacientes (1.348) dispunham dessa informação: 64% eram genótipo 1, 33% eram genótipo 3 e 3% genótipos 2 e 4. Na Região Sul do Brasil, o genótipo 3 foi o mais

prevalente (44%), quando comparado com as outras regiões (Sudeste = 26% e Nordeste = 27%) (FERREIRA *et al.*, 2004, p. 483).

A hepatite aguda por HCV evolui na maioria dos casos para a hepatite crônica. A cronicidade ocorre em cerca de 85% dos casos (SILVA *et al.*, 2005, p. 142; FAINBOIM *et al.*, 2006, p. 29), sendo menor na infecção com HCV de genótipos 2 e 3. E uma parte desses pacientes pode sofrer progressão até a cirrose e apresentar complicações, como por exemplo: hipertensão portal, insuficiência hepática e hepatocarcinoma. Essa evolução e a mortalidade associada são conseqüências do desenvolvimento de fibrose (FAINBOIM *et al.*, 2006, p. 29.). Entre os co-fatores que podem influenciar a história natural da hepatite C crônica, a infecção pelo HIV está em destaque (FAINBOIM *et al.*, 2006, p. 29; VOGLER *et al.*, p. 303).

A prevalência de HCV na população HIV+ depende do fator de risco envolvido na transmissão do HIV e do HCV. A co-infecção pelos vírus HCV e HIV é relativamente freqüente entre os usuários de drogas intravenosas e entre os hemofílicos, ocorrendo entre 50% e 75% dos casos, respectivamente (FERREIRA *et al.*, 2004, p. 484) A presença da infecção pelo HIV parece acelerar a evolução da infecção crônica pelo HCV para a cirrose e para a descompensação hepática, principalmente entre os mais imunodeprimidos. A resposta virológica sustentada ao tratamento com interferon-alfa e ribavirina é inferior àquela encontrada em monoinfectados pelo HCV (FERREIRA *et al.*, 2004, p. 484).

No Brasil existem poucos dados relativos à co-infecção pelo vírus HCV-HIV, e estudos relatam taxas de prevalência que variam de 17,5%-95%. Um estudo conduzido em 1996, revelou uma taxa de prevalência de 17,7% de HCV+, entre os 1.457 pacientes HIV+ tratados (MENDES *et al.*, 2005, p. 59).

A co-infecção com o vírus da hepatite C – HCV e o vírus da aids – HIV é uma condição clínica séria. A progressão à cirrose é precipitada em indivíduos HIV-positivos. O

estágio final da doença hepática é uma das mais importantes causas de admissão hospitalar e morte em pacientes infectados pelo HIV. Nesses pacientes a necrose hepatocelular, a inflamação portal e a fibrose parecem ser mais intensas (BRAGA *et al.*, 2006, p. 17).

A infecção pelo HIV interfere e modifica a história natural da hepatite crônica C. Após a infecção com HCV, 15%-20% dos pacientes alcançam *clearence* viral espontâneo, enquanto a taxa entre co-infectados é 5%-10%. O estudo conduzido por Mendes em 2002 sugere que o HIV está associado a alta da viremia do HCV, aceleração da doença hepática, cirrose, falência hepática e hepatocarcinoma (MENDES *et al.*, 2005, p. 60).

Quadro 1. Interferências entre a infecção por HIV e a infecção por HCV

| HCV → HIV | HIV → HCV |
|---------------------------------------|--|
| ↑ Hepatotoxicidade da HAART | ↑ Cronificação do HCV |
| ↑ Progressão a aids e morte? | ↑ Títulos de RNA-HCV |
| ↓ CD4 em cirroses por hiperesplenismo | ↑ Progressão a cirrose |
| | ↑ Incidência de insuficiência hepática e HCC |
| | ↓ Eficácia do tratamento anti-HCV |

Fonte: LAGUNO (2005).

O objetivo principal do tratamento é a erradicação do vírus para evitar a progressão à cirrose hepática e o desenvolvimento de suas complicações. A resposta virológica sustentada é considerada se o RNA-HCV se mantiver negativo 6 meses após o fim da terapia (LEVI *et al.*, 2006, p. 50; LAGUNO *et al.*, 2006, p. 154). Na maioria dos pacientes, a RVS se associa à cura definitiva da infecção e, portanto, a uma redução marcante do risco de progressão da enfermidade. Outro benefício potencial da terapia com interferon e ribavirina é a obtenção de certa melhoria histológica, com a conseqüente diminuição do risco de evolução à falência hepática terminal e ao hepatocarcinoma, que se pode valorar entre os pacientes que não

conseguem negativar o HCV. Por último, no paciente co-infectado, a erradicação do HCV parece levar à melhoria do controle e do prognóstico da infecção por HIV ao aumentar a tolerância aos antiretrovirais (LAGUNO *et al.*, 2006, p. 154).

Em 1998, o Consenso Europeu instituiu o uso de uma terapia combinada – interferon-alfa associado à ribavirina – e a taxa de resposta sustentada elevou-se para 40% (ACRAS *et al.*, 2004, p. 3). Os pacientes responsivos ao tratamento têm baixo risco de desenvolver complicações decorrentes da hepatite C crônica, enquanto os não-responsivos têm pior prognóstico (ACRAS *et al.*, 2004, p. 3).

A terapia combinada com o interferon e a ribavirina, a partir da década passada, e mais recentemente, a introdução do interferon peguilado, determinaram um aumento substancial da eficácia do tratamento. A taxa de resposta virológica sustentada que se obtém com os tratamentos atuais está entre 3 a 5 vezes superior a que se obteve há poucos anos. Em pacientes co-infectados HCV-HIV, os primeiros ensaios de tratamento do HCV foram realizados com interferon-alfa em monoterapia. Eram estudos realizados com poucos pacientes que aconteceram antes da terapia com antiretrovirais de alta atividade (HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy*). A taxa média de RVS obtida nessas experiências se situa em cerca de 15%. A experiência com a terapia combinada interferon + ribavirina nos pacientes co-infectados não é muito ampla e os dados de eficácia global se situam em 22%, oscilando, segundo trabalhos publicados, entre 16% e 40%.

Com relação ao tratamento com peginterferon + ribavirina, existem estudos com inclusão de grande número de pacientes co-infectados, dentre os quais se destacam os ensaios clínicos: *APRICOT*, *RIBAVIC*, ACTG A5071 (CHUNG *et al.*, 2004; LAGUNO *et al.*, 2004). Todos concluem que a resposta é significativamente maior nos pacientes tratados com peginterferon + ribavirina (RVS 27%-44%) do que nos tratados com interferon + ribavirina (RVS 12%-21%). Deve-se ressaltar que nos pacientes infectados pelo HCV de genótipo 2 ou

3 (G2 e G3), a proporção de resposta favorável é significativamente superior (44%-73%) e que os pacientes que apresentam genótipo 1 ou 4 (G1 ou G4) têm resposta virológica sustentada de 14%-38%. E a experiência com a terapia combinada interferon + ribavirina nos pacientes co-infectados apresentam dados de eficácia global como os propostos por *APRICOT* - 12% e o *RIBAVIC* 20% (LAGUNO *et al.*, 2006, p. 154).

Analisando os possíveis fatores preditivos de RVS, observou-se que esta é mais elevada nos pacientes submetidos ao tratamento pela primeira vez (nunca haviam sido tratados – virgens de tratamento) e nos pacientes que reincidiram após a terapia com interferon-alfa, enquanto os não-responsivos a um tratamento combinado prévio têm menos possibilidade de atingir a RVS. Mesmo com os últimos avanços terapêuticos, as taxas de não-responsivos e reincididos continuam elevadas (MARUGÁN *et al.*, 2006, p. 175). Alguns aspectos devem ser levados em consideração ao se planejar o retratamento desses pacientes: avaliar o tipo de tratamento prévio (monoterapia ou terapia combinada), gravidade da afetação hepática (fibrose), genótipo do HCV, tolerância e aderência ao tratamento prévio, etc. (MARUGÁN *et al.*, 2006, p. 176).

No Brasil, o protocolo de tratamento da hepatite crônica C com interferon e interferon peguilado em terapia combinada com ribavirina, em particular, com relação aos procedimentos de inclusão, acompanhamento, doses e tempo de tratamento, critérios de exclusão e estabelecimento da resposta, foram determinados pela Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007, que dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C (BRASIL/MS, 2007).

Em menos de 20 anos após a identificação do HCV, a hepatite C ainda é um importante problema de saúde. A incorporação de técnicas diagnósticas e de novas modalidades terapêuticas permite abordar a enfermidade com mais otimismo (LAGUNO *et al.*, 2005, p. 32).

Este trabalho tem como objetivos avaliar a efetividade do tratamento de pacientes co-infectados HCV/HIV com as terapias combinadas interferon padrão + ribavirina ou peginterferon + ribavirina que são as recomendadas pelo Ministério da Saúde; identificar os estados de saúde do paciente HCV + co-infectado com HIV; e construir um modelo estocástico de Markov, que é um processo que pode ser utilizado para estudar a evolução de doenças crônicas, quando o estado de saúde futuro está relacionado com o estado presente e sofrerá influência das intervenções terapêuticas realizadas.

Será estudada a evolução da hepatite C crônica nos pacientes co-infectados com HIV quando tratados com interferon padrão + ribavirina ou peginterferon + ribavirina, realizando-se ainda uma revisão da literatura em bases bibliográficas integrantes do Portal de Periódicos Capes (MEDLINE, LILACS, EMBASE, COCHRANE) e BIREME, nos *sites* de centros de pesquisa, agências de avaliação tecnológica, universidades e também pela busca por referências cruzadas sobre a efetividade dos esquemas terapêuticos propostos e mudanças na progressão da história natural do HCV impostas pelo HIV.

O capítulo 1 foi dedicado à introdução do trabalho. Relatou a evolução histórica da pesquisa da hepatite C, o isolamento do agente etiológico, a identificação dos genótipos, dados epidemiológicos da infecção pelo HCV e da co-infecção HCV/HIV. Relatou-se o progresso tecnológico dos procedimentos diagnósticos. Foram apresentados trabalhos que estudaram o tratamento de infectados e co-infectados.

No capítulo 2, foi discutida a hepatite C. Os diversos estudos apresentados trouxeram dados sobre a prevalência e distribuição geográfica dos genótipos no Brasil e no mundo, as formas de transmissão, a progressão da hepatite C, as formas de descompensação hepática, as possibilidades de tratamento, a segurança do tratamento e as taxas de sobrevivência.

O capítulo 3 fez travar conhecimento com o estudo da co-infecção HCV/HIV. Foram expostos os aspectos da co-infecção HCV/HIV de interesse para a produção deste trabalho, tais como: a prevalência da co-infecção no Brasil e no mundo, a transmissão e os grupos considerados de risco, as similaridades e diferenças entre os vírus HCV e HIV; os efeitos da infecção por HIV na evolução do HCV, a taxa da evolução para cronicidade do paciente co-infectado, a relação entre a carga viral de HIV e HCV, a aceleração da progressão da cirrose e do estadio final da doença, os co-fatores da progressão da cirrose, incidência de carcinoma hepatocelular (HCC); os efeitos da infecção HCV na evolução do HIV, entre eles a aceleração da progressão para aids, a terapia com HAART, os efeitos adversos e as interações indesejáveis com antiretrovirais e a toxicidade hepática do tratamento com antiretrovirais.

O capítulo 4 indicou os tratamentos a que foram submetidos os pacientes e os resultados obtidos que se expressaram através da resposta virológica sustentada – RVS. Os dados foram colhidos de estudos multicêntricos e trabalhos realizados em unidades hospitalares de diversos países da Europa e nos Estados Unidos da América, uma vez que existem, ainda, poucos estudos sobre a avaliação do tratamento da co-infecção no Brasil. Esse capítulo descreveu os objetivos da terapia, os critérios quanto à resposta e exibiu dados sobre o tratamento dos pacientes co-infectados HCV-HIV com interferon, tratamento dos pacientes co-infectados HCV-HIV com interferon + ribavirina, tratamento de pacientes co-infectados com HCV-HIV com peginterferon + ribavirina. Incluiu também as possibilidades de retratamento dos pacientes não-responsivos e reincididos, indicando o melhor momento para o tratamento do HCV em pacientes co-infectados.

O capítulo 5 descreveu o gerenciamento do tratamento da hepatite C crônica, tomando como base a Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007 que dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C (BRASIL/MS, 2007). Tendo em conta esta realidade, apresentamos os critérios estabelecidos para o tratamento e o sistema que

estabelece os valores dos procedimentos utilizados (SIGTAP/SUS), utilizado desde janeiro de 2008.

O capítulo 6 descreveu a metodologia, apresentou os parâmetros utilizados no modelo de Markov, estabeleceu e discutiu os resultados. Os resultados incluíram a resposta virológica sustentada e a sobrevivência dos pacientes co-infectados HCV/HIV, portadores dos genótipos 1 (G1), 2 (G2) e 3 (G3) submetidos aos tratamentos com interferon + ribavirina e peginterferon + ribavirina. Também foram obtidos resultados do retratamento com peginterferon + ribavirina, dos pacientes não-responsivos e reincididos ao tratamento com interferon + ribavirina.

2 HEPATITE C CRÔNICA

Em 1989, Michael Houghton e colaboradores identificaram o genoma do agente viral responsável por 80 a 90% das hepatites pós-transfusionais não-A e não-B. Tal agente foi denominado de "vírus da hepatite C" e apresenta características biológicas peculiares que o diferenciam dos outros agentes virais hepatotrópicos. Após a clonagem do vírus da hepatite C (HCV) e uma seqüência de descobertas – tais como a expressão da proteína viral recombinante; o desenvolvimento de testes imunológicos específicos; a análise de sua seqüência nucleotídica e o conhecimento de sua elevada taxa de mutação –, foi possível conhecer informações importantes sobre os principais aspectos biológicos do HCV, o perfil epidemiológico da infecção e a história natural da doença. Como outros vírus constituídos de ARN, apresenta um notável grau de variabilidade, determinando variações de sua seqüência e, conseqüentemente, mutação genética. A análise comparativa de sua seqüência evidenciou a existência de pelo menos seis genótipos virais, subtipados como 1a/1b, 2a/2b, 3a, 4, 5 e 6, de acordo com classificação proposta por Simmonds (FONSECA *et al.*, 2006, p. 1).

2.1 Prevalência do HCV

A hepatite C crônica é um dos problemas mais importantes de saúde pública mundial. A prevalência global está estimada em 3% (FOCCACIA *et al.*, 2002, p.74) e afeta aproximadamente 170 milhões de pessoas no mundo (MYERS *et al.*, 2006, p. 1). A Organização Mundial da Saúde estima que três milhões de novos casos ocorram a cada ano (WHO, 2000a). No Brasil, 2,5% a 4,9% da população encontra-se infectada por este agente (WHO, 2000b). Nos Estados Unidos da América, ocorrem 1-3 casos/100.000 por ano (FOCCACIA *et al.*, 2002, p. 74), e estima-se que o vírus da hepatite C crônica (HCV) tenha

infectado 3,9 milhões de pessoas nesse país, sendo atualmente a causa mais comum de doença hepática crônica (BENNETT *et al.*, 1997, p. 856). Considerando que a hepatite crônica C é assintomática na maioria dos casos, esta doença se tornou uma das mais importantes pandemias do milênio (FOCCACIA *et al.*, 2002, p. 74).

Segundo a revisão supervisionada por Fonseca em 2006, os índices de prevalência variam de região para região: na maioria dos países da Europa Ocidental e na América do Norte, a prevalência varia de 0,1%-2,0%; em determinadas áreas do Mediterrâneo, o percentual alcança 2,9% e as maiores taxas de prevalência são observadas na África, com percentuais que variam de 6,0%-12,5% na população em geral. E estudos dirigidos quanto à prevalência de infecção pelo HCV em doadores sanguíneos revelam índices menores em países da Europa Ocidental, variando de 0,3%-0,8%, e outros bastante significativos em determinadas áreas da Ásia e África, 2,0%-13,6%, respectivamente. Na América do Norte, a taxa média de prevalência entre os doadores sanguíneos está em torno de 0,16% (FONSECA *et al.*, 2006, p. 2-3).

Focaccia *et al.* realizaram uma pesquisa que estimava a prevalência da hepatite A, hepatite B, hepatite C e da hepatite na população residente no do município de São Paulo, e afirmaram que a freqüência foi similar entre homens e mulheres. Com relação à hepatite C, relataram que a prevalência na população geral do município de São Paulo é 1,42%, ocorrendo mais frequentemente entre adultos, 2,2% no grupo de 31- 40 anos, 3,8% no grupo de 50-59 anos e 3,2% entre aqueles com mais de 60 anos. (FOCCACIA *et al.*, 1998, p. 74).

Com relação à diferenciação da distribuição geográfica dos genótipos do HCV, os autores relataram que o genótipo 1 (G1) predomina nos Estados Unidos da América, Japão, Europa e América Latina, enquanto o genótipo 2 (G2) tem distribuição universal. Os genótipos 3 e 5 são observados com maior prevalência em países da América do Sul, e em menor grau na Europa e Estados Unidos. O genótipo 4 é endêmico no Egito, Gabão e em

países do Oriente Médio, e o subtipo 6 predomina em doadores de sangue, nativos de Hong Kong (FONSECA *et al.*, 2006, p. 1).

Carrilho *et al.* realizaram extensa revisão dos dados de infecção por HCV no Brasil e apresentaram os resultados da prevalência do HCV em adultos candidatos a doadores de sangue em diferentes regiões brasileiras: 0,9%-2,4% na Região Norte; 1,7%-3,4 % na Região Nordeste; 1,0%-1,4% na Região Centro-Oeste; 0,8%-2,8% na Região Sudeste e 1,1%-2,1% na Região Sul (CARRILHO *et al.*, 2005). Esta foi citada por Campiotto *et al.* em seu estudo; que determinou a frequência dos diversos genótipos do HCV nas diferentes regiões do nosso território após a análise de 1.688 amostras. Ainda segundo Campioto *et al.*, num país com dimensões continentais e com uma população com diferentes *backgrounds* como o Brasil, esperava-se encontrar ampla variação na frequência dos genótipos de HCV (CAMPIOTTO *et al.*, 2005, p. 42). Foram verificados: 64,9% (1.095) do genótipo 1; 4,6% (78) do genótipo 2; 30,2% (510) do genótipo 3; 0,2% (3) do genótipo 4 e 0,1% (2) do genótipo 5 (CAMPIOTTO *et al.*, 2005, p. 44-45). As frequências dos genótipos de HCV foram estatisticamente diferentes entre as regiões brasileiras. Em todas as regiões, o genótipo 1 foi o mais frequente (51,7%-74,1%). O genótipo 2 foi mais frequente na Região Centro-Oeste (11,4%); a frequência do genótipo 3 foi maior na Região Sul (43,2%) e os genótipos 4 e 5 raramente foram encontrados na população e somente na Região Sudeste 0,3% e 0,2% dos casos, respectivamente, em São Paulo (CAMPIOTTO *et al.*, 2005, p. 44-45). No Brasil, os genótipos mais frequentes são: 1, 2 e 3 (FERREIRA *et al.*, 2004, p. 482). O quadro 2, abaixo, apresenta os resultados relativos à frequência dos no Brasil por região.

| Quadro 2 - Frequência dos genótipos 1; 2 e 3 por região | | | |
|--|------------|------------|------------|
| REGIÃO | GENÓTIPO 1 | GENÓTIPO 2 | GENÓTIPO 3 |
| Norte | 74,1% | 1,2% | 24,7% |
| Nordeste | 66,7% | 3% | 30,4% |
| Sudeste | 66,4% | 4,7% | 28,4% |
| Centro-Oeste | 57% | 11,4% | 31,6% |
| Sul | 51,7% | 5,1% | 43,2% |

Fonte: CAMPIOTTO *et al.* (2005).

Trabalho realizado por Salles *et al.* na Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo, teve por objetivo analisar a evolução, de 1991 a 2001, do descarte sorológico no maior banco de sangue da América Latina, e verificar a prevalência de doenças infecciosas entre doadores dessa instituição no ano de 2001. Verificou-se que a taxa de prevalência do vírus da hepatite C foi de 0,21% e para vírus da imunodeficiência humana HIV foi 0,04% das bolsas analisadas (SALLES *et al.*, 2003, p. 114).

Na pesquisa de Rosini *et al.*, também realizada em 2003, foram coletadas 263.795 amostras de doadores no período de 1999-2001 em várias cidades do estado de Santa Catarina. Os autores avaliaram em 0,38%-0,34% a prevalência de marcadores anti-HCV (ROSINI *et al.*, 2003).

Pesquisa da Sociedade Brasileira de Hepatologia analisou 1.173.406 pré-doadores de sangue residentes em diversas regiões geográficas do Brasil: 14.527 (1,23%) foram reativos para o anti-HCV. E a prevalência da infecção pelo HCV em pré-doadores de sangue, segundo regiões geográficas foi: Região Norte, 2,12%; Região Centro-Oeste, 1,04%; Região Nordeste, 1,19%; Região Sudeste, 1,43%; e Região Sul, 0,65% (FONSECA *et al.*, 2006, p. 5).

2.2 Transmissão

A transmissão nosocomial que foi considerada importante desde o princípio confirmou-se com o conhecimento da difusão de infecção nas unidades de hemodiálise, ou entre pacientes hospitalizados em unidades de hepatologia. Além disso, é freqüente a descrição de epidemias de hepatite C, que acontecem quase sempre em unidades de oncologia, urgências, etc. em geral por falhas nas medidas de esterilidade. Pode-se afirmar que a hepatite C é transmitida principalmente por via parenteral, sendo que na atualidade, provavelmente as drogas, são a causa mais importante da incidência da infecção ao menos nos países desenvolvidos (BENGOECHEA, 2006, p. 96). Como as notificações não são completas, não é possível obter dados mais detalhados sobre os fatores de risco para nossa população (FERREIRA *et al.*, 2004, p. 482).

Com o incremento da seleção efetiva de doadores de sangue, em países de Primeiro Mundo o risco de se infectar com HCV por transfusões de sangue e seus hemoderivados é zero (1:2.700.000). Devemos lembrar que 75% dos pacientes infectados pelo HCV tinham como principal fonte de infecção a via parenteral (FONSECA *et al.*, 2006, p. 2). E apesar da redução da infecção pós-transfusional, o número de indivíduos diagnosticados tende a crescer devido a situações como: o aumento do consumo de drogas injetáveis e os milhões de casos clinicamente silentes no mundo, infectados durante as últimas três décadas e que deverão ser identificados nos próximos 15 anos e também a dificuldade de programar outras medidas preventivas (FOCCACIA *et al.*, 2002, p. 74).

O estudo realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia apresentou dados relativos à transmissão vertical (materno-fetal), que ocorreria em apenas 5,65% dos casos e estaria relacionada com os altos títulos do HCV-RNA circulante materno (1.000.000 de genoma/ml) (FONSECA *et al.*, 2006, p. 2).

2.3 Progressão da hepatite C

A hepatite C é habitualmente assintomática, e a passagem à cronicidade ocorre em 85% dos casos, sendo mais rara quando a infecção é pelos vírus dos genótipos 2 e 3, em mulheres e em adultos jovens (FAINBOIM *et al.*, 2006, p. 29). Segundo Laguno, após a infecção aguda, aproximadamente 20% dos pacientes têm *clear* de vírus e alcançam a cura. E os pacientes com hepatite C crônica, após 20 anos de evolução, apresentam probabilidade de 5%-25% de desenvolver cirrose (LAGUNO *et al.*, 2005, p. 33). O estudo de Foccacia *et al.* cita que a cirrose hepática se desenvolve em cerca de 25% dos casos (FOCCACIA *et al.*, 2002, p. 74). E uma vez estabelecida a cirrose, o risco anual de desenvolver insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular é estimado em 2%-4% e 1%-7%, respectivamente (LAGUNO *et al.*, 2005, p. 33). A associação do HCV com HBV e/ou HIV agrava o prognóstico, com o aparecimento de complicações de forma mais precoce (PINCHUK *et al.*, 2006, p. 36).

No Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Hepatologia, foram analisadas 459 amostras de pacientes com cirrose hepática e 104 foram diagnosticados HCV+, sendo a prevalência de 22,65%. E em 141 pacientes sofreadores de hepatocarcinoma, 12 eram HCV+, prevalência de 8,51% (FONSECA *et al.*, 2006, p. 8). O trabalho de Fainboin realizado na Argentina à mesma época informa que a partir da cirrose, em cinco anos há o risco de progressão a formas descompensadas em 18% dos pacientes, e o surgimento de hepatocarcinoma se encontra associado à presença de cirrose, com incidência anual de 2%-8% (FAINBOIM *et al.*, 2006, p. 29).

O prognóstico do paciente com HCV relacionado à cirrose depende do desenvolvimento da descompensação hepática e do hepatocarcinoma. Embora geralmente a hepatite C crônica progrida lentamente e conduza à cirrose – doença principal somente após décadas, resulta em aproximadamente 8.300 mortes todos os anos. A taxa de progressão da

cirrose depende da intensidade de inflamação observada na biópsia hepática (BENNETT *et al.*, 1997, p. 856).

Bennett discute, baseado em pesquisas anteriores, que para avaliar a história natural da hepatite C, pode-se basear nas taxas da progressão e descompensação da literatura em estimativas para não-A e não-B ou hepatite C. Em contraste, Shiell *et al.* e Dusheiko *et al.* basearam suas diversas estimativas de progressão em estudos de pacientes com outras doenças de fígado diferentes da hepatite C crônica. E Tong *et al.* relataram que 52% de 130 pacientes com hepatite C pós-transfusão desenvolveram cirrose após 22 anos, e Kiyosawa *et al.* observaram que a duração média da doença da exposição ao HCV até a cirrose pode ser de 21 anos. Juntos, esses relatórios sugerem que o risco para cirrose pode ser tão elevado quanto 50% após 20 anos da doença. Entretanto, modelo baseado nas estimativas conservadoras da progressão da doença projetara que o risco para a cirrose compensada seja 28% após 20 anos. No estudo de Bennett, usou-se um risco anual de desenvolvimento de cirrose descompensada a partir de uma cirrose compensada de 40%, com base nos únicos dados publicados para a hepatite C (BENNETT *et al.*, 1997, p. 865).

O carcinoma hepatocelular (HCC) é a quinta causa de morte por neoplasias em todo o mundo e o terceiro entre os tumores digestivos. Sua incidência aumentou nos últimos 20 anos, como consequência da alta incidência de cirrose hepática relacionada ao HCV. A infecção de HCV é a causa principal do carcinoma hepatocelular. Giordano *et al.* e Pinchuk *et al.* citam em seus estudos que em cirróticos monoinfectados pelo HCV, o risco anual de desenvolver hepatocarcinoma varia de 1%-4% (GIORDANO, 2004, p. 2.349; PINCHUK, 2006, p. 36) e a média de sobrevivência ao hepatocarcinoma é de oito meses (GIORDANO *et al.*, 2004, p. 2349). Hoje a hepatite crônica C é a principal indicação para o transplante hepático na maioria de centros (LAUER *et al.*, 2001), responde por 20% dos 3.650 transplantes hepáticos realizados nos Estados Unidos da América anualmente. Existe morbidade considerável

associada à cirrose e ao carcinoma hepatocelular, e a sobrevivência é limitada (BENNETT *et al.*, 1997, p. 856).

Hashem *et al.* realizaram estudo para estabelecer a sobrevivência dos pacientes que sofriam de carcinoma hepatocelular (HCC), incluindo pacientes diagnosticados no período de 1977 a 1996 nos Estados Unidos da América. Os pesquisadores utilizaram como base de dados o *Surveillance, Epidemiology, and End Results of the National Cancer Institute*, e observaram resultados no quadro abaixo (EL-SERAG *et al.*, 2001, p. 63).

Quadro 3. Taxas de sobrevivência observada de pacientes com diagnóstico de HCC

| | % de sobrevivência observada 1 ano | % de sobrevivência observada 5 anos |
|---------------------|---------------------------------------|--|
| 1977-1981 (n=1,193) | 13% | 2% |
| 1982-1986 (n=1,560) | 15% | 3% |
| 1987-1991 (n=2,063) | 18% | 4% |
| 1992-1996 (n=2,573) | 22% | 5% |

Fonte: El-Serag *et al.* (2001).

2.4 Tratamento da hepatite C crônica

O tratamento da hepatite crônica C teve início, antes da caracterização do HCV, quando foram tratados com interferon (IFN) pacientes com hepatite crônica não-A e não-B. Empregado de forma empírica, foram obtidos bons resultados e se descobriu que a infecção podia ser curável, e que apesar do empirismo inicial se poderiam melhorar os resultados terapêuticos. Estes avanços nos resultados foram conseguidos primeiramente pelo aumento da duração do tratamento, que passou de seis para 12 meses, e posteriormente pela incorporação da ribavirina, que também foi iniciada de forma empírica, representando um avanço na

eficácia, e finalmente pela nova formulação do IFN-peguilado (BENGOECHEA, 2006, p. 97).

Os interferons alfa-peguilados têm taxa de eliminação corporal reduzida e podem ser utilizados sozinhos ou na terapia combinada com ribavirina. A depuração sistêmica de peginterferon-alfa-2a em humanos é de aproximadamente 100 ml/h, que é 100 vezes menor do que aquela observada com interferon. A meia vida terminal do peginterferon-alfa 2a após a administração subcutânea é maior (aproximadamente 80 horas, variando de 50 a 130 horas na maioria dos pacientes) e do peginterferon-alfa 2b é de aproximadamente 40hs. A meia-vida terminal determinada após a administração subcutânea pode não refletir a fase de eliminação do composto, mas possivelmente reflete a absorção contínua de peginterferon. Esta forma permite a redução da dose semanal, reduzindo os efeitos colaterais (BRASIL/ANVISA, 2007).

No Brasil, o Ministério da Saúde distribui, desde 1999, combinações desses medicamentos através das Secretarias de Saúde estaduais, envolvendo significativo consumo de recursos para o SUS. Em 21 de junho de 2000, foi publicado um protocolo nacional traçando as diretrizes para o tratamento da hepatite C crônica no Brasil. A Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007, garantiu à população o direito a este tratamento e especifica indicações de uso dos diferentes esquemas, critérios de inclusão e exclusão para o tratamento, dosagem e posologia, duração do tratamento, monitoramento da terapêutica e critérios de interrupção (BRASIL/MS, 2007).

2.4.1 Respostas alcançadas pelo tratamento

McHutchison *et al.* realizaram estudo que acompanhou o tratamento da hepatite C crônica em 912 pacientes. O estudo comparou a eficácia e a segurança da terapia com

interferon-alfa 2b e da terapia combinada interferon-alfa 2b + ribavirina. Os resultados demonstraram que os pacientes submetidos à terapia combinada alcançaram maior nível de resposta ao tratamento (McHUTCHISON *et al.*, 1998, p. 1.486). O estudo relatou que no fim do período de seguimento (2 anos), observou-se que os pacientes que utilizaram interferon-alfa 2b + ribavirina por 24 semanas alcançaram 31%, e os tratados por 48 semanas obtiveram 38% de taxa de resposta; dos tratados com interferon durante 48 semanas, somente 13% obtiveram resposta (McHUTCHISON *et al.*, 1998, p. 1.487). Nos tratamentos de 24 semanas de duração, os níveis de resposta virológica são de quase o dobro, quando comparados os grupos de terapia combinada – 53% e o grupo que foi tratado com interferon – 29%. E quando tratados por 48 semanas, os níveis de resposta são de 50% para terapia combinada e 24% para terapia com interferon, maior que o dobro.

As recaídas são menos frequentes na terapia combinada interferon-alfa 2b + ribavirina, 42% em tratamentos de 24 semanas e 24% em 48 semanas. E entre os pacientes que se submeteram à terapia com interferon, a taxa de reincididos é de 80% quando submetidos a 24 semanas e 46% nos protocolos de 48 semanas. Nos pacientes tratados com interferon, o *clearance* viral na 4ª semana foi associado à resposta virológica sustentada. Entretanto, 59% dos pacientes que foram tratados com a terapia combinada por 48 semanas e que tiveram resposta sustentada, o RNA do HCV era detectável no soro até a 12 ou 24 semanas de terapia. O *clearance* viral tardio com subsequente resposta sustentada também foi observado em 50% dos pacientes tratados com interferon + ribavirina e 23% dos que receberam interferon por 24 semanas e 52% daqueles que receberam interferon por 48 semanas (McHUTCHISON *et al.*, 1998, p. 1.488). Os resultados obtidos demonstraram a diferença de resposta virológica entre os genótipos de HCV. Os pacientes infectados com genótipo 1 que foram tratados por 48 semanas com interferon + ribavirina obtiveram uma resposta sustentada quatro vezes maior que os pacientes que foram tratados com interferon pelo mesmo tempo. E os pacientes com

esse genótipo que foram submetidos à terapia combinada receberam mais benefícios com o tratamento por período de 48 semanas – 28% de resposta, enquanto os tratados por 24 semanas obtiveram 16% de taxa de resposta. A resposta dos pacientes infectados HCV genótipo 1a e a dos infectados com HCV genótipo 1b são similares. Entre os pacientes com outros genótipos de HCV tratados com a terapia combinada, os níveis de resposta não variaram significativamente em função da duração da terapia. Os resultados em pacientes com HCV genótipo 2 são similares aos pacientes com HCV genótipo 3 (McHUTCHISON *et al.*, 1998, p. 1.489).

Em metanálise recente de 48 estudos controlados, envolvendo 6.585 pacientes e comparando o uso de interferon-alfa como monoterapia ou associado à ribavirina e a monoterapia com ribavirina para tratamento da hepatite C crônica, ficou demonstrado que a taxa geral de resposta sustentada foi de 37% em pacientes virgens de tratamento que receberam a associação dos dois medicamentos (KJAERGARD *et al.*, 2001, p. 1.154).

O trabalho de Fried *et al.* foi realizado com 1.159 pacientes mono infectados com o vírus HCV, dos quais 1.149 foram tratados e 1.121 receberam a última dose. Significativamente mais pacientes tratados com peginterferon-alfa-2a + ribavirina tiveram resposta virológica sustentada ao fim de 24 semanas após cessar o tratamento, quando comparadas à RVS obtida pelos tratados com interferon + ribavirina 56% e 44%, respectivamente. Segundo a pesquisa, 46% dos pacientes com HCV genótipo 1 que receberam peginterferon-alfa-2a + ribavirina tiveram resposta virológica sustentada, comparados a 36% dos que receberam interferon-alfa-2b + ribavirina e 21% dos que receberam peginterferon-alfa-2a + placebo (FRIED *et al.*, 2002, p. 976). Entre os pacientes com HCV genótipo 2 ou 3, alcançaram resposta virológica sustentada 76% dos tratados com peginterferon-alfa-2a + ribavirina e 61% dos tratados com interferon-alfa-2b + ribavirina. (FRIED *et al.*, 2002, p. 977).

No Brasil, foi realizada uma pesquisa no ambulatório de Hepatologia do Hospital de Clínicas da UFPR, entre os pacientes que iniciaram o tratamento a partir de agosto de 1999 e que em agosto de 2002 tinham tempo suficiente para avaliação da resposta: não-responsivos ou da resposta sustentada. O objetivo principal desse estudo foi avaliar se a taxa de resposta sustentada em pacientes com hepatite C crônica, tratados no Hospital de Clínicas da UFPR com a associação interferon-alfa e ribavirina fornecidos pelo Ministério da Saúde, é comparável à da literatura internacional. O resultado obtido no estudo foi 32,1% de taxa de resposta sustentada, considerada pelo autor muito aproximada àquelas observadas pela literatura mundial, 33% a 37%, com base no estudo de Kjaergard publicado em 2001 (KJAERGARD *et al.*, 2001, p. 1.154).

O estudo de Alves *et al.* publicado em 2003, que avaliou a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul com o tratamento de pacientes com hepatite C crônica com interferon-alfa e ribavirina, encontrou resposta ao final do tratamento e resposta sustentada em 49% e 32% dos pacientes, respectivamente (ALVES *et al.*, 2003, p. 229).

2.4.2 Avaliação do peso e da idade no tratamento da hepatite C

Os trabalhos de Jacobson, apresentados em 2006, trouxeram resultados do tratamento de pacientes com interferon relacionados com o peso. As doses do peginterferon e da ribavirina são calculadas em função do peso do paciente, e nesse trabalho observou-se que pacientes com mais de 125 kg obtiveram 44% de resposta sustentada, contra 45% dos pacientes com peso normal. E que aqueles que foram tratados com dose de ribavirina ajustada pelo peso conseguiram uma resposta de 64%, contra somente 25% dos que receberam uma dose fixa de ribavirina, concluindo-se que não somente o peginterferon mas também a ribavirina deve ser administrada conforme o peso do paciente (JACOBSON *et al.*, 2006).

No estudo de Flamm *et al.*, os pacientes foram assim divididos: 69 com idade entre 18 e 25 anos; 350 pacientes com idade entre 26 e 35 anos; 1.866 pacientes com idade entre 36 e 45 anos; 2.200 pacientes com idade entre 46 e 55 anos; 368 pacientes com idade entre 56 e 65 anos e 55 pacientes com mais de 65 anos.

Foram observados os seguintes resultados: a resposta sustentada média em todos os pacientes foi de 44%. E a resposta sustentada encontrada em cada grupo foi determinada nas faixas etárias de 18 a 25 anos - resposta sustentada de 57%; 26 a 35 anos - resposta sustentada de 41%; 36 a 45 anos - resposta sustentada de 44%; 46 a 55 anos - resposta sustentada de 42%; 56 a 65 anos - resposta sustentada de 40%; idade acima de 65 anos: resposta sustentada de 45%.

Os efeitos colaterais do tratamento foram comparáveis em todas as faixas etárias, sendo mais intensos nos pacientes mais velhos. O maior número de desistentes do tratamento por consequência dos efeitos adversos foi observado no grupo com idade entre 26 e 35 anos. Os autores sugerem que pacientes com mais de 65 anos não deveriam ser excluídos do tratamento com interferon e ribavirina, devendo ser avaliados pelo estado clínico (FLAMM *et al.*, 2006).

2.4.3 Retratamento da hepatite crônica C

O tempo em que ocorrem as recidivas foi objeto de estudo da revisão realizada por Lee que foi publicada em 2003. Nessa revisão, Lee apontou que, embora existam relatos de intervalos maiores, a recaída geralmente ocorre num período de seis meses depois de completado o tratamento (LEE *et al.*, 2003, p. 613).

Conforme o relato de McHutchison, com a terapia combinada de interferon e ribavirina foi alcançado o aumento das taxas de resposta virológica sustentada em pacientes

com HCV crônico virgens de tratamento. Essa abordagem foi então aplicada aos não-responsivos e aos reincididos. O estudo de Cheng *et al.*, metanálise publicada em 2001, mostra que o retratamento com interferon + ribavirina por seis meses está relacionado a uma significativa melhora na RVS, quando comparada com o retratamento com interferon em pacientes HCV+ não-responsivos ao tratamento com interferon. Entretanto, a resposta absoluta ainda é baixa (CHENG *et al.*, 2001, p. 235).

Quando aplicada aos reincididos, essa abordagem foi avaliada pelo estudo de Davis *et al.* em 1998. Estes avaliaram a resposta sustentada obtida pelo tratamento com a terapia combinada e com a monoterapia entre pacientes reincididos do tratamento com interferon. Os pacientes reincididos tratados com interferon + ribavirina alcançaram 47% de resposta sustentada e entre os que receberam a monoterapia pela segunda vez 5% (DAVIS *et al.*, 1998, p. 1495).

Em revisão sistemática realizada por Kjaergard *et al.* em 2002, a terapia combinada conduz a uma resposta virológica sustentada em 15% dos não-responsivos e em 42% dos reincididos, concluindo que a terapia com interferon + ribavirina aumenta o número de pacientes com resposta sustentada entre os virgens de tratamento, reincididos e não-responsivos (KJAERGARD *et al.*, 2002). Taxa similar foi encontrada na pesquisa conduzida por Veldt *et al.*, onde se avaliou a resposta virológica do retratamento com a terapia combinada de interferon + ribavirina em pacientes não-responsivos ao tratamento com interferon, tendo sido encontrada uma taxa de resposta ao retratamento de 14% no fim da terapia e de 6% no término do *follow-up* (VELDT *et al.*, 2003, p. 6).

Entre as publicações do *The Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C) Trial*, o estudo de Shiffman *et al.* apontou os seguintes resultados para o retratamento com peginterferon + ribavirina para os pacientes infectados pelo HCV que não alcançaram resposta virológica sustentada com as terapias anteriores, de acordo com o

genótipo: 14% RVS - genótipo 1; 65% RVS - genótipo 2 e 54% RVS - genótipo 3 (HALT-C, 2004). E também o trabalho de Herrine, publicado em 2005, sugere que a terapia combinada de peginterferon-alfa-2a + ribavirina é efetiva em alguns pacientes HCV+, que recaíram após o tratamento com interferon-alfa + ribavirina (HERRINE *et al.*, 2005, p. 719).

2.4.4 Segurança no tratamento da hepatite crônica C

Essas taxas superiores estabeleceram a terapia combinada com interferon e ribavirina como o padrão do cuidado de pacientes nestes subgrupos – não-responsivos e reincididos. Entretanto, a metanálise realizada por Chang *et al.* demonstrou, em estudo da segurança do uso da terapia combinada em pacientes virgens de tratamento e reincididos, que a ribavirina é contra-indicada em alguns pacientes e não tolerada por outros, particularmente devido a sua propensão em causar anemia hemolítica. Esse estudo sugere que durante o tratamento com ribavirina ocorreram 9% de incidência de pacientes com anemia (nível de hemoglobina menor que 10g/dl), requerendo redução da dose da ribavirina ou retirada da pesquisa (CHANG *et al.*, 2002, p. 1.627). Assim, a terapia com interferon é a única opção que está atualmente disponível para alguns pacientes.

3 A CO-INFECÇÃO HCV-HIV

A infecção concomitante com os vírus da hepatite C (HCV) e com o vírus da aids (HIV) é um importante problema da saúde pública. E como ambas têm vias comuns de transmissão, não é raro que ocorra a co-infecção pelos dois agentes virais (PINCHUK, 2006, p.33; DIETERICH *et al.*, 1999, p. 79). As enfermidades são de evolução crônica, progressiva, com longo período subclínico e com alta taxa de replicação viral. Na infecção por HIV, a transmissão sexual é a mais importante, e na hepatite C o modo de transmissão principal é a via sanguínea (MESSINA *et al.*, 2006, p. 31).

3.1 Prevalência da co-infecção

Os dados epidemiológicos expressos na literatura afirmam que os pacientes infectados pelo HIV apresentam taxas de prevalência para o HCV maiores que a população em geral. Nos países e regiões onde o HIV se dissemina de forma preponderante por via intravenosa, por compartilhamento de agulhas para consumo de drogas, a co-infecção pode alcançar até 90% dos pacientes infectados por HIV (MESSINA *et al.*, 2006, p. 32; SORIANO *et al.*, 1999, p. 119). No estudo realizado por Soriano *et al.*, avaliou-se a prevalência do HCV entre os usuários de drogas injetáveis de 75%-90% (SORIANO *et al.*, 1999, p. 119). Mendes cita em sua publicação que a taxa relativa aos pacientes co-infectados varia de 4%-90% e que a taxa está relacionada com a área geográfica e o modo de transmissão predominante (MENDES *et al.*, 2005, p. 59).

Em sua pesquisa, Dieterich *et al.* encontraram uma taxa de co-infecção entre 30%-50%, dependendo da população. As patologias têm modo de transmissão semelhante, a hepatite C crônica se estabeleceu como doença emergente importante dos pacientes HIV

positivos, e ainda, a co-infecção modifica o prognóstico da infecção com HCV porque apresenta fibroses mais severas, aumenta a frequência de cirrose e o número de mortes associadas à doença hepática (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 79).

O *EUROSIDA - European Aids Conference*, estudo iniciado em maio de 1994 cujo objetivo geral era verificar o impacto da terapia antiretroviral no curso clínico da infecção crônica pelo HIV na população de pacientes infectados na Europa. Desse estudo participaram 60 centros da Europa e de Israel, incluindo 8.500 pacientes com diferentes datas de inclusão. A prevalência de infecção por HCV em indivíduos HIV positivos incluídos na coorte do estudo *EUROSIDA* foi calculada em 33%.

No Ocidente, mais de 30% das pessoas com HIV estão co-infectadas com HCV (PINCHUK *et al.*, 2006, p. 33). No grupo de pacientes co-infectados HCV-HIV, 75% eram usuários de drogas intravenosas (MESSINA *et al.*, 2006, p. 32). E na Argentina, estudo realizado por Fainboin *et al.* acompanhou 484 pacientes infectados com HIV, observando que 58,5% eram co-infectados com HCV e que 234 (48%) eram usuários de drogas intravenosas – IDU (FASSIO *et al.*, 2006, p. 15). Nos Estados Unidos da América, a taxa é estimada em 30%. No Brasil existem poucos dados sobre a co-infecção HCV-HIV. As taxas de prevalência relatadas variam de 17,5%-95% (MENDES *et al.*, 2005, p. 59).

O estudo de Braga *et al.* demonstrou que 48% dos pacientes HIV positivo eram co-infectados pelo HCV, e que a prevalência do HCV em indivíduos HIV positivos varia amplamente de 7% a 98%, dependendo sobretudo do modo de transmissão, e 44,8% dos co-infectados eram usuários de drogas injetáveis (BRAGA *et al.*, 2006, p. 20).

No estudo conduzido pela *Casa da Aids*, de janeiro a dezembro de 1996, foram analisados 1.457 pacientes HIV+, revelando uma taxa de 17,7% de co-infecção com HCV (MENDES *et al.*, 2005, p. 59). A região noroeste do Estado de São Paulo e o Mato Grosso do

Sul têm características epidemiológicas com algumas semelhanças, especialmente no que diz respeito à transmissão do HIV pelo uso de drogas injetáveis. Campo Grande e Bauru ocupam a 22ª e 34ª posições entre os municípios com maior número de casos de aids, notificados no período 1980-2004, respectivamente. A incidência foi de 30,4 e 45,3/100.000 habitantes no período 1993-2003, respectivamente.

A pesquisa realizada pela Sociedade Brasileira de Hepatologia em 2006 analisou indivíduos, considerados de risco nesse estudo, e encontrou os resultados que são evidenciados na quadro 4 (FONSECA *et al.*, 2006, p. 7).

Quadro 4. Grupos considerados de risco para infecção com HCV

| GRUPOS | AMOSTRAS | HCV+ | PREVALÊNCIA |
|----------------------------------|----------|------|-------------|
| HIV+ | 577 | 75 | 13% |
| politransfundidos antes de 1991 | 150 | 27 | 18% |
| politransfundidos depois de 1991 | 72 | 1 | 1,38% |
| prostitutas | 539 | 85 | 15,80% |
| alcoólatras | 540 | 64 | 11,85% |
| contactantes do HCV - | 207 | 23 | 11,11% |
| profissionais de saúde | 761 | 17 | 2,23% |
| meninos de rua | 491 | 7 | 1,40% |
| presidiários | 480 | 222 | 46,20% |

Fonte: FONSECA *et al* (2006, p. 7).

A partir de dois estudos multicêntricos, Projetos AJUDE-Brasil I e II realizados em 1998 (com 287 indivíduos usuários de drogas) e em 2000-2001 (com 857 indivíduos usuários de drogas). Foi publicado estudo que informou os resultados obtidos no projeto realizado em 1998, que identificou entre os usuários de drogas 52,3% infectados pelo HIV e 52,4% infectados pelo HCV. Projeto realizado em 2000-2001 identificou 45% de HIV+ e 64% de HCV+ (CAIAFFA *et al.*, 2006, p. 774).

Em seu trabalho, Dieterich cita o estudo de prevalência Abe *et al.*, realizado com 185 pacientes HIV-positivos, mostrando que a prevalência da co-infecção de HCV e HIV era aproximadamente 29% nos pacientes vietnamitas, 50% nos pacientes birmaneses, 0% entre os pacientes cambojanos e tailandeses, e 30,5% nos cidadãos estadunidenses. E também estudo de Moretti *et al.*, realizado com cidadãos do norte e do sul da Europa, em que foi estabelecida taxa 28% e 46%, respectivamente (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 79).

Estudos realizados nos Estados Unidos da América mostraram que a prevalência de co-infecção variou de 42% em Buffalo, 46% em New York, e 56% em Boston. O crescimento do risco de infecção por HCV é dramático entre os usuários de drogas intravenosas, e nesta população a prevalência da hepatite C crônica em faixa etária até 45 anos de idade é 90% (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 79).

3.2 Transmissão

Os estudos de prevalência comprovaram que a transmissão parenteral é a mais importante. O vírus da hepatite C (HCV) e o da aids (HIV) compartilham mecanismos de transmissão (MENDES *et al.*, 2005, p. 59; LAGUNO *et al.*, 2005, p. 32), implicando uma alta taxa de prevalência na co-infecção HCV-HIV que oscila entre 15%-40% em função da área geográfica e até 90% nos subgrupos de pacientes com antecedentes de uso de drogas injetáveis e hemofílicos (LAGUNO *et al.*, 2005, p. 32; MENDES *et al.*, 2005, p. 59).

Em estudo publicado em 2006 por Braga *et al.*, a prevalência do HCV entre os HIV+ é estimada em 30%-35%, e entre usuários de drogas a prevalência de HCV é maior que 80% (BRAGA *et al.*, 2006, p. 17). Segundo a pesquisa de Sulkowski na população que se infectou com HIV através do uso de drogas injetáveis, 50%-80% também são HCV-positivos (SULKOWSKI *et al.*, 2000, p. 78).

Com relação à transmissão sexual, Mendes *et al.* realizaram pesquisa que reuniu um grupo com 118 pacientes co-infectados HCV-HIV e um grupo com 117 pacientes infectados com HIV, e analisaram os fatores de exposição. Os fatores de risco foram associados à infecção com HCV, e a análise dos dados levou aos resultados, em ordem de fator de risco associado com a hepatite C, em pacientes HIV+: idade acima de 30 anos, uso de drogas injetáveis ilícitas, relação sexual anal, parceiro sexual com histórico de doença hepática, parceiro sexual submetido a transfusão sanguínea e parceiro sexual com histórico de uso de drogas injetáveis. Os resultados obtidos nesse trabalho reforçam a teoria de que a transmissão sexual do HCV é facilitada pela presença do HIV (MENDES *et al.*, 2005, p. 60).

Em trabalho publicado em 1999, Dieterich afirmou que a taxa de transmissão materno-fetal em pacientes com monoinfectadas HCV do vírus é menor que 10% e nas pacientes co-infectadas HCV-HIV a taxa de transmissão vertical do vírus HCV aumenta 11%-25%, dependendo da viremia do HCV. Os níveis de transmissão vertical dos vírus HIV e HCV são proporcionais à da carga viral da mãe (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 80). Posteriormente, Laguno avaliou que a transmissão materno-fetal do HCV nas pacientes monoinfectadas é de 2%-5%, enquanto nas pacientes HIV soropositivas esta porcentagem se eleva a 10%-12% (LAGUNO *et al.*, 2005, p. 33). E de acordo com a publicação da OMS sobre a hepatite C, o risco de transmissão materno-fetal do HCV aumenta dramaticamente nas mães co-infectadas pelo HIV possivelmente devido ao aumento do HCV (OMS, 2002, p. 36).

3.3 Similaridades e diferenças entre os vírus HCV e HIV

Segundo Pollard, as características comuns a ambos os vírus, HCV e HIV, e o conhecimento no campo do tratamento do HIV poderão ajudar a compreender a terapia da

infecção pelo HCV. O autor afirma ainda que existem diferenças importantes (POLLARD, 1999, p. 43).

Em pesquisa publicada em 1999, Dieterich também compara as infecções por vírus HCV e HIV e indica algumas similaridades e diferenças entre elas. As similaridades incluem: a realização de exames de anticorpos e PCR (*polymerase chain reaction*) – reação polimerásica em cadeia – são utilizados em ambos; a produção viral diária é astronômica nos dois vírus; a cinética viral bifásica, com evidências de existência de uma terceira fase; e a resposta ao tratamento relacionada com a cinética. E entre as diferenças podem-se destacar os níveis de mutação viral que são mais rápidos no HIV (10^4 - 10^5 por dia) que no HCV (10^2 - 10^3 por ano), e também a genotipagem, que é muito útil na infecção por HCV, mas não na infecção pelo HIV (DIETERICH, 1999, p. 80).

A erradicação do vírus HCV é definitivamente possível, e hoje, a erradicação do HIV é somente teórica. Os pacientes com HIV respondem geralmente muito rapidamente à terapia. Se os níveis do RNA forem mensuráveis seis meses após o início da terapia, o tratamento é provavelmente falho. E hoje é sabido que alguns pacientes com HCV podem não apresentar resultados positivos de RNA-HCV após 24 semanas de tratamento, mas respondem e não têm nenhum vírus detectável após 48 semanas (POLLARD, 1999, p. 41).

Na hepatite C crônica, o grau de fibrose é avaliado com base o resultado da biópsia hepática que é o melhor indicador prognóstico do *status* da doença. Embora a carga viral do HIV esteja relacionada com a carga viral do HCV e ambos se correlacionem inversamente com a contagem CD4+ a carga viral de HCV se correlaciona fracamente com o prognóstico da infecção de HCV e com os resultados da biópsia (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 80). E a taxa de resposta se correlaciona fracamente com a contagem de CD4+, conseqüentemente, não deve influenciar as decisões sobre o tratamento (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 81).

3.4 Efeitos da infecção por HIV na evolução do HCV

A inter-relação entre ambos os patógenos entre si e o hospedeiro faz com que os pacientes co-infectados tenham evolução muito diferente da história natural apresentada pelos infectados por um ou pelo outro vírus. A literatura pesquisada esclarece que os pacientes infectados por HIV têm maior risco de cronificação da infecção pelo HCV, e a maioria dos trabalhos publicados indica que a progressão da cirrose acontece em menor tempo, apresentando-se entre 6-dez anos de evolução (MESSINA *et al.*, 2006, p. 32) e as taxas de insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular são mais elevadas (SAMANIEGO *et al.*, 2001, p.182). Esse estudo também afirma que a imunodeficiência associada à infecção por HIV parece acelerar o curso da hepatite C crônica. E que a melhoria no prognóstico da infecção por HIV após a introdução da *HAART - Highly Active Antiretroviral Therapy*, indiretamente aumentou o impacto da doença hepática crônica no paciente HIV+, em termos de morbidade e mortalidade (SAMANIEGO *et al.*, 2001, p. 179).

Hoje, considera-se a hepatite C crônica como uma infecção oportunista dos pacientes co-infectados, que tem na cirrose descompensada a manifestação clínica da sintomatologia da doença. E a infecção com HCV parece ser um co-fator prejudicial ao prognóstico do paciente co-infectado porque acelera a queda das células CD4+ (SORIANO *et al.*, 1999, p. 120).

Mais de 25% dos usuários de drogas injetáveis portadores do vírus HIV e HCV desenvolveram cirrose depois de 15 anos de co-infecção e os portadores do HCV apresentaram taxa de 6,5% de cirrose nesse período (SORIANO *et al.*, 1999, p. 119).

Infelizmente, a hepatite C crônica não é facilmente detectável em pacientes com HIV, estes pacientes, ao realizarem testes, podem receber resultados negativos para anticorpos anti-HCV, apesar de apresentarem evidências clínicas e fatores de risco para infecção com HCV. Por isso deve-se posteriormente avaliar a presença de RNA-HCV usando-se o ensaio de

sensibilidade PCR (*polymerase chain reaction*) – reação polimerásica em cadeia (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 79).

3.4.1 Evolução para cronicidade

A infecção com HIV tem um efeito adverso sobre a evolução do HCV. Na população co-infectada, 85-95% das hepatites agudas evoluem espontaneamente para a cronicidade. A resolução espontânea é menor nessa população, entre 5% e 8%, e ainda menor naqueles com contagem baixa de CD4+. Laguno *et al.*, em publicação de 2005, citam taxas pouco superiores de *clear* de vírus 5%-10% nas infecções agudas. E na evolução entre os mono-infectados com HCV, essa porcentagem oscila entre 45% e 80% (DARUICH *et al.*, 2006, p. 52; FAINBOIM *et al.*, 2006, p. 30; LAGUNO *et al.*, 2005, p. 33).

3.4.2 Efeito sobre a carga viral

A carga viral de HCV é maior entre os co-infectados e a carga viral de HCV demonstra uma relação inversa ao nível de imunodeficiência em pacientes infectados pelo HIV, refletidos pelo número de células CD4+. Além disso, a carga viral apresenta uma relação inversa ao nível de imunodeficiência em pacientes HIV +, que é refletido pelos níveis de linfócitos T CD4+ (SORIANO *et al.*, 1999, p. 119). A carga viral do HIV está relacionada diretamente com o nível de resposta ao tratamento e a carga viral do HCV (SORIANO *et al.*, 1999, p. 121). Daar *et al.* comprovaram a relação entre a carga viral para hepatite C e a progressão da aids enfermidade ou mortalidade associada ao HIV/aids. Esses autores comprovaram inclusive o efeito dos distintos níveis de carga viral para hepatite C sobre a progressão da aids e a mortalidade relacionada ao HIV/aids (DAAR *et al.*, 2001, p. 592).

3.4.3 Aceleração da progressão da cirrose

Não há dúvida de que a infecção por HIV acelera a progressão da cirrose causada pelo HCV, especialmente nos que sofrem de imunodepressão severa, dado que a severidade da fibrose é inversamente proporcional à contagem da CD4+. A cirrose apresenta-se após 6-dez anos após a infecção nos pacientes co-infectados (LAGUNO *et al.*, 2005, p. 33).

Em metanálise de oito estudos de coorte, pode-se observar co-infecção HCV-HIV no desenvolvimento precoce de cirrose e hepatite C crônica, com franca redução do tempo de aparecimento dessas (PINCHUK *et al.*, 2006, p. 37). E os estudos publicados por Sulkowski *et al.*, Fainboim *et al.* e Macias *et al.* demonstraram que 28% dos pacientes co-infectados HCV-HIV apresentaram aumento no estadiamento de fibrose em mais de dois estádios; 14% dos pacientes co-infectados apresentaram aumento de três estádios (SULKOWSKI *et al.*, 2005) e 34% dos co-infectados têm um grau de progressão da fibrose igual ou maior a 0,2 unidades de fibrose por ano, conforme pesquisa de Macias *et al.* citada por Fainboim *et al.* (2006, p. 30).

Soto *et al.* relataram os resultados obtidos em estudo multicêntrico com 547 pacientes. Entre eles, 116 eram co-infectados HCV-HIV; após dez anos da infecção com HCV, 14,9% pacientes co-infectados desenvolveram cirrose, enquanto os pacientes mono-infectados apresentaram taxa bem inferior de cirrose no mesmo período (2,6%). Após 15 anos, a taxa de aparecimento de cirrose entre os co-infectados foi de 12,4%, e entre os mono-infectados, 4,7%. O tempo de desenvolvimento de cirrose entre os pacientes HIV+, 6,9 anos, é significativamente menor que entre os pacientes HIV-, 23,2 anos (SOTO *et al.*, 1997, p. 3). Foi estimado que na co-infecção HCV-HIV existe um risco de desenvolver cirrose 3,6% maior do que nos pacientes mono-infectados pelo HCV. (FAINBOIM *et al.*, 2006, p. 30). Os relatos de Soriano ratificam os de Fainboim e os de Soto, demonstrando que o HIV acelera a progressão do HCV associado à doença hepática (SORIANO *et al.*, 1999, p. 119).

Samaniego *et al.*, em estudo realizado em unidades hospitalares situadas na Espanha (*Services of Hepatology and Infectious Diseases, Hospital Carlos III, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; Service of Gastroenterology, Hospital Central de Asturias, Oviedo; e Service of Infectious Diseases, Hospital Gregorio Marañón*) também concluíram que a hepatite C crônica é mais agressiva em pacientes HIV+. Ficou demonstrado que os pacientes co-infectados HCV-HIV apresentam aumento de estádios de fibrose, quando comparados aos monoinfectados HCV+, levando da cirrose ao estágio final da doença hepática um curto espaço de tempo, 4 a 7 anos (SAMANIEGO *et al.*, 2001, p. 182).

Os estudos realizados no longo prazo, em pacientes com infecção crônica por HCV, indicam que 2%-20 % desenvolvem cirrose nos 20 anos subseqüentes à infecção aguda e que a co-infecção com HIV reduz o tempo entre a infecção e o estágio terminal da enfermidade para dez anos (CAHN *et al.*, 2006, p. 41). Uma metanálise demonstrou que a taxa de progressão da cirrose na co-infecção HCV-HIV é três vezes mais alta se comparada com os pacientes que são HIV soronegativos (CAHN *et al.*, 2006, p. 41).

Os pacientes HIV+ têm níveis mais elevados de ALT, sofrem de fibrose mais severa, cirrose mais precoce, falência hepática e o HCC são mais comuns (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 80). Em estudo publicado em 2004, Giordano *et al.* citam que o HIV acelera a progressão do HCV relacionada à doença hepática, que a cirrose é uma crescente causa prevalente de morbidade e mortalidade em pacientes com HIV, que a cirrose e o HCC se desenvolvem depois de prolongada infecção e que os dados para avaliação da incidência e risco relativo dessas condições em pacientes co-infectados são relativamente poucos e incomuns, especialmente após a era HAART (GIORDANO *et al.*, 2004, p. 2.349).

Nos pacientes co-infectados, a severidade da necrose hepatocelular, inflamação portal e fibrose aparecem com mais intensidade. O estágio final da doença hepática está entre as

causas importantes de internação hospitalar e morte em pacientes HIV positivos (BRAGA *et al.*, 2006, p. 17).

Soriano *et al.* constataram que a doença hepática terminal é a causa principal de hospitalização e morte desses pacientes. Em uma instituição em Madri foi realizada uma análise retrospectiva das causas de admissão de pacientes com aids, e o estágio final de doença hepática foi diagnosticado em 8,6% das 1.670 admissões em cinco anos. O HCV sozinho ou em combinação com outro vírus hepatotrópico está presente em 88,6% dos casos, e a morte diretamente relacionada a complicações do fígado ocorreu em 4,8% do total de causas de mortalidade, sendo a quinta causa de morte de pacientes HIV positivos no hospital no período de estudo (SORIANO *et al.*, 1999, p. 119). Em trabalho mais recente, Samaniego *et al.* estabeleceram que o estágio final da doença hepática fosse a causa de 9% das hospitalizações de pacientes co-infectados na instituição onde se realizou seu estudo (SAMANIEGO *et al.*, 2001, p. 179).

Dieterich relatou que estudo realizado no Texas antes do uso de inibidores de protease no tratamento da aids apresentou uma taxa de mortalidade de 11% (19 de 166) nos pacientes co-infectados com os vírus HCV e HIV *versus* 6,8% (18 de 263) pacientes HIV positivos. Sete das 19 mortes (37%) em coorte dos pacientes co-infectados HCV e HIV foram devido à doença hepática, não podendo ser comparada a pacientes livres de HCV (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 80).

Em pacientes HIV +, a progressão da cirrose devido à hepatite C crônica aumenta quando a contagem de CD4+ é baixa. Por isso, os pacientes com CD4+ < 250 cél/mm³ devem realizar tratamento antiretroviral (HAART), por causa do risco de reduzir ainda mais com o tratamento do HCV com interferon. E adicionalmente, deve-se iniciar o tratamento dos pacientes com baixa contagem de CD4+ porque a resposta ao tratamento com peginterferon +

ribavirina é claramente superior em pacientes com contagem de CD4+ > 350 cél/mm³ (CAHN *et al.*, 2006, p. 41).

3.4.4 Co-fatores da progressão da cirrose

Fainboim *et al.* afirmam que entre os pacientes co-infectados, além da contagem de CD4+, associam-se como fatores preditivos de rápida evolução da cirrose a ingestão alcoólica superior a 50g/dia e idade de infecção acima de 25 anos (FAINBOIM *et al.*, 2006, p.30). No mesmo trabalho, os autores citam estudo prospectivo de três anos de seguimento apresentado na *CROI – Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections*, no qual Sulkowski *et al.* demonstraram que os pacientes HCV-HIV apresentaram aumento no estadiamento de fibrose e que nesta evolução entre os pacientes co-infectados não se pôde comprovar relação com a idade, sexo, álcool ou contagem da CD4+ (FAINBOIM *et al.*, 2006, p.30).

E também Pollard demonstra que a progressão para cirrose em pacientes infectados pelo HCV pode ser precipitada pela infecção por HIV, admitindo o abuso de álcool como co-fator (POLLARD *et al.*, 1999, p. 42).

3.4.5 Incidência de carcinoma hepatocelular (HCC)

Diversos estudos têm analisado a incidência de carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma (HCC) e cirrose na co-infecção HCV/HIV. Entre eles, Engels *et al.*, em pesquisa utilizando dados do *U.S. Registry Data*, puderam verificar registros de 304.411 adultos com aids nos Estados Unidos da América entre 1983 e 1994, pré-*HAART*, realizaram inúmeras análises e concluíram que, comparando coorte de subgrupos de alta prevalência (hemofílicos e usuários de drogas) e baixa prevalência (homens homossexuais, heterossexuais e outros) de infecção pelo HCV, a taxa de risco para o HCC foi maior nos subgrupos de alta

prevalência do que nos de baixa prevalência 11,4% *versus* 5,5%, respectivamente (ENGELS *et al.*, 2002, p. 536).

O estudo de Samaniego relata que nos pacientes co-infectados a taxa de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular é de 1%-4% ao ano. O carcinoma hepatocelular é uma complicação terminal e freqüentemente fatal da hepatite C crônica que aumenta de freqüência nos países em desenvolvimento, como consequência do crescimento da prevalência da infecção viral – hepatite C crônica. (SAMANIEGO *et al.*, 2001, p. 182).

Giordano *et al.* analisaram retrospectivamente, entre 1992 e 2001, a incidência de cirrose não-alcoólica e hepatocarcinoma em pacientes com infecção HIV e co-infectados HCV-HIV na era pré e pós-*HAART* (*Highly Active Anti-retroviral Therapy*). Essa análise verificou que 11.678 estavam infectados com HIV e 4.761 co-infectados HCV-HIV. Os autores concluíram que a co-infecção favorece o desenvolvimento de hepatocarcinoma (HCC) numa proporção cinco vezes maior, e de cirrose 20 vezes maior na era *HAART*, sugerindo o tratamento do HCV nos pacientes com HIV, porque este aumenta a expectativa de vida e diminui o aparecimento de complicações (GIORDANO *et al.*, 2004, p. 2.352).

3.5 Efeitos da infecção HCV na evolução do HIV

A infecção por HCV parece destinada a se estabelecer como uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade entre a população co-infectada HCV-HIV. As mortes causadas pela infecção por HIV estão em contínuo declínio, mas tem ocorrido crescimento do número de admissões hospitalares devido à doença hepática e de morte entre os pacientes co-infectados com os vírus HIV e HCV, problema particularmente importante entre os usuários de drogas injetáveis e os hemofílicos (SORIANO *et al.*, 1999, p. 119).

Ainda com relação ao impacto da hepatite C na infecção pelo HIV, o Consenso Argentino (2005) concluiu que a presença do vírus da hepatite C pode comprometer a evolução da infecção por HIV pelos seguintes fatores:

- a) assim como a infecção pelo vírus HIV incrementa a carga viral do vírus da hepatite C, o estado de ativação imunológica sustentada na hepatite C crônica produziria aumento da replicação viral do HIV;
- b) a replicação viral do HCV em macrófagos, monócitos e linfócitos pode desencadear uma interação entre ambos os vírus e favorecer uma resposta diminuída a terapia antiretroviral;
- c) a evolução crônica da hepatopatia deve ser considerada no momento da eleição da terapia antiretroviral e nos controles posteriores, para não diminuir os benefícios da mesma (MESSINA, 2006, p. 32).

3.5.1 Efeito sobre a carga viral

Dieterich apresenta os estudos de Piroth *et al.* e Hoffman-Terry *et al.*, realizados em 1998, que sugerem que a co-infecção por HCV afeta negativamente o curso da infecção com HIV (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 80). O estudo de Hoffman com pacientes co-infectados evidenciou que existe maior probabilidade de estes pacientes sofrerem aumento da carga viral e decréscimo da contagem da CD4+, quando comparados com os pacientes que não foram co-infectados com HCV (HCV-) (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 81).

3.5.2 Aceleração da progressão para Aids

O estudo realizado com pacientes hemofílicos no *Royal Free Hospital* mostrou que as progressões para aids e morte se apresentaram mais rapidamente quando o paciente era co-infectado com HCV genótipo 1a ou 1b. O resultado desse estudo corroborou outro, realizado nos Estados Unidos da América e na Grécia, que relatou que os pacientes hemofílicos apresentam um risco relativo 2,8 vezes maior de aids e morte quando infectados pelo vírus HCV de genótipo 1, em comparação com outros genótipos (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 80).

3.5.3 A terapia do HIV com HAART - Highly Active Anti-Retroviral Therapy

A aparição do *Highly Active Anti-retroviral Therapy* (HAART) em 1996, por sua efetividade, permitiu melhorar a sobrevivência dos pacientes com HIV, resultando em declínio importante da mortalidade em decorrência da aids (PINCHUK, 2006, p. 36). E com melhoria no controle da infecção por HIV, a hepatopatia crônica por HCV e suas complicações associadas foram convertidas em importante causa de morbi-mortalidade na população HIV positiva (MESSINA *et al.*, 2006, p. 32).

A probabilidade de resposta à terapia do HCV aumenta quando a carga viral de HIV é muito baixa ou indetectável, e quando a contagem de linfócitos CD4 é superior a 250 céls/ml. Tem-se observado que a presença de hepatites C retarda e diminui a recuperação de linfócitos CD4+ nos pacientes em tratamento com antiretrovirais (DARUICH *et al.*, 2006, p. 52).

3.5.3.1 A terapia do HIV com HAART as interações com a ribavirina e a hepatotoxicidade

A terapia dos pacientes co-infectados HCV/HIV deve observar os critérios de interações de drogas. Segundo recomendação da *Food and Drug Administration* (FDA), a

administração simultânea de ribavirina e didanosina está contra-indicada pelo elevado risco da pancreatite, acidose láctea e descompensação hepática. A utilização de zidovudina está desaconselhada porque potencializa a anemia induzida pela ribavirina.

Entre os antiretrovirais não-análogos de nucleosídeos, a nevirapina é mais hepatotóxica que o efavirenz; em qualquer caso, os benefícios da terapia antiretroviral de alta eficácia superam os riscos da mesma (BRUGUERA *et al.*, 2006, p. 226). A estavudina (D4T), especialmente em combinação com a DDI, deve também ser evitada nos pacientes que iniciam terapia anti-HCV, já que se associa a um aumento no risco de toxicidade mitocondrial (LAGUNO *et al.*, 2006, p. 157). Nos portadores de co-infecção a hepatotoxicidade por antiretrovirais é significativamente mais freqüente do que nos que não são sofredores de hepatite C crônica (DARUICH *et al.*, 2006, p. 52).

A toxicidade hepática conseqüente do uso da HAART é aumentada pela presença do HCV, que pode promover o aumento do dano hepático e um resultado desfavorável da doença hepática (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 81). Quatorze por cento dos pacientes submetidos ao tratamento com HAART apresentam hepatotoxicidade, que é mais freqüente entre os usuários de drogas, devido à relação com a alta prevalência de co-infecção por HCV. A importante melhora na restauração da resposta imunológica dos pacientes portadores de HIV tratados com HAART poderia permitir melhora na resposta contra a o HCV (SORIANO *et al.*, 1999, p. 120).

Os estudos de Orenstein *et al.*, no 38th *Annual Meeting of the American Society for Microbiology* (ORENSTEIN *et al.*, 1998) e o de Jarrousse *et al.*, no 12th *World AIDS Conference*, notificaram a ocorrência de toxicidade hepática após a terapia com HAART associada à presença de HCV (JARROUSSE *et al.*, 1998). As descobertas sugerem que a relação entre a toxicidade hepática e o tratamento com antiretrovirais depende especificamente do agente antiretroviral. Em estudo relatado por Rodrigues-Resado *et al.*, na

12th World AIDS Conference, a hiperbilirrubinemia foi associada à administração de indinavir e parece estar relacionada à presença de hepatite crônica. Quatro séries de pacientes receberam indinavir e a incidência de hiperbilirrubinemia foi de oito entre 10 pacientes; sete entre 46 pacientes; dois entre três pacientes; e 56 entre 138 pacientes (RODRIGUEZ-RESADO *et al.*, 1998, p. 1.256).

O trabalho de Dieterich relata estudo amplo realizado pelo Hospital John Hopkins, que sugere que a farmacoterapia com ritonavir parece ser a maior causa de toxicidade hepática, sendo a incidência de três casos de toxicidade hepática em cada quatro pacientes tratados co-infectados ou não com HCV. E também cita dois estudos realizados por Piroth *et al.* e Rodrigues *et al.*, que relatam que a toxicidade hepática relacionada ao ritonavir está diretamente relacionada à presença do HCV e que a infecção é um preditor independente da hepatotoxicidade. Outros inibidores da protease, como o saquinavir e o nelfinavir, não parecem estar associados à toxicidade hepática (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 81).

A toxicidade hepática da HAART tem sido descrita com drogas pertencentes aos grupos de fármacos utilizados, mas sua incidência e mecanismo patogênico são diferentes uns dos outros, não havendo evidência suficiente para contra-indicar nenhum dos antiretrovirais utilizados atualmente nos pacientes co-infectados por HCV/HIV (CAHN *et al.*, 2006, p. 41).

Afortunadamente, a maioria dos efeitos secundários é de fácil manejo clínico, embora 14%-21% dos pacientes apresentem sintomas que conduzem a interrupção do tratamento. No manejo desses efeitos adversos, empregam-se diferentes fármacos, como: paracetamol e antiinflamatórios não-esteroidais para os sintomas similares à gripe; eritropoietina para a anemia severa, fator estimulante de granulócitos para a neutropenia severa; inibidores seletivos da recaptção de serotonina para a depressão; tratamento hormonal substitutivo em caso de hipo-tiroidismo; e beta-bloqueadores como tratamento sintomático do hipertiroidismo (LAGUNO *et al.*, 2006, p. 157).

O I Consenso Argentino (2005) estabeleceu, de acordo com as pesquisas até então realizadas, que a aceleração da fibrose está relacionada à imunodepressão. Logo se pode esperar um menor grau de desenvolvimento da fibrose devido à reconstituição da imunidade induzida pelo tratamento com HAART nos pacientes HCV-HIV. Mas o impacto do uso de HAART na progressão da fibrose não está totalmente claro, tendo sido descritos dois comportamentos diferentes:

- 1) predominam as publicações em que os diferentes esquemas de HAART provocam menor progressão da fibrose e alguns que mencionam o tratamento com inibidores de protease como fator protetor na progressão;
- 2) um estudo associou a rápida progressão da fibrose ao uso de nevirapina (FAINBOIM *et al.*, 2006, p. 30).

O tratamento do paciente HIV positivos com HAART - *Highly Active Anti-retroviral Therapy*, inibidores de protease, não tem efeito no HCV e pode transitoriamente elevar os níveis de ALT, AST e da carga viral da hepatite C crônica no período dos primeiros três a quatro meses retornando aos valores iniciais posteriormente (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 81). A elevação das enzimas hepáticas pode ser encontrada em mais de 10% dos pacientes que iniciam HAART, a associação entre HAART e a insuficiência hepática aguda é pouco comum (CAHN *et al.*, 2006, p. 41).

4. TRATAMENTO DE CO-INFECTADOS

Devido à importância clínica da toxicidade das drogas e a crença de que os pacientes iriam morrer primeiro da infecção por HIV, existia alguma relutância no tratamento da hepatite crônica C em pacientes co-infetados. Entretanto, os dados sugerem que o tratamento da hepatite C destes pacientes pode promover o decréscimo da fibrose, aumento das células-T que respondem aos antígenos HCV e o decréscimo da taxa de hepatomas fatais. Dieterich sugere que nos pacientes co-infetados com os vírus HIV e HCV, a redução da carga viral poderia melhorar o resultado final da doença hepática e assim permitiria que o paciente fosse tratado com inibidores de protease (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 81).

O estudo de Soriano *et al.* demonstrou que reduções na viremia do HCV somente são observadas após períodos prolongados de supressão do HIV, sugerindo que o controle do HCV pode ser alcançado à medida que a reconstituição imunológica ocorre (SORIANO *et al.*, 1999, p. 122).

O Consenso Argentino (2005) afirma a importância de tratar a hepatite C nos pacientes com infecção HIV para modificar a história natural desta associação de patologias, com base em diferentes publicações e consensos estudados que abordam a problemática e que têm demonstrado claramente o benefício do tratamento (DARUICH *et al.*, 2006, p. 52).

Myers concluiu, em sua pesquisa realizada no período 2000-2001 com 32 pacientes co-infetados, que a idade, o sexo, o peso e a carga viral (HIV-RNA) não são preditores da resposta ao tratamento (MYERS *et al.*, 2004, p. 77).

4.1 Critérios quanto à resposta

A resposta virológica é o HCV-RNA não detectável no soro, por método qualitativo, com limite de detecção inferior 50 UI/ml. A resposta virológica é avaliada durante o tratamento na 12^a ou na 24^a semana, ao finalizar o mesmo e seis meses mais tarde. Com o advento do interferon peguilado, foi possível demonstrar que a resposta virológica na 12^a semana – Resposta Virológica Precoce (RVP) tem alto valor preditivo positivo de RVS. O método utilizado para avaliar a RVP deve ser o mesmo que o utilizado para a detecção pré-tratamento (método quantitativo), definindo-a como a não-deteção do vírus ou a redução de $\geq 2 \log_{10}$ do valor inicial, conforme já citado com base em outros autores. No caso de se obter uma redução de $\geq 2 \log_{10}$ na 12^a semana, mas com persistência do HCV-RNA, deve-se reiterar a avaliação da viremia na 24^a semana por um método qualitativo (HCV-RNA qualitativo). Se persiste a viremia, o paciente é definido como “Não-Responsivo”; se se tornou indetectável, confirma-se a “Resposta Virológica Precoce” (RVP). O objetivo da RVP é identificar os pacientes com maior probabilidade de “Resposta Virológica Sustentada” (RVS) e evitar que se prolongue inutilmente o tratamento (LEVI *et al.*, 2006, p. 50).

A resposta virológica se avalia também ao fim do tratamento, na 48^a semana – Resposta de Fim de Tratamento. Ao término do mesmo, é realizada uma avaliação por método qualitativo, de maior sensibilidade, com um limite de detecção inferior a 50 UI/ml. O mesmo método é reiterado aos seis meses depois de finalizado o tratamento, para definir a “Resposta Virológica Sustentada”. Então a RVS se define como o resultado de HCV-RNA não-detectável seis meses depois de finalizada a terapia. Esses critérios são utilizados nos pacientes com genótipo 1 e 4. E aqueles com genótipo 2 e 3, em que se propõem 24 semanas de tratamento total, não é imprescindível a avaliação precoce e sim a avaliação ao fim do tratamento, e aos seis meses depois de finalizada a terapia (LEVI *et al.*, 2006, p. 51).

O Consenso Argentino de 2005 estabeleceu alguns critérios quanto à resposta:

- Não-responsivos - pacientes com genótipos 1 e 4, HCV-RNA positivo com uma redução $< 2 \log_{10}$ na 12^a semana ou HCV-RNA positivo (método qualitativo) na 24^a semana se não foi avaliado precocemente, ou HCV-RNA positivo (método qualitativo) na 24^a semana, apesar de haver reduzido mais de $2 \log_{10}$ na 12^a semana.
- Responder fim de tratamento: HCV-RNA negativo ao finalizar o tratamento.
- Resposta sustentada – HCV-RNA negativo ao finalizar o tratamento e seis meses depois de finalizado o mesmo. E pacientes com genótipos 2 e 3 com HCV-RNA positivo na 24^a semana.
- Reincidido – HCV-RNA negativo ao finalizar o tratamento, mas com reaparecimento da viremia em controle posterior.
- Resposta histológica: diminuição de dois pontos no índice de atividade inflamatória e de um ponto na fibrose, ao comparar com a biópsia ao finalizar o tratamento com a obtida no início (LEVI *et al.*, 2006, p. 51).

4.2 Tratamento dos pacientes co-infectados HCV-HIV com interferon

O tratamento com interferon-alfa tem obtido resposta similar quando analisamos os pacientes co-infectados não severamente imunossuprimidos e os pacientes infectados pelo HCV (SORIANO *et al.*, 1999, p. 120). Segundo Dieterich, os resultados de vários estudos sobre o tratamento com interferon-alfa, utilizando os níveis de ALT, mais acurado que o HCV-RNA, como parâmetro dos níveis de resposta sustentada, obtiveram níveis de resposta de 8%-44%, semelhantes aos obtidos por pacientes sem infecção por HIV (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 81).

Os pacientes sofreadores da co-infecção com os vírus HCV e HIV possuem maior grau de fibrose e distorção histológica hepática que os pacientes HIV negativos, limitando a resposta à terapia. Os pacientes co-infectados têm taxas de recaída semelhantes a dos pacientes infectados pelo HCV, e o *follow-up* por longo período indica que esses pacientes realmente tiveram o HCV erradicado. Os resultados preliminares do estudo de Soriano usando a combinação do interferon e ribavirina em pacientes HCV-HIV demonstraram ser muito promissores com respostas sustentadas. A taxa de resposta sustentada, um ano após a terapia, entre os pacientes infectados pelo HCV tratados com interferon-alfa foi de 25,9% e a taxa de resposta sustentada entre os pacientes co-infectados 22,5%, mas decresce em pacientes com baixa contagem de CD4+ (SORIANO *et al.*, 1999, p. 120).

As mortes por HIV-aids estão em declínio desde 1996, graças ao uso de regimes terapêuticos com combinações de drogas com o objetivo de obter a máxima inibição da replicação do vírus. Posteriormente, este dado teve importância no tratamento do HCV – hepatite C crônica e passou-se a apreciar a terapia combinada de interferon-alfa 2 e ribavirina para o tratamento da hepatite C (POLLARD *et al.*, 1999, p. 42).

4.3 Tratamento dos pacientes co-infectados HCV-HIV com interferon + ribavirina

O tratamento da hepatite C crônica com a terapia combinada com interferon-alfa e ribavirina elevou as taxas de resposta sustentada a 50% dos pacientes tratados. Estes dados promissores associam-se a níveis semelhantes de efeitos adversos do interferon-alfa sozinho e da terapia combinada, exceto aos raros casos de anemia hemolítica causada pela ribavirina (SORIANO *et al.*, 1999, p. 121).

Os resultados obtidos em estudo nos Estados Unidos da América estabeleceu que nove dos 12 pacientes tratados com interferon-alfa + ribavirina tiveram o HCV- RNA negativo por

seis meses, conforme avaliação pelo *PCR*, enquanto somente um de 10 tratados com interferon-alfa tiveram *PCR* negativo e oito de 20 pacientes abandonaram o tratamento. A descontinuação do tratamento se deve frequentemente ao surgimento de anemia e neutropenia, particularmente em pacientes que receberam tratamento com zidovudina concomitante com a ribavirina. Tais condições podem ser gerenciadas pelo uso de eritropoietina e filgrastima (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 81).

O tratamento do HIV com a terapia combinada de fármacos era reservado inicialmente a pacientes que apresentavam quadro severo de imunodeficiência. Atualmente não há dúvida sobre a recomendação do início do tratamento com esta terapia o mais precocemente possível na maioria dos pacientes. Com relação ao HCV, é fortemente recomendado o início do tratamento antes do estabelecimento da cirrose.

Anteriormente, o tratamento da hepatite C crônica com a terapia combinada com interferon-alfa e ribavirina era destinado a pacientes não-responsivos ao tratamento precedente com interferon-alfa e aos pacientes que recaíram. Hoje parece razoável e até desejável a escolha da terapia combinada como tratamento de primeira linha para pacientes com níveis altos de RNA-HCV. Existem discussões com relação ao custo-efetividade desta estratégia de tratamento do HCV, mas considerando-se as semelhanças com o HIV, parece que se pode considerar o estabelecido para o tratamento do HIV - “*early and hard*” (SORIANO *et al.*, 1999, p. 122).

A administração de doses de 3-5 UM de interferon-alfa três vezes por semana é o tratamento recomendado para hepatite C crônica, e pode induzir ao declínio rápido de 10%-15% da contagem de linfócitos T, CD4+, em pacientes portadores do vírus HIV. Este decréscimo usualmente ocorre entre a sexta e a décima quarta semana e tende a ser transitório mesmo sem interrupção da terapia. Entretanto em alguns poucos pacientes a linfocitopenia CD4+ pode ser irreversível, mesmo depois do fim da terapia. (SORIANO *et al.*, 1999, p. 122).

Sulkowski *et al.* elaboraram estudo multicêntrico entre fevereiro de 2000 e outubro de 2001, com 180 pacientes co-infectados, dos quais 162 puderam ser tratados com interferon + ribavirina. De forma randomizada, foram selecionados 79 pacientes que receberam interferon-alfa-2b 3 milhões UI de em doses diárias + 800 mg de ribavirina por dia e 83 pacientes que receberam interferon-alfa-2b 3 milhões UI em doses três vezes por semana + 800 mg de ribavirina por dia. A resposta virológica sustentada foi observada em 19% (15 pacientes) que receberam as doses de interferon diariamente e em 8.4% (7 pacientes) que receberam as doses três vezes por semana. Os pacientes foram seguidos por 24 semanas após o fim do tratamento (SULKOWSKI *et al.*, 2004, p. 467).

APRICOT Study Group é estudo multicêntrico internacional que acompanhou 868 pacientes co-infectados HCV-HIV virgens de tratamento. Esses pacientes foram encaminhados de forma randomizada a três tipos de tratamento, incluindo o tratamento com interferon-alfa-2a (3 milhões UI três vezes/semana) + ribavirina. No final do *follow up*, após 72 semanas, a resposta virológica sustentada considerando todos os genótipos de HCV foi de 12% para os pacientes que receberam interferon-alfa-2a + ribavirina. E os resultados obtidos de acordo com os genótipos demonstram os pacientes portadores do HCV de genótipo 2 e 3 obtiveram taxas de resposta virológica sustentada de 20% com interferon-alfa-2a + ribavirina e os pacientes co-infectados que são portadores do vírus HCV de genótipo 1 alcançaram 7% resposta virológica sustentada quando submetidos ao tratamento com interferon-alfa-2a + ribavirina (TORRIANI *et al.*, 2004, p. 440).

No mesmo ano, Chung *et al.* realizaram estudo que avaliava a resposta virológica sustentada de pacientes co-infectados ao tratamento com com peginterferon-alfa-2a + ribavirina e interferon-alfa-2a + ribavirina, acompanhados por 24 semanas após o fim do tratamento. Foram tratados 134 pacientes no período de 2000 a 2001 e o resultado obtido foi 12% de RVS (resposta virológica sustentada) para os pacientes submetidos ao tratamento com

interferon-alfa-2a + ribavirina (CHUNG *et al.*, 2004, p. 451). E os portadores de HCV de genótipo 1 que utilizaram interferon-alfa-2a + ribavirina em seus tratamentos atingiram uma taxa de RVS de 6%. Esse estudo também avaliou a RVS dos pacientes com os demais genótipos, classificando-os como não-1 e verificou que os tratados com interferon-alfa-2a + ribavirina alcançaram 33% de resposta virológica sustentada (CHUNG *et al.*, 2004, p. 454).

A erradicação foi alcançada e levou à resposta sustentada na metade dos pacientes tratados com o uso da terapia combinada com interferon + ribavirina e à busca por novas estratégias e medicamentos baseados no conhecimento da estrutura molecular das proteínas do HCV (helicase ou protease), ambas incluindo o tratamento o peginterferon (SORIANO *et al.*, 1999, p. 121).

Foram testadas em experimentos clínicos randomizados (RCTs) diversas abordagens para o retratamento dos pacientes que não obtêm RVS, também chamados não-responsivos e reincidivos. O retratamento com as mesmas doses de interferon-alfa tem eficácia limitada (ALBERTI *et al.*, 1997, p 140). De acordo com as citações de Myers e Poynard, em revisão sistemática publicada em 2002, com o advento da terapia combinada com interferon e ribavirina, que mostrou melhorar as taxas de resposta virológica sustentada em pacientes virgens de tratamento com HCV, esta abordagem foi aplicada aos não-responsivos e aos reincidivos (MYERS *et al.*, 2002). E na revisão sistemática realizada por Kjaergard em 2001 foi documentado que a terapia combinada conduz a uma resposta virológica sustentada em 15% dos não-responsivos e em 42% dos reincidivos (KJAERGARD *et al.*, 2001, p.1.153). O retratamento com a terapia combinada interferon + ribavirina alcançou resposta sustentada em 33% dos pacientes reincididos e 11% dos não-responsivos (KJAERGARD *et al.*, 2001, p.1.151).

4.4 Tratamento de pacientes co-infectados com HCV-HIV com peginterferon + ribavirina

Todos os pacientes com infecção HIV e hepatite C aguda ou crônica são considerados potenciais candidatos ao tratamento com a terapia combinada de interferon peguilado + ribavirina. O esquema é atualmente considerado como padrão terapêutico, pela possibilidade de erradicar o HCV em período determinado. Os objetivos da terapia são: erradicar o vírus, melhorar a inflamação hepática, deter a progressão da fibrose e/ou cirrose e o desenvolvimento de hepatocarcinoma, e assim alterar a história natural da doença (DARUICH *et al.*, 2006, 52-53).

Na co-infecção com HCV-HIV, a vida média do HCV é mais prolongada, conseqüentemente o *clearance* de HCV é mais lento. No entanto, está comprovada a utilidade dos padrões de resposta aplicáveis à monoinfecção quando se usa tratamento com peginterferon + ribavirina. (SCHRODER *et al.*, 2006, p. 57).

Pesquisa realizada por Soriano *et al.* encontrou dados sobre a resposta de pacientes co-infectados HCV-HIV, ao tratamento com a terapia combinada peginterferon + ribavirina, obtidos em estudos diversos. apresentados no Quadro 5.

Quadro 5. Resposta ao peg-IFN + ribavirina em pacientes co-infectados HCV-HIV

| ESTUDO | Nº | Negativo HCV-RNA | RS | HCV | HCV | Descontinuação (efeitos colaterais) |
|--------------------------------------|-----|---------------------|----|--------------------|---------------------|--|
| | | 12-24 semanas | | G 1- 4 resposta | G 2 – 3 resposta | |
| | | % | % | % | % | % |
| Goelz <i>et al.</i> , 2002 | 25 | 36 | 20 | ? | ? | 32 |
| Pérez-Olmeda <i>et al.</i> (2003) | 68 | 50 | 35 | 24 | 52 | 15 |
| Rockstroh <i>et al.</i> (2002) | 55 | 46 | 27 | 19? | 60? | 20 |
| Perronne <i>et al.</i> (2002) | 100 | ? | 38 | 25 | 42 | 28 |
| Hopkins <i>et al.</i> (2002) | 16 | 45 | ? | 0 | 62 | 6 |
| Chung <i>et al.</i> (2002) | 133 | 44 | ? | 33 | 80 | ? |
| Cargnel <i>et al.</i> (2002) | 32 | 56 | 34 | 20 | 80 | 25 |

RS: reposta sustentada. Fonte: adaptado de Soriano (2004a, p. 6).

Os pacientes co-infectados HIV-HCV, portadores de HCV dos genótipos 1 e 4, poderão estender o tratamento com a terapia combinada do peginterferon + ribavirina por um período de até 12 meses de acordo com a resposta alcançada (SORIANO *et al.*, 2004a, p. 6).

Chung *et al.*, em 2004, publicaram trabalho relacionado à pesquisa realizada com 134 pacientes tratados no período de 2000 a 2001, e que informava os resultados da avaliação da resposta sustentada, obtida por pacientes co-infectados tratados com peginterferon-alfa-2a + ribavirina e interferon-alfa-2a + ribavirina. Os resultados foram: 27% de RVS (resposta virológica sustentada) para os pacientes tratados com peginterferon-alfa-2a + ribavirina (CHUNG *et al.*, 2004, p. 451). Mas aqueles que eram portadores de infecção com vírus HCV do genótipo 1 tiveram níveis de resposta inferiores: 14% para os tratados com peginterferon-alfa-2a + ribavirina. O estudo analisou resultados dos pacientes com os demais genótipos classificando-os como não-1 e verificou que entre os submetidos à terapia com peginterferon-alfa-2a + ribavirina, a taxa de resposta virológica sustentada foi de 73% (CHUNG *et al.*, 2004, p. 454).

O estudo de Torriani *et al.* abordou o *APRICOT Study Group*, estudo multicêntrico internacional que envolveu 868 pacientes co-infectados HCV-HIV, virgens de tratamento, que de forma randomizada foram encaminhados a três tipos de tratamento: peginterferon-alfa-2a (180 mcg/semana) + ribavirina (800 mg/dia), peginterferon-alfa-2a + placebo ou interferon-alfa-2a (3 milhões UI três vezes/semana) + ribavirina. Os resultados relativos à resposta virológica sustentada, ao fim do *follow up*, decorridas 72 semanas, consideraram todos os genótipos de HCV: 40% para os pacientes co-infectados tratados com peginterferon-alfa-2a + ribavirina e 20% para os tratados com peginterferon-alfa-2a + placebo. Os resultados são distintos, conforme o genótipo do HCV tratado: os pacientes co-infectados portadores do HCV de genótipo 1 alcançaram 29% de resposta virológica sustentada e os pacientes co-infectados que são portadores do vírus HCV de genótipo 2 e 3 obtiveram taxas de resposta

viroológica sustentada de 62%, quando tratados com peginterferon-alfa-2a + ribavirina. E entre os que foram tratados com peginterferon-alfa-2a + placebo, foi atingida uma taxa de 14% de resposta virológica sustentada para os portadores de genótipo 1 e 36% os de genótipo 2 e 3 (TORRIANI *et al.*, 2004, p. 440).

Em 2004, foram publicados dois estudos multicêntricos que avaliaram a eficácia e a segurança do uso da terapia combinada – as pesquisas *RIBAVIC* (ANRS HC02) *A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon-alfa-2b plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV (Co-Infected Patients - Protocole thérapeutique évaluant l'activité de l'interféron (PEG-IFN alfa-2b versus IFN alfa-2b) en association avec la ribavirine chez les patients porteurs d'une hépatite chronique C non traitée et co-infectés par le VIH -2002)* e o *APRICOT* (*AIDS Pegasys® Ribavirin International Coinfection Trial*). O *RIBAVIC*, estudo multicêntrico francês, trabalhou com 412 pacientes em 2 grupos, comparando o peginterferon a2b 12 KD 1.5 µg/kg por semana associado a ribavirina 800 mg/dia com o interferon a2b 3 MUI três vezes por semana associado a ribavirina 800 mg/dia, ambos os grupos durante 12 meses. E o estudo de *APRICOT*, multicêntrico internacional, 868 pacientes, com três grupos, comparou o interferon a2a 3 MUI três vezes por semana associado a ribavirina 800 mg/dia, ao peginterferon a2a 40 KD 180 µg por semana mais placebo e peginterferon a2a 40 KD 180 µg por semana associado a ribavirina 800 mg/dia. Os pacientes dos três grupos foram tratados durante 12 meses.

Os ensaios de *RIBAVIC* e *APRICOT* demonstraram que:

1. Os tratamentos que tiveram respostas melhores foram os que empregaram a terapia combinada de peginterferon + ribavirina por 12 meses.
2. Nos dois trabalhos a suspensão do tratamento foi maior do que a observada nos estudos realizados até então em pacientes mono infectados.

3. Apesar de se ter registrado uma redução do nível absoluto de CD4+, a porcentagem não se modificou e não se constatou alteração nos níveis de viremia do HIV.
4. A terapia com peginterferon (alfa 2a ou alfa 2b) + ribavirina não tem impacto negativo sobre a evolução da enfermidade por HIV.
5. Nos pacientes com co-infecção HCV-HIV, o período de tratamento é de 12 meses, independentemente do genótipo do HCV. Mas falta definir se o prolongamento do tempo de terapia nos portadores de genótipos de HCV 1 e 4 aumenta a porcentagem de resposta virológica sustentada, e se um período terapêutico menor permitiria obter resultados similares aos observados com 12 meses nos portadores dos genótipos HCV 2 e 3.
6. As diferenças observadas nos resultados dos dois ensaios podem estar relacionadas com a diferença da estrutura e a farmacocinética dos medicamentos utilizados, as características da população e ao desenho dos estudos.
7. Os co-infectados HCV-HIV, com genótipos 1 e 4 devem receber uma dose de ribavirina similar a dos mono-infectados (DARUICH *et al.*, 2006, p. 54).

Tabela 2. Resultados do Ensaio RIBAVIC

| | PEG IF0N a2b 12 KD 1.5g/Kg/sem + RBV800 mg (n=205) | IFN a2b 3 MUI/3X/sem + RBV800 mg (n=207) | P |
|--|---|--|-------|
| RVS Global | 27% | 20% | 0,047 |
| RVS Genótipo 1 | 11% | 6% | 0,045 |
| RVS Genótipos 1 e 4 | 17% | 6% | 0,006 |
| RVS Genótipos 2, 3 e 5 | 44% | 43% | 0,88 |
| Suspensão de tratamento | 39% | 39% | 0,20 |
| Efeitos adversos (relacionados com a terapia) | 15% | 12% | 0,21 |

Fonte: DARUICH *et al.*, 2006, p. 54

Tabela 3. Resultados do Ensaio APRICOT

| | PEG IFN a2a 40KD 180 µg/sem + RBV800 mg (n=290) | PEG IFN a2a 40KD 180 µg/sem + Placebo (n=289) | IFN a2a 3 MUI/3X/por sem +RBV 800 mg (n=289) | P |
|---|--|--|---|--------|
| RVS Global | 40% | 20% | 12% | <0.001 |
| RVS Genótipo 1 | 29% | 14% | 7% | <0.001 |
| RVS Genótipos 2 e 3 | 62% | 36% | 20% | <0.001 |
| Suspensão de tratamento | 25% | 32% | 39% | - |
| Efeitos adversos (relacionados com a terapia) | 8% | 10% | 5% | - |

Fonte: TORRIANI *et al.* (2004, p. 444).

Lamentavelmente, nem todos os portadores da co-infecção HCV-HIV podem ser tratados. Em primeiro lugar, é crucial o estabelecimento da contagem de CD4+. Em pacientes

sem tratamento ou estáveis com *HAART*, a cifra ideal da contagem de CD4+ não deveria ser inferior a 350 células/mm³ (FINDOR *et al.*, 2006, p. 48; CAHN *et al.*, 2006, p. 41). Valores abaixo de 200 células/mm³ são considerados uma contra-indicação ao tratamento da hepatite C, e foi sugerido que pacientes com contagem de CD4+ de 350 células/mm³, mas com alto nível de viremia pelo HIV, deveriam realizar tratamento com antiretrovirais antes do tratamento com peginterferon + ribavirina. Tendo em conta o rápido avanço da fibrose nos pacientes co-infectados HCV-HIV, deve-se estender o benefício da terapia do HCV com peginterferon + ribavirina àqueles com fibrose leve (FINDOR *et al.*, 2006, p. 48).

4.5 Reincididos ao tratamento

A taxa de reincididos é maior entre os co-infectados. Perez, em 2003, realizou estudo com 68 pacientes co-infectados que apresentavam CD4+ > 300 células/μl, tratando-os com peginterferon-alfa-2b + ribavirina. Os pacientes portadores do genótipo 1 e 4 foram tratados por um período de um ano e os portadores dos genótipos 2 e 3 durante seis meses. (PEREZ *et al.*, 2003, p. 1.024). Observou-se que resposta sustentada aconteceu para 24,2% dos pacientes com genótipo 1 e 4 e de 52,3% para o genótipo 3 de HCV (PEREZ *et al.*, 2003, p. 1.026). E que a taxa de recaída foi de 20% entre os pacientes com genótipo 1 e 30% com genótipo 3 (PEREZ *et al.*, 2003, p. 1.025).

As taxas de recidiva em pacientes monoinfectados e co-infectados também foram avaliadas por Soriano *et al.* e publicadas na *Aids Research and Human Retroviroses*, em 2004. Essa pesquisa corroborou que a taxa de recidiva entre os co-infectados (32,8%) é significativamente maior que as taxas observadas entre os monoinfectados (15%-20%). Quando avaliadas de acordo com os genótipos de HCV, as taxas de recidiva encontradas foram de 31,8% no genótipo 1 (G1) e 4 (G 4) enquanto 2 (G2) e 3 (G 3) obtiveram taxa de

33.3%. E quanto ao tratamento recebido, os pacientes tratados com interferon + ribavirina apresentaram taxas de 37% e os tratados com peginterferon + ribavirina 29%. Ainda com relação às taxas de recidiva, foram comparadas as taxas de recidiva relacionadas com o genótipo e o tratamento proposto e foram observadas taxas de recaída de 50% (4/8) dos pacientes de genótipo 1 (G1) que receberam interferon + ribavirina e de 21,4% (3/14) dos que foram tratados com peginterferon + ribavirina. Enquanto os pacientes portadores de HCV de genótipo 3 (G3) sofreram 31,5% (6/19) de recidiva quando tratados com interferon + ribavirina e 35,2% (6/17) quando tratados com peginterferon + ribavirina (SORIANO *et al.*, 2004b, p. 352).

4.6 Retratamento com peginterferon

O estudo desenvolvido por Myers *et al.* em 2004 avaliou a resposta ao retratamento com a terapia combinada peginterferon + ribavirina em 32 pacientes co-infectados HCV-HIV. Entre os pacientes 6% (2) eram não-responsivos ao tratamento com interferon e 94% (30) não obtiveram sucesso com a terapia com interferon + ribavirina (24 não-responsivos e 6 reincididos). E os genótipos identificados entre eles foram G 1- 67%, G 3 - 22% e G 4 - 9%. O resultado encontrado estabeleceu que 34% (11) dos pacientes descontinuaram o tratamento após 24 semanas devido aos níveis positivos persistentes de RNA-HCV. E ao fim do tratamento, 16% (5) tiveram resposta virológica, todos sendo considerados respondedores bioquímicos. A resposta virológica sustentada foi observada em 50% (1/2) não-responsivos à monoterapia com interferon, 13% (3/24) de não-responsivos e 17% (1/16) de reincididos da terapia interferon + ribavirina. No grupo observou-se também que 9% (2/22) dos pacientes com G 1, 29% (2/7) G 3 e 33% (1/3) com G 4 obtiveram resposta virológica sustentada (MYERS *et al.*, 2004, p. 76-77).

Laguno, em trabalho publicado em 2005, demonstrou a comparação dos resultados obtidos em estudos do uso das terapias combinadas peguilado + ribavirina e interferon + ribavirina nos pacientes co-infectados.

Quadro 6. Resultados do tratamento com interferon peguilado + ribavirina em comparação com a combinação de interferon + ribavirina no paciente co-infectado

| Autor/ ano | Tratamento | Duração (semanas) | Nº. de caso s | Resposta virológica sustentada (%) | | |
|---|--|----------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|
| | | | | Global | Genótipos 1-4 | Genótipos 2-3 |
| PERRONE <i>et al.</i> (2004) (Estudo <i>RIBAVIC</i>) | IFN-2b (3 MU, 3 × semana) ribavirina (0,8 g/dia) | 48 | 207 | 18 | NA | NA |
| | IFN-2b PEG 12 kDa (1,5 g/ kg/semana) ribavirina (0,8 g/dia) | 48 | 205 | 26 | NA | NA |
| LAGUNO <i>et al.</i> (2004) | IFN-2b (3 MU, 3 × semana) ribavirina (0,8-1,2 g/dia) | 24* 48 | 43 | 21 | 7 | 47 |
| | IFN-2b PEG 12 kDa (100- 150g/semana) ribavirina (0,8-1,2 g/dia) | 24* 48 | 52 | 44 | 38 | 53 |
| CHUNG <i>et al.</i> (2004) (ACTG A5071) | IFN-2a (6 MU 3 × semana, 12 semanas e 3 MU 3 × semana, 36 semanas) ribavirina (1-1,2 g/dia) | 48 | 67 | 12 | 6 | 33 |
| | IFN-2a PEG 40 kDa (180 g/semana) ribavirina (0,6-1 g/dia) | 48 | 66 | 27 | 14 | 73 |
| TORRIANI <i>et al.</i> (2004) (Estudo <i>APRICOT</i>) | IFN-2a (3 MU, 3 × semana) ribavirina (0,8 g/dia) | 48 | 289 | 12 | 7 | 20 |
| | IFN-2a PEG 40 kDa (180g /semana) ribavirina (0,8 g/dia) | 48 | 290 | 40 | 29 | 62 |
| | IFN-2a PEG 40 kDa (180g/ semana) placebo | 48 | 289 | 20 | 14 | 36 |

*24 semanas de tratamento se: genótipo 2 ou 3 e RNA-HCV basal inferior a 800.000 U/ml. MU: milhões de unidades; NA: não-aplicável

Fonte: Laguno (2005).

4.7 Incidência cumulativa das complicações hepáticas em pacientes co-infectados

Em 2007 foi publicado o trabalho de Bruno *et al.*, pesquisa que avaliou 392 pacientes HIV + co-infectados com HCV e/ou HBV, maiores de 18 anos. No grupo estudado, 183 pacientes (47%) eram co-infectados HIV- HCV e não tinham cirrose e formaram a população controle. Esta análise retrospectiva identificou 59 pacientes co-infectados HIV-HCV que tinham cirrose compensada no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2004, e os acompanhou por período maior ou igual a seis meses. Bruno *et al.* utilizaram o método de *Kaplan-Meier*, e avaliaram a incidência cumulativa das complicações hepáticas em pacientes co-infectados com cirrose compensada durante seis anos, demonstrando que as complicações mais freqüentes são: ascite em 39,1% dos pacientes; icterícia em 39,1% e encefalopatia hepática em 21,7%. E foram observados com menor freqüência a síndrome hepatorenal em 18,8% dos pacientes, carcinoma hepatocelular em 13% e hemorragia gastrointestinal em 11,6%. A taxa de sobrevivência dos pacientes co-infectados em tratamento da infecção pelo HIV com HAART, após o primeiro evento associado à descompensação, foi de 61,1% no primeiro ano e 26,7% no terceiro ano (BRUNO *et al.*, 2007, p. 2).

4.8 Probabilidade de transição anual dos estadiamentos evolutivos da hepatite C crônica para o óbito

A possibilidade de transição desses estadiamentos evolutivos da hepatite C crônica para o óbito dos pacientes foi estudada por Saadany *et al.* Esse estudo usou o modelo de Markov para estabelecer a probabilidade de transição entre os estadios de evolução, baseando-se em resultados obtidos em trabalhos prévios. O resultado se encontra no quadro abaixo:

Quadro 4. Quadro de probabilidade de transição anual dos estadiamentos evolutivos da hepatite C crônica para o óbito

| Estágio inicial | Estágio subsequente | Probabilidade de transição |
|-------------------------------|---------------------|----------------------------|
| HCC - carcinoma hepatocelular | morte | 86% |
| ascite | morte | 11% |
| Hemorragia gastrointestinal | morte | 40% |
| encefalopatia hepática | morte | 68% |

Fonte: SAADANY *et al.* (2005, p. 160).

Estudo realizado no Brasil e publicado em 2005 estabeleceu que a possibilidade de transição do estadio evolutivo definido como síndrome hepato-renal para a morte é de 80% no período de um ano (FELIX *et al.*, 2005, p. 147).

4.9 Transplante

A pesquisa realizada em 2004 entre 619 cirurgiões, todos membros da *American Society of Transplant Surgeons*, mostrou que 70% realizariam transplante em pacientes HCV+, mas somente 36% realizariam o procedimento em paciente HIV+, mesmo com a infecção controlada. E este número cai para 6% em pacientes com aids.

Como já foi visto, os pacientes co-infectados, HCV+ e HIV+, sofrem aceleração da progressão da história natural do HCV quando comparados com os monoinfectados. E a interação das drogas antiretrovirais e os imunossupressores é o maior desafio para o sucesso do transplante em pacientes co-infectados. Adicionalmente, foi relatado aumento do número de episódios de rejeições a transplantes em pacientes HIV+ (MÜLLER, 2006, p. 194).

Esse trabalho, realizado na Suíça, também tinha como objetivo contribuir com a discussão da inclusão de pacientes HIV+ nos programas de transplante. E relata que dos dois

pacientes co-infectados HCV+/HIV+ que foram submetidos a transplantes de fígado, um faleceu e o outro sofreu recaída do HCV (MÜLLER *et al.*, 2006, p. 195).

Uma vez com cirrose, 1 a 4% dos pacientes por ano desenvolvem carcinoma hepatocelular. E a neoplasia é um dos fatores excludentes para o tratamento da hepatite C crônica com peginterferon (BRASIL/MS, 2002).

Diante das dificuldades trazidas pelas interações de drogas necessárias ao tratamento da co-infecção e as de utilização após o transplante, dos resultados obtidos e da rara possibilidade de um paciente co-infectado possuir condições clínicas de elegibilidade para o transplante; optou-se por não incluir essa opção no modelo.

4.10. Tratamento dos estádios evolutivos da hepatite C crônica

4.10.1 Tratamento da cirrose

O diagnóstico é realizado através de biópsia hepática com agulha. E o tratamento limita-se a cuidar das complicações da hipertensão porta, inclusive o controle da ascite, evitar fármacos e consumo excessivo de proteínas que possam provocar coma hepático, além do tratamento imediato das infecções. Em pacientes com cirrose assintomática, a mera conduta expectante é apropriada (DIENSTAG *et al.*, 1998, p. 1.816).

A evolução clínica de pacientes com cirrose que não dependem da etiologia da doença hepática subjacente e incluem hipertensão porta e suas conseqüências são, por exemplo: varizes gastresofágicas e esplenomegalia; ascite, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepato-renal e carcinoma hepatocelular. Foram utilizados os parâmetros de Bruno *et al.* para avaliação das complicações da cirrose no modelo proposto (DIENSTAG; ISSELBACHER, 1998, p. 1.820).

4.10.2 Tratamento das varizes gastresofágicas

A descompressão sem cirurgia ocorre mediante a colocação percutânea de um desvio portossistêmico intra-hepático transjugular (DPIT ou TIPS do inglês *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). O bloqueio beta-adrenérgico com propranolol e nadolol reduz a pressão porta, devido aos efeitos vasodilatadores sobre o leito arterial esplâncnico e o sistema venoso porta, combinado ao débito cardíaco reduzido. Mostrou-se que esta terapia é efetiva na prevenção da primeira hemorragia varicosa e episódios subseqüentes após sangramento inicial. O tratamento de pacientes com seqüelas clínicas importantes da hipertensão porta, em especial o sangramento varicoso com dose de propranolol tituladas para reduzir em 25% a freqüência do pulso em repouso, é razoável se não houver contra-indicações (PODOLSKY *et al.*, 1998, p. 1.820).

4.10.3 Hemorragia varicosa gastrintestinal

Embora possa ocorrer hemorragia abundante a partir de quaisquer colaterais venosos portossistêmicos, é mais comum o sangramento de varizes situadas na junção gastresofágica. Os fatores que contribuem para o sangramento não são entendidos por completo, mas incluem a magnitude da hipertensão porta e o tamanho das varizes.

Em geral ocorre hemorragia varicosa sem fatores precipitantes óbvios e sem dor, mas há hematêmese maciça com ou sem melena. Os sinais associados variam de taquicardia postural discreta a choque profundo, dependendo da extensão da perda sangüínea e da magnitude da hipovolemia. Como os pacientes com varizes podem apresentar sangramento originário de outras lesões gastrintestinais, como por exemplo, úlcera péptica e gastrite, é importante excluir outras fontes de sangramento, mesmo em pacientes com hemorragia varicosa prévia. A endoscopia por fibra ótica é a melhor abordagem para se avaliar

hemorragia gastrintestinal superior em pacientes com hipertensão porta conhecida ou suspeita.

A hemorragia varicosa é uma emergência potencialmente fatal. O ideal é tratar os pacientes em UTI, onde seja possível a monitorização cuidadosa da pressão venosa central ou capilar pulmonar, do débito urinário e das condições mentais. Apenas quando o paciente está hemodinamicamente estável, deve-se voltar à atenção para estudos (em especial a endoscopia) e outras modalidades terapêuticas para prevenir sangramento adicional ou recorrente. Cerca de metade de todos os episódios de hemorragia varicosa cessa sem intervenção.

O tratamento clínico da hemorragia varicosa aguda inclui o uso de vasoconstritores (vasopressina ou somatostatina), tamponamento com balão e esclerose endoscópica de varizes (escleroterapia) ou ligadura endoscópica das mesmas e bloqueio beta-adrenérgico. A infusão intravenosa de vasopressina 0,1-0,4U/min resulta na vasopressão generalizada, levando à diminuição do fluxo sanguíneo no sistema porta. A infusão intravenosa de vasopressina é tão efetiva quanto a administração intra-arterial seletiva. Pode-se conseguir controlar o sangramento até em 80% dos casos, mas este volta a ocorrer em mais da metade após a redução ou suspensão da vasopressina. Além disso, a terapia com vasopressina pode resultar em inúmeros efeitos colaterais graves inclusive isquemia cardíaca e do trato gastrintestinal. O uso simultâneo de venodilatadores, como a nitroglicerina em infusão intravenosa ou o dinitrato de isossorbida por via sublingual, pode tornar a vasopressina ainda mais efetiva e reduzir complicações.

A somatostatina e seu análogo, o octreotídeo, são vasoconstritores esplâncnicos diretos. Em alguns estudos, descobriu-se que a somatostatina, dada numa dose de ataque inicial de 250µg seguida de infusão constante (250µg/h), é tão efetiva quanto a vasopressina. O octreotídeo em doses de 25 a 50 µg/h também é efetivo. Estes agentes podem ser preferíveis à vasopressina, pois têm a mesma eficácia e causam menos complicações. Se o

sangramento for muito abundante ou não se dispuser de endoscopia, pode-se fazer o tamponamento com balão de varizes hemorrágicas com tubo de lúmen triplo ou quádruplo com balões esofágicos e gástricos. Quando disponível, deve-se empregar a intervenção endoscópica como tratamento de primeira linha para controlar hemorragia aguda.

A esclerose endoscópica de varizes, procedimento que consiste em injetar um de vários agentes esclerosantes via cateter com agulha na extremidade, passando-o com endoscópio, obtém o controle do sangramento com escleroterapia em até 90% dos casos. Pode ocorrer ulceração da mucosa em conseqüência da injeção de esclerosante cáustico, resultando em hemorragia adicional ou estenose. Mais recentemente, comprovou-se que a ligadura endoscópica de varizes (garroteamento) também é capaz de controlar o sangramento, com poucas complicações. A efetividade dos beta-bloqueadores no tratamento da hemorragia varicosa aguda é limitada, devido à hipotensão concomitante que resulta da hipovolemia. Entretanto, eles podem ter valor no sentido de reduzir o risco de hemorragia gastrointestinal alta recorrente no paciente com hipertensão porta. Além disso, o tratamento profilático com beta-bloqueadores não-seletivos (propranolol e nadolol) em pacientes com varizes grandes que nunca sangraram parece diminuir a incidência de hemorragia e prolongar a sobrevivência. É válida a triagem endoscópica de pacientes com cirrose, e alguns sugerem repeti-la anualmente. No caso de pacientes com hipertensão porta, sem contra-indicações específicas, deve-se oferecer-lhes propranolol em doses que produzam 25% de redução da frequência cardíaca de repouso.

O tratamento clínico da hemorragia varicosa aguda inclui o uso de vasoconstritores (vasopressina ou somatostatina), tamponamento com balão e esclerose endoscópica de varizes (escleroterapia) ou ligadura endoscópica das mesmas e bloqueio beta-adrenérgico, normalmente requer internação em UTI (PODOLSKY *et al.*, 1998, p. 1.821).

4.10.4 Ascite

A ascite é uma complicação comum da cirrose e anuncia uma nova fase da descompensação hepática; é uma progressão do processo da cirrose. O desenvolvimento da ascite exerce uma significativa piora no prognóstico. É importante diagnosticar causas não-cirróticas da ascite, tais como a malignidade, a tuberculose e a ascite pancreática, uma vez que estas ocorrem com maior frequência em pacientes com doença hepática (MORE *et al.*, 2003, p. 258).

A ascite ocorre em mais de 50% dos doentes no período de dez anos após o diagnóstico da cirrose. Entre os pacientes que apresentam ascite, 75% sofrem de ascite cirrótica, 10% se devem à malignidade, 3% têm insuficiência cardíaca, 1% sofre de pancreatite, 2% tuberculose e os demais de outras causas mais raras. O manejo clínico da ascite sofreu mudanças nos últimos anos.

A ascite é caracterizada como o acúmulo do excesso de líquido na cavidade peritoneal. O acúmulo de líquido ascítico representa um estado de excesso de sódio e água corporais totais, mas o evento que desencadeia esse desequilíbrio não está esclarecido; existem pelo menos três teorias. Qualquer que seja o evento desencadeante, inúmeros fatores contribuem para o acúmulo de líquido na cavidade abdominal. Já foram documentados níveis séricos elevados de epinefrina e norepinefrina. Observa-se aumento do fluxo simpático central nos pacientes com cirrose e ascite, mas não nos que só têm cirrose. O aumento do débito simpático resulta em diminuição da natriurese, por ativação do sistema renina-angiotensina e menor sensibilidade ao peptídeo natriurético atrial. A hipertensão porta é importante na formação de ascite, por elevar a pressão hidrostática no leito vascular esplâncnico. A hipoalbuminemia e a pressão oncótica plasmática baixa também favorecem o extravasamento de líquido do plasma para cavidade peritoneal, por isso a ascite é não é frequente em pacientes com cirrose, a menos que haja hipertensão porta e hipoalbuminemia. A linfa hepática pode

fluir livremente da superfície do fígado cirrótico devido a distorção e obstrução dos sinusóides hepáticos e vasos linfáticos, contribuindo para a formação de ascite. Os pacientes com ascite não excretam uma carga de água num padrão normal; há aumento da reabsorção de sódio por seus túbulos renais proximais e distais, nestes últimos em grande parte devido à maior atividade da renina plasmática e ao hiperaldosteronismo secundário (PODOLSKY *et al.*, 1998, p. 1.822).

A insensibilidade ao peptídeo natriurético atrial circulante, em geral presente em concentrações elevadas nos pacientes com cirrose e ascite, talvez seja um fator contribuinte importante em muitos pacientes. Em geral, percebe-se a ascite devido ao aumento da circunferência abdominal. O acúmulo mais pronunciado de líquido pode dificultar a respiração devido à elevação do diafragma. Quando o acúmulo de líquido peritoneal ultrapassa 500 ml, pode-se comprovar a ascite ao exame físico pela presença de maciez flutuante, uma onda de líquido ou abaulamento dos flancos. A ultra-sonografia, de preferência com um estudo Doppler, consegue detectar volumes menores de ascite e deve ser realizada quando o exame clínico deixa dúvidas ou a causa do início recente de ascite não é clara.

O tratamento consiste em fazer uma pesquisa abrangente de fatores precipitantes no paciente com ascite de início ou agravamento recente – por exemplo, o consumo excessivo de sal, desobediência ao tratamento, infecção superposta, agravamento de doença hepática, trombose da veia porta ou desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Quando se desenvolve ascite na vigência de doença hepática aguda grave, é provável que ela se resolva após a melhora da função hepática. Em geral recomenda-se a paracentese com agulha de pequeno calibre na avaliação inicial ou quando houver qualquer deterioração clínica em um paciente cirrótico com ascite. Devem-se pesquisar evidências de infecção, tumor ou outras causas ou complicações possíveis de ascite. Está indicada intervenção terapêutica, tanto para prevenir complicações potenciais como para controlar o aumento progressivo da ascite. No

caso do paciente com acúmulo modesto, pode-se instituir a terapia ambulatorial suave e gradativa. O objetivo é a perda de não mais de 1,0 kg/dia se houver edema periférico e ascite e não mais de 0,5 kg/dia em pacientes com ascite apenas. Pode ser melhor hospitalizar alguns pacientes, em particular aqueles com grande acúmulo de líquido, para que se possa fazer a monitoração diária do peso e freqüente dos níveis séricos de eletrólitos, além de garantir o cumprimento das recomendações médicas. É costume recomendar repouso estrito no leito devido à melhor depuração renal na posição supina (PODOLSKY *et al.*, 1998, p.1.823).

Contudo, a restrição de sal é a pedra angular mais importante da terapia. É mais provável haver resposta mera restrição de sal com repouso no leito se a ascite teve início recente, a doença hepática for reversível, e sua função renal estiver normal. A restrição hídrica de cerca de 1.000 ml/dia facilita pouco a diurese, mas pode ser necessária para corrigir a hiponatremia. Se a mera restrição de sódio não favorecer a diurese e a perda de peso, devem-se prescrever diuréticos (MORE *et al.*, 2003, p. 259-260).

Devido à influência do hiperaldosteronismo na manutenção da retenção de sal, os fármacos preferíveis são a espironolactona ou outros diuréticos que agem no túbulo distal (triantereno, amilorida). Também se dá preferência a esses fármacos devido à sua ação suave e a suas propriedades específicas poupadoras de potássio. De início, prescreve-se espironolactona em uma dose de 25 mg quatro vezes ao dia, aumentando 100 mg/dia conforme necessário durante vários dias até a dose máxima, que raras vezes ultrapassa 400 mg/dia. Pode-se obter um indício da dose mínima efetiva de espironolactona ao monitorar as concentrações urinárias de eletrólitos para detectar aumento nos níveis de sódio e queda nos de potássio, que refletem a inibição competitiva efetiva da aldosterona. Diuréticos mais potentes e de ação proximal (furosemida, tiazida ou ácido etacrínico) podem então ser acrescentados com cautela.

Em geral, espirolactona + furosemida 20 ou 80mg ao dia são suficientes para iniciar a diurese na maioria dos pacientes. Em pacientes com ascite pronunciada, principalmente aqueles que precisam ser hospitalizados, comprovou-se que a paracentese de grande volume é uma abordagem efetiva e de custo mais baixo no tratamento inicial do que o repouso prolongado no leito e a terapia diurética convencional. O que se pode fazer com segurança em uma única sessão. A necessidade de reposição concomitante de albumina por infusão intravenosa continua controversa, mas talvez seja prudente no caso do paciente com edema periférico, para evitar depleção do espaço intravascular e precipitar hipotensão. Pode-se então instituir a terapia diurética de manutenção junto com a restrição de sódio, para evitar recorrência da ascite.

No Brasil foi realizado estudo para avaliar o tratamento da ascite de grande volume em hepatopatas, onde foram comparados diuréticos com paracentese e infusão de Dextran-70. A eficácia terapêutica, as complicações e a permanência hospitalar foram as variáveis estudadas. De 38 pacientes, 20 foram randomizados e avaliados através de critérios clínicos, laboratoriais e/ou histológicos: 10 pacientes no grupo paracentese com Dextran-70 e 10 no grupo diurético. Os grupos foram semelhantes quanto a idade, diagnóstico, classificação de Child-Pugh; entretanto o sexo masculino predominou sobre o feminino no grupo paracentese com Dextran-70. Em cada paracentese, retirou-se em média 9,41 litros de líquido ascítico (4,5 a 14 L). O período médio de hospitalização no grupo paracentese com Dextran-70 foi de 10,5 dias (8-14), significativamente menor quando comparado ao grupo diurético: 24,4 dias (14-48). No grupo diurético observou-se em um paciente complicações como hiperpotassemia, elevação de uréia e creatinina e no grupo paracentese com Dextran-70, um paciente apresentou temperatura acima de 38°C durante o tratamento. Os resultados sugerem que a paracentese associada ao Dextran-70 pode representar uma alternativa terapêutica para hepatopatas com ascite na nossa população. Este tratamento foi eficaz, não apresentou efeitos colaterais

importantes, diminuiu a permanência hospitalar e, conseqüentemente, deve diminuir o custo e o risco de complicações de pacientes com hospitalização prolongada (COTRIM *et al.*, 1994, p. 125).

Na gestão dos cirróticos, observa-se que a ascite é palco para o estabelecimento da ascite refratária. Uma minoria de pacientes com cirrose avançada tem “ascite refratária” ou reacumula líquido com rapidez após controle por paracentese ou inserção do TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt*) (MORE *et al.*, 2003, p. 258). O DPIT foi efetivo para controlar a ascite refratária, ainda que a descompressão porta, embora mobilizasse o líquido ascítico, tenha precipitado encefalopatia hepática grave em alguns pacientes (PODOLSKY *et al.*, 1998, p. 1.824).

4.10.5 Síndrome hepatorenal

A síndrome hepatorenal (SHR) é uma complicação grave no paciente com cirrose e ascite, consiste em insuficiência renal caracterizando-se por agravamento da azotemia com retenção ávida de sódio e oligúria na ausência de causas específicas identificáveis de disfunção renal concomitante à doença hepática crônica e é causada por falência circulatória. O prognóstico é sombrio, entretanto, estudos recentes sobre fisiopatologia da ascite e da SHR têm injetado novo ânimo no seu tratamento. A pressão portal pode ser reduzida com betabloqueadores e shunt porto-sistêmico intra-hepático, enquanto a recuperação da pressão arterial sistêmica, bem como da volemia, pode ser almejada com vasoconstritores, como a terlipressina, e expansores plasmáticos, como a albumina humana (FÉLIX *et al.*, 2005, p. 146).

A falência pré-renal é pré-isquêmica e pode levar à necrose tubular, quando a redução da perfusão sanguínea resulta morte celular. O mecanismo de hipoperfusão renal explica mais

de 90% dos casos de síndrome hépato-renal. A prevenção da síndrome hépato-renal baseia-se na melhora da função hepática e na redução da vasoconstrição renal. Mais que isto, em evitar ou tratar, precoce e efetivamente, sangramento a partir das varizes esofágicas, infecções e paracenteses mal compensadas, seguidas de hipovolemia. Nesse mesmo sentido preventivo, são vistos com esperança agentes como endotelinas e antagonistas da adenosina e dos leucotrienos (FÉLIX *et al.*, 2005, p. 146).

As fases de instalação da síndrome hépato-renal são:

- Fase 1 – Compensada: os pacientes ainda apresentam perfusão renal normal, com anormalidades apenas na excreção renal de sódio, retido se administrados mineralocorticóides ou sobrecarga de NaCl. Vivencia-se estado pré-ascítico, podendo a ascite advir de simples aumento da ingesta de sódio.
- Fase 2 – Retenção renal de sódio sem ativação intensa dos sistemas vasoconstritores endógenos: surge a ascite, decorrente da incapacidade renal de excretar o sódio ingerido. A excreção de sódio, entretanto, ainda supera, em muitos casos, 50-90 mEq/dia, e a redução da ingesta do íon pode significar controle da ascite. Os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético atrial, peptídeo natriurético cerebral e hormônio natriurético estão aumentados. A disfunção circulatória sistêmica ainda não é severa nessa fase, mas a retenção de sódio já é resposta de sistema altamente sensível a discreto aumento sérico de aldosterona e catecolaminas.
- Fase 3 – Estimulação mais acentuada do sistema vasoconstritor endógeno, com preservação da perfusão renal e da filtração glomerular: quando a retenção de sódio é intensa (excreção diária menor que 10 mEq), a

atividade da renina plasmática e a concentração sérica de aldosterona e de norepinefrina estão invariavelmente aumentadas. A reabsorção de sódio passa a ocorrer em todo o néfron, mas o volume plasmático, o débito cardíaco e a resistência vascular periférica ainda não se modificam. Entretanto, a disfunção circulatória se intensifica, uma vez que os sistemas vasoconstritores endógenos já estão ativados para manter a homeostase. A administração de drogas que bloqueiam tais sistemas (losartan, enzimas conversoras, clonidina, antagonistas da vasopressina V1) podem determinar hipotensão arterial e insuficiência renal. Nessa fase, a administração de antiinflamatórios não-esteróides pode ser, por seu efeito inibidor de prostaglandinas, facilmente determinante de insuficiência renal, pois a perfusão renal e a filtração glomerular são limítrofes e a vasodilatação intra-renal está sendo compensada pelas prostaglandinas, contando também com a atuação do óxido nítrico e dos peptídeos natriuréticos. O mesmo risco está associado à administração de contraste iodado intravenoso, que induz vasoconstrição renal. Os níveis séricos mais elevados de HAD já comprometem a capacidade renal de excretar água livre, embora poucos pacientes apresentem hiponatremia dilucional, pelo aumento intra-renal de produção de prostaglandina E2 (FÉLIX *et al.*, 2005, p. 146).

Os tratamentos dos diferentes estádios da SHR consistem em: na fase 1 - cirrose pré-ascítica, evitar soluções salinas e vasodilatadores, prevenção de hemorragia varicosa com nitratos e propranolol (que evita aumento de renina e aldosterona induzido pelos nitratos e reduz em mais de 20% o gradiente pressórico venoso hepático) e espironolactona – 25 a 50 mg/dia – nos pacientes que começam a apresentar edema de membros inferiores, restrição da ingestão de sódio a 60-90 mEq/dia (o que também auxilia na redução do gradiente pressórico

venoso hepático). Nas fases 2 e 3 - ascite moderada e tensa: restrição da ingestão de sódio, espironolactona – 50 a 200 mg/dia, ou mais, se necessário; furosemida – 40 mg/dia, ou mais, se necessário e considerar paracentese nos portadores de ascite tensa, acompanhada de expansão plasmática com albumina. SHR-tipo 2: ascite refratária: TIPS – recomendado para pacientes de menos de 70 anos, sem episódios prévios de encefalopatia e com índice de Child-Pugh menor de 12 e SHR-tipo 1 terlipressina – 0,5 a 2 mg 4/4hs – de 5 a 15 dias ou até resposta (outros vasoconstritores sistêmicos, como noradrenalina, são admitidos); expansão plasmática com albumina – de 5 a 15 dias ou até resposta (FÉLIX *et al.*, 2005, p. 149).

4.10.6 Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática (portossistêmica) é uma síndrome neuropsiquiátrica complexa que se caracteriza por distúrbios da consciência e do comportamento, mudanças de personalidade, sinais neurológicos flutuantes, asterixe (movimentos de oscilação involuntária das mãos associados à disfunção hepática metabólica) e alterações eletroencefalográficas distintas. A encefalopatia pode ser aguda e reversível ou crônica e progressiva (PODOLSKY *et al.*, 1998, p.1.825). A encefalopatia hepática crônica é uma desordem caracterizada por sintomas neurológicos e psíquicos, cuja expressão mais grave é o coma, tendo como causas a insuficiência hepática crônica ou alterações importantes da circulação do fígado (FONSECA *et al.*, 2006). As manifestações clínicas da encefalopatia hepática são muito variáveis. Nos casos graves de encefalopatia, podem ocorrer coma irreversível e morte. Episódios agudos podem repetir-se com frequência variável.

A causa específica da encefalopatia hepática não é conhecida. Os fatores mais importantes na patogenia são disfunção hepatocelular grave e/ou desvio intra e extra-hepático de sangue venoso porta na circulação sistêmica, de modo que ele passa longe do fígado.

Como resultado desses processos, várias substâncias tóxicas absorvidas a partir do intestino não sofrem destoxificação hepática, ocasionando anormalidades metabólicas no sistema nervoso central (SNC).

A amônia é a substância incriminada com mais frequência na patogenia da encefalopatia. Muitos pacientes com encefalopatia hepática, mas não todos, têm níveis sanguíneos elevados de amônia e a recuperação da encefalopatia costuma se acompanhar de declínio nesses níveis. Outros compostos e metabólitos capazes de contribuir para o desenvolvimento de encefalopatia incluem os mercaptanos (derivados do metabolismo intestinal de metionina), ácidos graxos de cadeia curta e fenol. Várias observações sugerem que concentrações excessivas de ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório no SNC são importantes nos níveis reduzidos de consciência observados na encefalopatia hepática. Pode ser que o aumento de GABA no SNC reflita incapacidade hepática de extrair com eficiência aminoácidos precursores na remoção do GABA produzido no intestino. Transmissores neuroquímicos falsos (p. ex., octopamina), em parte resultantes de alterações nos níveis plasmáticos de aminoácidos aromáticos e de cadeia ramificada, também podem ter alguma influência. Um aumento na permeabilidade da barreira hematoliquórica para algumas dessas substâncias pode ser um fator adicional envolvido na patogenia da encefalopatia hepática.

No paciente com cirrose estável nos demais aspectos, a encefalopatia hepática costuma seguir-se a um evento precipitante nitidamente identificável. Talvez o fator predisponente mais importante seja a hemorragia gastrointestinal, que acarreta maior produção de amônia ou outras substâncias nitrogenadas que então são absorvidas. Da mesma forma, a ingestão excessiva de proteína pode precipitar encefalopatia como resultado do aumento da produção de substâncias nitrogenadas pelas bactérias do cólon. Os distúrbios eletrolíticos, em particular a alcalose hipopotassêmica secundária ao uso excessivo de diuréticos, à paracentese vigorosa

ou a vômitos, podem precipitar encefalopatia hepática. A alcalose sistêmica causa aumento da amônia não-iônica (NH_3) em relação aos íons amônio (NH_4^+). Apenas a amônia não-iônica (sem carga) atravessa prontamente a barreira hematoliquórica e se acumula no SNC. A hipopotassemia também estimula diretamente a produção renal de amônia. A hipoxia, o uso negligente de depressores do SNC (p. ex: barbitúricos, benzodiazepinas) e infecção aguda podem desencadear ou agravar a encefalopatia hepática, embora os mecanismos envolvidos não sejam claros. Outros fatores precipitantes potenciais são a superposição de hepatite virótica aguda, hepatite alcoólica, obstrução extra-hepática do ducto biliar, cirurgia e outras complicações clínicas simultâneas.

A encefalopatia hepática provoca manifestações as mais diversas, podendo-se encontrar qualquer anormalidade neurológica, inclusive déficits focais. Em pacientes com encefalopatia hepática, os déficits neurológicos são completamente reversíveis após a correção dos fatores precipitantes subjacentes e/ou a melhora na função hepática, mas naqueles com encefalopatia crônica os déficits podem ser irreversíveis e progressivos. Costuma haver edema cerebral, que contribui para o quadro clínico e a mortalidade global tanto em pacientes com encefalopatia aguda quanto naqueles com a forma crônica.

Deve-se considerar o diagnóstico de encefalopatia hepática quando há quatro fatores principais: (1) doença hepatocelular aguda ou crônica e/ou desvios colaterais portossistêmicos extensos (os últimos podem ser espontâneos, por exemplo, secundários à hipertensão porta, ou criados durante cirurgia, como por exemplo, na anastomose portocava); (2) distúrbios da atenção e do raciocínio lógico, que podem progredir para esquecimento e confusão a estupor e, por fim, coma; (3) combinações inconstantes de sinais neurológicos, inclusive asterixe, rigidez, hiper-reflexia, sinais plantares extensores e, raramente, convulsões; e (4) um padrão eletrencefalográfico de onda lenta (2 a S/segundo) simétrica, de alta voltagem característico (mas inespecífico). Distúrbios do sono com reversão dos ciclos de sono/vigília estão entre os

primeiros sinais de encefalopatia. Alterações na personalidade, distúrbios do humor, confusão, desleixo nos cuidados consigo mesmo e problemas na caligrafia com sonolência diurna são manifestações clínicas adicionais de encefalopatia. Pode-se observar hálito hepático (*jetor hepaticus*), um odor de mofo singular da respiração e da urina que se acredita ser devido a mercaptanos, em pacientes nos vários estágios de encefalopatia hepática. Alguns pacientes podem desenvolver paraparesia espástica ou degeneração hepatocerebral progressiva crônica, sendo esta uma variante clínica de encefalopatia hepática que se caracteriza por declínio lento da função intelectual, tremor, ataxia cerebelar, coreoatetose e sintomas psiquiátricos.

O diagnóstico de encefalopatia hepática costuma ser de exclusão. Não se observam anormalidades diagnósticas nas provas de função hepática, embora um nível sérico elevado de amônia no contexto clínico apropriado seja altamente sugestivo do diagnóstico. O exame do liquor nada revela de notável e a TC cerebral não mostra anormalidades características. Inúmeras condições, em particular distúrbios relacionados com o alcoolismo agudo e crônico, podem simular as manifestações clínicas de encefalopatia hepática (PODOLSKY *et al.*, 1998, p. 1.825). O reconhecimento precoce e o tratamento imediato da encefalopatia hepática são fundamentais. Os pacientes com encefalopatia hepática aguda grave necessitam das medidas de suporte empregadas de rotina para o paciente comatoso

O tratamento específico da encefalopatia hepática tem por objetivo (1) eliminar ou tratar os fatores precipitantes e (2) reduzir os níveis sanguíneos de amônia (e outras toxinas) ao diminuir a absorção de proteínas e produtos nitrogenados no intestino. Na vigência de hemorragia GI aguda, deve-se evacuar de imediato o sangue do intestino por meio de laxantes (e enemas, se necessário), para reduzir a carga de nitrogênio. É possível diminuir a absorção de amônia mediante a administração de lactulose, um dissacarídeo não-absorvível que atua como laxante osmótico. O metabolismo da lactulose por bactérias do cólon também pode

resultar em um pH ácido que favorece a conversão de amônia no íon amônio pouco absorvido.

Além disso, de fato a lactulose pode diminuir a produção de amônia, por seus efeitos diretos sobre o metabolismo bacteriano. Pode-se administrar xarope de lactulose de forma aguda numa dose de 30 a 50 ml a cada hora até ocorrer diarreia, ajustando-se a dose em seguida (em geral para 15 a 30 ml três vezes ao dia), de maneira que o paciente elimine fezes moles duas a quatro vezes por dia. Também se pode diminuir a produção intestinal de amônia por bactérias, com a administração oral de um antibiótico “não-absorvível”, como a neomicina (0,5 a 1,0 g 6/6h) (PODOLSKY *et al.*, 1998, p. 1.826). Contudo, apesar da absorção deficiente, a neomicina pode alcançar concentrações suficientes na corrente sanguínea para causar toxicidade real. Os mesmos benefícios podem ser obtidos com antibióticos de largo espectro, como a tetraciclina, a ampicilina ou o metronidazol.

De acordo com as recomendações expressas na bula do medicamento, a utilização do metronidazol nesse tratamento deve ser cautelosa porque este antibiótico é metabolizado pelo fígado (BRASIL/ANVISA, 2007). Continua sem comprovação o benefício, no tratamento da encefalopatia hepática aguda, do uso de agentes como levodopa, bromocriptina, cetanoálogos de aminoácidos essenciais e formulações intravenosas de aminoácidos ricos naqueles de cadeia ramificada. Talvez seja válido o emprego de flumazenil, um antagonista benzodiazepínico de ação curta, no tratamento da encefalopatia hepática precipitada pelo uso de benzodiazepinas, caso seja necessária terapia urgente. A hemoperfusão para remover substâncias tóxicas e a terapia voltada principalmente para o edema cerebral concomitante na encefalopatia aguda também não têm valor comprovado.

É possível o controle efetivo da encefalopatia crônica pela administração de lactulose. O tratamento de pacientes com encefalopatia crônica deve incluir restrição dietética de

proteína (em geral para 60 g/dia), combinada com doses baixas de lactulose ou neomicina. Existem indícios de que a proteína vegetal seria preferível à de origem animal.

E, segundo Fonseca, as medidas gerais do tratamento da encefalopatia hepática são: dieta livre de proteínas de origem animal, suspensão do diurético e correção hidroeletrólítica; Fleet enema® VR 12/12h, lactulona 20ml por SNG 6/6h, gentamicina 80 mg por SNG 8/8h ou metronidazol 500mg por SNG 8/8h e oferta de calorias (2.000 a 2.500 calorias/dia), em forma de solução glicosada parenteral (FONSECA *et al.*, 2006).

5 ELEMENTOS DO GERENCIAMENTO DO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

5.1 Legislação brasileira e o tratamento da hepatite C crônica

A Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007, estabelece o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. O Protocolo incluiu a terapia com interferon e interferon peguilado em terapia combinada com ribavirina. A única distinção estabelecida pelo protocolo com relação ao uso dos interferons peguilados disponíveis, interferon peguilado alfa-2a e interferon peguilado alfa-2b, foi a dose (BRASIL/MS, 2007).

5.2 Medicamentos

- Interferon-alfa-2a → 3 UM de interferon três vezes/semana;
- Interferon convencional alfa-2b, 3.000.000 UI, SC, três vezes/semana;
- Peginterferon-alfa-2a → 180 mcg/semana;
- Interferon peguilado alfa-2b, 1,5 mcg/kg/semana;
- Ribavirina → 800 mg/dia a 1000mg por dia, via oral, para pacientes com genótipos 2 ou 3;
- Ribavirina, 1.000 a 1.250mg por dia, via oral, para pacientes com genótipo tipo 1 (1000 mg por dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg por dia para pacientes com 75 kg ou mais).

5.3 Diagnóstico e acompanhamento

5.3.1 Consultas clínicas

5.3.2 Exames laboratoriais

Quadro 8. Exames realizados de acordo com o protocolo de tratamento

| EXAMES DE AVALIAÇÃO INICIAL | |
|---|---|
| Ácido úrico | |
| Albumina | |
| ALT | Alanina aminotransferase, também pode ser chamada de transaminase glutâmico pirúvica (TGP) |
| Anti-HIV | |
| AST | Aspartato aminotransferase, também pode ser chamada de transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) |
| Beta-HCG; | Para mulheres em idade fértil que usarão ribavirina |
| Bilirrubinas | |
| Biópsia hepática | Nas quais tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 da classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e/ou presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F1 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia) |
| CD4+ | Contagem de linfócitos TCD4+ > 200 céls/mm ³ e com carga viral menor que 5.000 cópias/mm ³ , ou contagem de linfócitos TCD4+ > 500 céls/mm ³ independentemente da carga viral) |
| Creatinina | |
| Deteção por Tecnologia Biomolecular de Ácido Ribonucléico | Teste quantitativo, pacientes com genótipo tipo 1 e que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguilado-alfa associado à ribavirina ou pacientes que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguilado-alfa monoterapia, deverão realizar o exame HCV do antes, início do tratamento |
| Genotipagem do HCV – Biologia Molecular. | |
| Glicemia | |
| HBsAg | |
| Hemograma completo | Ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm ³ e de neutrófilos acima de 1.500/mm ³ . |
| PCR – RNA – HCV | (<i>polymerase chain reaction</i>) teste qualitativo |
| Tempo de protrombina | |

| | |
|---|---|
| Transaminases | Acima de uma vez e meia o limite superior da normalidade, em pelo menos três determinações com intervalo mínimo de um mês entre elas, sendo pelo menos uma delas nos últimos seis meses |
| TSH | Hormônio estimulante da tireoide |
| EXAMES DE MONITORIZAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO | |
| ALT | Alanina aminotransferase, também pode ser chamada de transaminase glutâmico pirúvica (TGP) |
| AST | Aspartato aminotransferase, também pode ser chamada de transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) |
| Beta-HCG | Para mulheres em idade fértil em uso de ribavirina, a cada três meses |
| Creatinina | a cada quinze dias no primeiro mês e após mensalmente; |
| Hemograma | com contagem de plaquetas |
| TSH | a cada três meses |
| EXAMES DE MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA | |
| Detecção por Tecnologia Biomolecular de Ácido | |
| PCR | resposta viral sustentada, definida pela reação em cadeia da polimerase qualitativa negativa após 24 semanas do final do tratamento. |

5.3.3 SIGTAP/SUS

No capítulo anterior, vimos que o tratamento da cirrose assintomática é expectante. E quanto ao tratamento dos estadios evolutivos da cirrose, suas complicações, há terapias recomendadas mais fortemente, os procedimentos considerados de primeira linha, os que traziam menos complicações, por exemplo: a ligadura de varizes, com menos complicações quando comparada à escleroterapia e o uso de octreotídeo em vez de vasopressina.

No Brasil, os valores dos procedimentos são estabelecidos de acordo com a Tabela SIGTAP/SUS (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS), que inclui o SH, AS e o SADT, em vigor a partir de janeiro de 2008. Na tabela, o valor do procedimento de internação possui dois componentes: Serviços Hospitalares (SH), incorporando os Serviços Auxiliares de Diagnóstico e Terapia (SADT) e Serviços Profissionais (SP). O valor do

procedimento ambulatorial tem um componente, Serviços Ambulatoriais (SA). O valor da internação hospitalar compreende: a) Serviços Hospitalares (SH) incluem diárias, taxas de salas, alimentação, higiene, pessoal de apoio ao paciente no leito, materiais, medicamentos e Serviços Auxiliares de Diagnose e Terapia (SADT) – exceto medicamentos especiais e SADT especiais); e b) Serviços Profissionais (SP), correspondendo à fração dos atos profissionais (médicos, cirurgiões dentistas e enfermeiros obstetras) que atuaram na internação. O valor ambulatorial (SA): compreende somente o componente SA, que inclui taxa de permanência ambulatorial, serviços profissionais, materiais, medicamentos, apoio, não estando incluído medicamento de dispensação excepcional (BRASIL/MS, 2008). O medicamento excepcional é definido como o de alto custo ou uso continuado. A lista inclui itens para diversas patologias, como insuficiência renal crônica, hepatite viral B e C, osteoporose, problemas de crescimento, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Gaucher e imunossupressores para pacientes transplantados, entre outras (BRASIL/MS, 2007b).

6. METODOLOGIA, RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Metodologia

A efetividade das terapias com interferon + ribavirina e peginterferon + ribavirina no tratamento dos pacientes co-infectados HCV/HIV foi medida pela sobrevida desses pacientes. Para analisar a efetividade, utilizou-se o modelo de Markov.

O modelo de Markov é um processo estocástico que pode ser utilizado para estudar a evolução de doenças crônicas, quando o estado de saúde futuro está relacionado com o estado presente e sofrerá influência das intervenções terapêuticas realizadas. Esse modelo possui dois componentes distintos: estrutura e parâmetros. A “estrutura” está relacionada às representações e transições possíveis dos estados de saúde; e os “parâmetros” referem-se aos valores das probabilidades de transições entre estados de saúde. O modelo de Markov foi elaborado a partir dos dados da evolução da hepatite C crônica e dados da evolução da doença em pacientes co-infectados com o HIV no Programa Treeage.

Foram estabelecidos coortes hipotéticos de mil pacientes co-infectados com HCV+ HIV eleitos para o tratamento da hepatite C crônica com as terapias propostas. Considerou-se também a possibilidade de retratamento dos não-responsivos e dos reincididos, bem como a possibilidade de morte por aids e outras causas. As mudanças de estados de saúde foram definidas por dados de estudos publicados para simular a progressão da doença após a terapia medicamentosa durante um período de dez anos. Os estadiamentos incluem o avanço da doença à cirrose, aos eventos característicos de descompensação hepática e à morte.

6.1.1 Parâmetros do modelo

Foram determinados pressupostos para construção do modelo de avaliação da efetividade do tratamento da hepatite C crônica em pacientes co-infectados com HIV com as terapias combinadas interferon + ribavirina e peginterferon + ribavirina. Os genótipos do HCV selecionados para o estudo foram: genótipo 1, genótipo 2 e genótipo 3.

6.1.1.1 Co-infecção e terapia

A avaliação foi realizada pelo modelo considerando os pacientes co-infectados HCV-HIV e tratados com as terapias combinadas de interferon padrão + ribavirina ou peginterferon + ribavirina nas doses recomendadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL/MS, 2002).

6.1.1.2 Critérios de resposta

Com relação às definições das respostas obtidas pelos tratamentos realizados, serão considerados:

1. Não-responsivos - pacientes com genótipos 1 e 4, HCV RNA positivo com uma redução $< 2 \log_{10}$ na 12^a semana ou HCV RNA positivo (método qualitativo) na 24^a semana se não foi avaliado precocemente, ou HCV RNA positivo (método qualitativo) na 24^a semana apesar de haver reduzido mais de $2 \log_{10}$ na 12^a semana.
2. Resposta sustentada - HCV RNA negativo ao finalizar o tratamento e seis meses depois de finalizado o mesmo.
3. Reincidido - HCV RNA negativo ao finalizar o tratamento, mas com reaparecimento da viremia em controle posterior (LEVI *et al.*, 2006, p. 51).

6.1.1.3 Idade e sexo

Não foi realizada estratificação de idade e gênero na avaliação da resposta dos pacientes co-infectados ao tratamento recebido. A decisão foi tomada com base nos estudos de Sulkowski *et al.* realizados em 2005 e nas informações do Consenso Argentino para o tratamento da hepatite C crônica.

O estudo prospectivo de três anos de seguimento realizado por Sulkowski *et al.* demonstrou que 28% dos pacientes HCV-HIV apresentaram aumento no estadiamento de fibrose em mais de dois estádios. E nessa evolução não se pôde comprovar relação com a idade, sexo, álcool ou contagem da CD4+ (SULKOWSKI *et al.*, 2005). O Consenso Argentino estabeleceu, entre os fatores de agravamento da fibrose hepática dos pacientes co-infectados, a imunodepressão com contagem de CD4+ < 200 células/mm³, a ingesta alcoólica >30 g/dia e a idade de aquisição da infecção maior que 25 anos. Mas afirma que se observou evolução rápida da fibrose na ausência destes co-fatores (CONSENSO ARGENTINO COINFECCIÓN HIV-HCV, 2005, p. 78).

6.1.1.4 Genótipo

O modelo analisou os pacientes infectados com HCV G1 que é o mais comum no Brasil e que oferece o pior prognóstico com relação ao tratamento, o G2 e o G3, por apresentarem número importante de infectados em algumas regiões do país. Campioto *et al.* demonstraram que o genótipo 1 é o mais freqüente em todas as regiões do país; seguido pelo genótipo 3, que tem maior expressão na região sul, e também verificou-se que o genótipo 2 foi encontrado mais freqüentemente na região centro-oeste (CAMPIOTTO *et al.*, 2005).

No Brasil, o Projeto VigiVírus realizado em 2004 analisou retrospectivamente 4.996 prontuários de pacientes anti-HCV positivos e verificou que 64% eram genótipo 1, 33% eram genótipo 3 (FERREIRA *et al.*, 2004, p. 483). E o Ensaio de *APRICOT (AIDS PEGASYS Ribavirin International Coinfection Trial)* e o *ACTGA5071 (AIDS Clinical Trials Group)* demonstraram que entre os pacientes co-infectados, a resposta virológica sustentada obtida foi inferior quando infectados com HCV genótipo tipo 1 (DARUICH *et al.*, 2006, p. 54). E também, entre outros, o estudo realizado com pacientes hemofílicos no *Royal Free Hospital* mostrou que as progressões para aids e morte se apresentaram mais rapidamente quando o paciente era co-infectado com HCV genótipo 1a ou 1b. O resultado desse estudo corroborou outro, realizado nos Estados Unidos da América e na Grécia, que relatou que os pacientes hemofílicos têm um risco relativo 2,8 vezes maior de aids e morte quando infectados pelo vírus HCV de genótipo 1, em comparação com outros genótipos (DIETERICH *et al.*, 1999, p. 80).

6.1.1.5 Resposta virológica sustentada

As taxas de RVS das duas terapias combinadas foram determinadas pelo Ensaio de *APRICOT*. Esse ensaio multicêntrico foi realizado em 19 países e acompanhou 860 pacientes virgens de tratamento, entre os quais 60% eram co-infectados com HCV de genótipo 1. Os pacientes que foram tratados com PEG IFN a2a 40 KD 180 µg/semana + RBV obtiveram uma taxa de RVS de 29%; os tratados com 40 IFN a2a 3 MUI + RBV 800mg alcançaram uma taxa de RVS de 7%. Além desses, um grupo usou interferon peguilado + placebo (DARUICH *et al.*, 2006, p. 54).

6.1.1.6 Reincidos

A taxa de reincidos, RNA-HCV negativo ao finalizar o tratamento, mas com reaparecimento da viremia em controle posterior, foi estimada a partir da percentagem de reincidos apontados pela literatura e a taxa de RVS obtida pelo retratamento com as terapias combinadas que foram avaliadas pelo modelo.

Foram comparadas as taxas de reincidiva relacionadas com o genótipo e o tratamento proposto em estudo empreendido por Soriano *et al.* em 2004. Foram observadas taxas de recaída de 50% dos pacientes de genótipo 1 (G1) e 31,5% para os portadores do genótipo 3 que receberam interferon + ribavirina. E taxa de recidiva de 21,4% para os portadores do G1 e 35,2% para os portadores do G3 que foram tratados com peginterferon + ribavirina e taxa de recidiva de interferon + ribavirina (SORIANO *et al.*, 2004b, p. 352).

A exemplo do *Consenso Argentino Coinfección HIV-HCV 2005*, serão considerados aqui o resultado do genótipo 3 também para o genótipo 2 e as taxas da terapia combinada interferon + ribavirina (94%) do grupo, para todos os tratados (SCHRODER *et al.*, 2006, p. 57).

6.1.1.7 Cirrose

A taxa de cirrose e o tempo de estabelecimento deste estágio evolutivo entre os co-infectados foram estabelecidos partir dos trabalhos de Soto *et al.* (1997) e Messina *et al.* (2006), respectivamente.

Soto *et al.* realizaram estudo multicêntrico com 547 pacientes e demonstraram que a taxa de cirrose em pacientes co-infectados é de 14,9% (SOTO *et al.*, 1997, p. 3); o trabalho de Messina *et al.* estabeleceu que a progressão à cirrose em pacientes co-infectados ocorre em 6-dez anos (MESSINA *et al.*, 2006, p. 32).

6.1.1.8 Fonte presumida e viremia

Nesse modelo não foram considerados a fonte presumida de infecção e o nível de viremia, devido à indisponibilidade de informações para a maioria dos casos apresentados.

6.1.1.9 Tempo

O tempo será representado pelos ciclos anuais que os pacientes permanecerem no mesmo estado, ou progredirem outro estado de acordo com os dados bibliográficos. A simulação será realizada estabelecendo um período de dez anos de evolução.

6.1.1.10 Transplante hepático

Diante das dificuldades trazidas pelas interações de drogas necessárias ao tratamento da co-infecção e as de utilização após o transplante, dos resultados obtidos e da rara possibilidade de um paciente co-infectado possuir condições clínicas de elegibilidade para o transplante, optou-se por não incluir esta opção no modelo.

A pesquisa realizada em 2004 entre 619 cirurgiões, todos membros da *American Society of Transplant Surgeons*, mostrou que 70% realizariam transplante em pacientes HCV+, mas somente 36% realizariam o procedimento em paciente HIV+ mesmo com a infecção controlada. E este número cai para 6% em pacientes com aids. A interação das drogas antiretrovirais e os imunossupressores é o maior desafio para o sucesso do transplante em pacientes co-infectados. Adicionalmente, foi relatado aumento do número de episódios de rejeições de transplantes em pacientes HIV+ (MÜLLER *et al.*, 2006, p. 194). O trabalho realizado por Müller *et al.* na Suíça relatou que dos dois pacientes co-infectados HCV+/HIV+

que foram submetidos a transplantes de fígado, um faleceu e o outro sofreu recaída do HCV. (MÜLLER *et al.*, 2006, p. 195).

6.1.1.11 Complicações extra-hepáticas

Não foi possível incluir as complicações extra-hepáticas da infecção de HCV na progressão da doença, resposta ao tratamento, morbidade e mortalidade, porque os dados encontrados não são suficientes.

6.1.1.12 Eventos determinantes de descompensação hepática

No modelo foi utilizado o estudo de Bruno *et al.*, realizado em 2007 e que envolveu 392 pacientes. Entre os trabalhos encontrados na pesquisa, este tratou da verificação das principais complicações da cirrose, foi o mais atual e com maior número de pacientes acompanhados (BRUNO *et al.*, 2007, p. 2).

O estudo publicado em 2007 por Bruno *et al.* avaliou de 392 pacientes HIV+ co-infectados com HCV e/ou HBV, maiores de 18 anos. Nesse grupo estudado, 47% eram co-infectados HIV-HCV e não tinham cirrose e formaram a população controle. Esta análise retrospectiva identificou 59 pacientes co-infectados HIV/HCV que tinham cirrose compensada no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2004, e os acompanhou por período maior ou igual a seis meses. Bruno *et al.* avaliaram a incidência cumulativa das complicações hepáticas em pacientes co-infectados com cirrose compensada durante seis anos, e demonstraram que as complicações mais frequentes são: ascite em 39,1% dos pacientes, icterícia em 39,1% e encefalopatia hepática em 21,7%. E com menor frequência ocorreram a síndrome hepatorenal em 18,8% dos pacientes, carcinoma hepatocelular em 13% e hemorragia gastrointestinal em 11,6%.

6.1.1.13 Sobrevivência

Esse dado também foi fornecido pela publicação de Bruno *et al.* realizada em 2007. A taxa de sobrevivência dos pacientes co-infectados, em tratamento da infecção pelo HIV com HAART, após o primeiro evento associado à descompensação, foi de 61,1% no primeiro ano e 26,7% no terceiro ano (BRUNO *et al.*, 2007, p. 2).

6.1.1.14 Morte por Aids

Este dado foi obtido a partir de dados publicados no *Epidemiological Facts Sheets on HIV/AIDS and Sexually Transmitted Infections – Brazil* e corresponde a 2% (OMS, 2006).

6.1.1.15 Morte por outras causas

Foram utilizados dados da Tábua de Mortalidade do IBGE-2006.

6.1.1.16 Modelos e quadro dos parâmetros

Figura 1. Modelo de avaliação das terapias propostas para os pacientes co-infectados HCV/HIV 1º. tratamento – elaborado a partir dos parâmetros estabelecidos para descrever o estadiamento evolutivo até o estabelecimento da cirrose

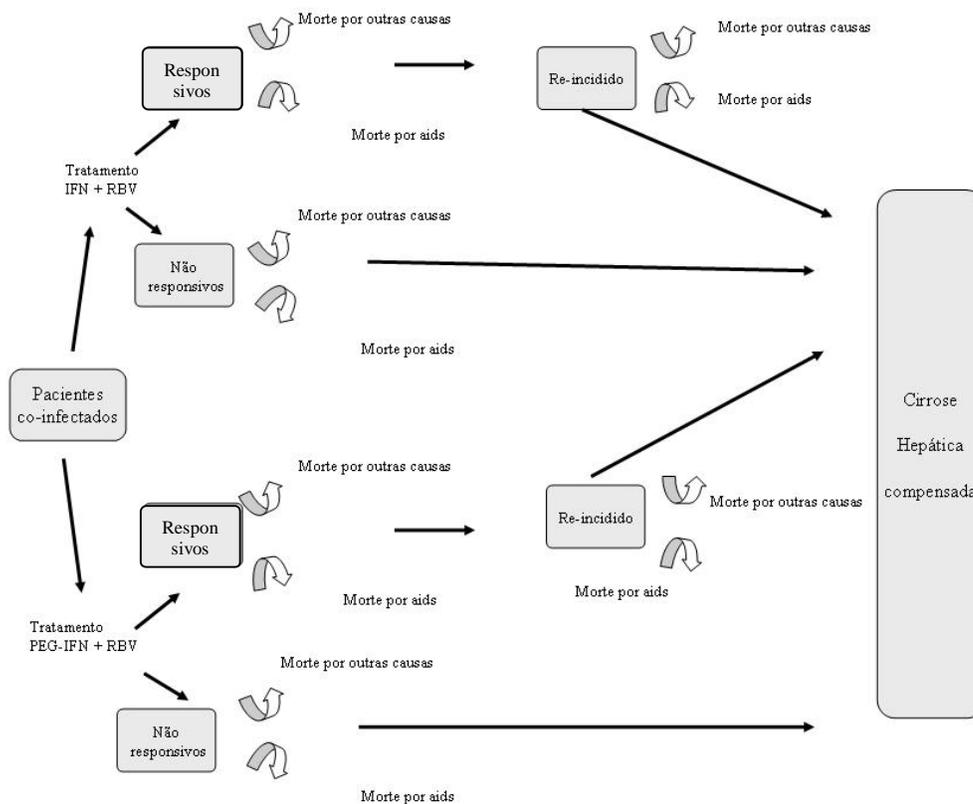


Figura 2. Modelo de avaliação das terapias propostas para os pacientes co-infectados HCV/HIV retratamento – descreve o estadiamento evolutivo até o estabelecimento da cirrose

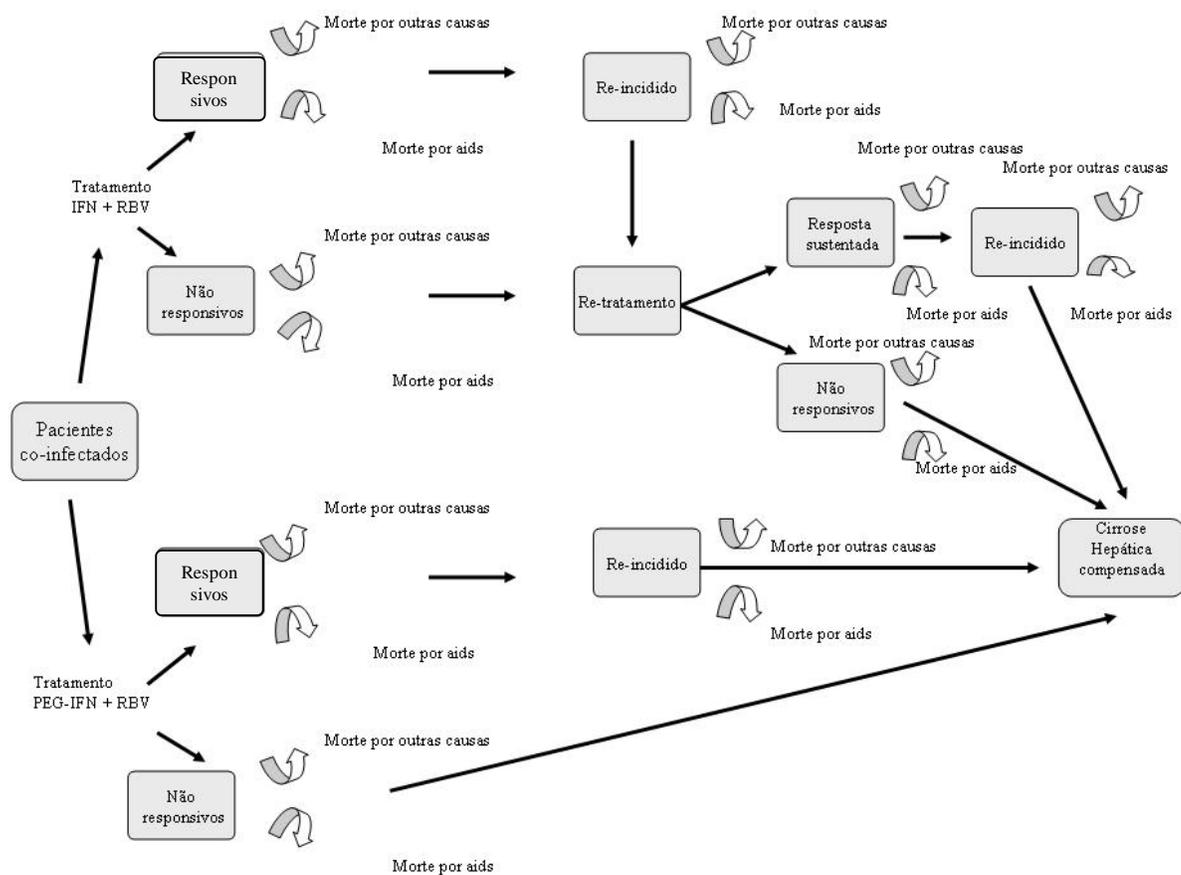
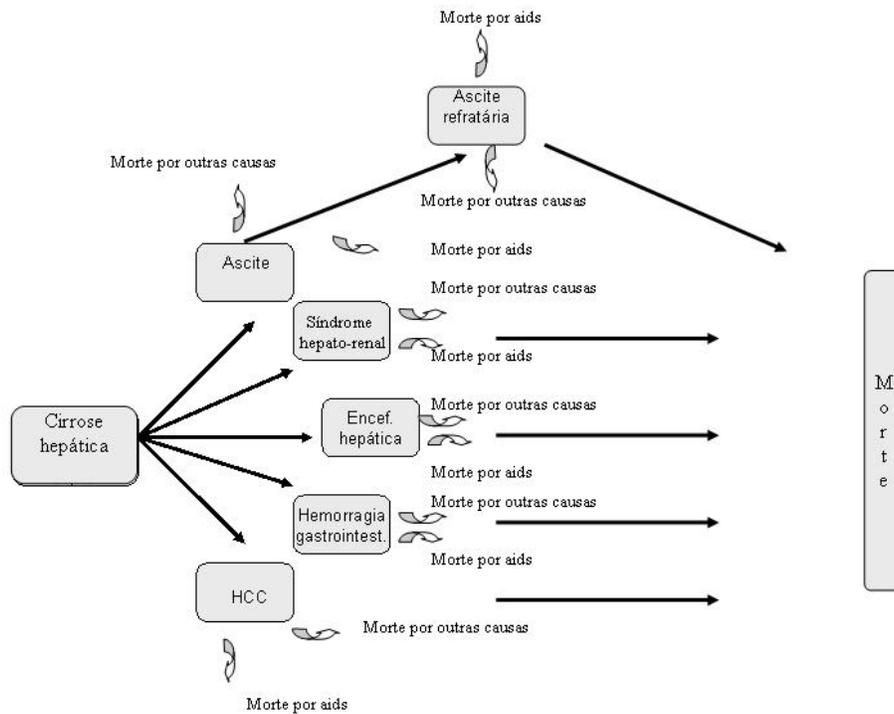


Figura 3. Modelo de avaliação das terapias propostas para os pacientes co-infectados HCV/HIV – descreve o estadiamento evolutivo a partir da descompensação da cirrose



Quadro 9. Parâmetros utilizados

| ESTADO INICIAL | TRANSIÇÃO | PEG IFN + RIBAVIRINA | | IFN + RIBAVIRINA | |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | | G 1 | G2 e G3 | G 1 | G2 e G3 |
| HEPATITE C CRÔNICA | RESPOSTA SUSTENTADA | 29% TORRIANI, 2004, P. 444 | 62% TORRIANI, 2004, P. 444 | 7% TORRIANI, 2004, P. 444 | 20% TORRIANI, 2004, P. 444 |
| | SEM RESPOSTA/ HCV | 71% | 28% | 93% | 80% |
| EM PACIENTES CO-INFECTADOS | MORTE /AIDS NO GRUPO | 2% OMS, 2006 | 2% OMS, 2006 | 2% OMS, 2006 | 2% OMS, 2006 |
| | MORTE POR O/C | TÁBUA DE MORT. – 2006 IBGE | TÁBUA DE MORT. - 2006 IBGE | TÁBUA DE MORT. - 2006 IBGE | TÁBUA DE MORT. - 2006 IBGE |
| REINCIDIDO | | 21,4% SORIANO, 2004 (2), P. 352 | 35,3% SORIANO, 2004 (2), P. 352 | 50% SORIANO, 2004 (2), P. 352 | 31,5% SORIANO, 2004 (2), P. 352 |
| | CIRROSE | 14,9% (SOTO, 1997, P. 3) | 14,9% (SOTO, 1997, P.3) | 14,9% (SOTO, 1997, P.3) | 14,9% (SOTO, 1997, P.3) |
| | MORTE/AIDS NO GRUPO | 2% OMS, 2006 | 2% OMS, 2006 | 2% OMS, 2006 | 2% OMS, 2006 |
| | MORTE/OUTRAS CAUSAS | TÁBUA DE MORT. – 2006 IBGE | TÁBUA DE MORT. – 2006 IBGE | TÁBUA DE MORT. – 2006 IBGE | TÁBUA DE MORT. – 2006 IBGE |
| CIRROSE | ASCITE | 39.1% BRUNO, 2007, P. 3 | 39.1% BRUNO, 2007, P. 3 | 39.1% BRUNO, 2007, P. 3 | 39.1% BRUNO, 2007, P. 3 |
| | ENCEFALOPATIA HEPÁTICA | 18.8% BRUNO, 2007, P. 3 | 18.8% BRUNO, 2007, P. 3 | 18.8% BRUNO, 2007, P. 3 | 18.8% BRUNO, 2007, P. 3 |
| | SÍNDROME HEPATORRENAL | 21,7% BRUNO, 2007, P. 3 | 21,7% BRUNO, 2007, P. 3 | 21,7% BRUNO, 2007, P. 3 | 21,7% BRUNO, 2007, P. 3 |
| | HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL | 11.6% BRUNO, 2007, P. 3 | 11.6% BRUNO, 2007, P. 3 | 11.6% BRUNO, 2007, P. 3 | 11.6% BRUNO, 2007, P. 3 |
| | HCC | 13% BRUNO, 2007, P. 3 | 13% BRUNO, 2007, P. 3 | 13% BRUNO, 2007, P. 3 | 13% BRUNO, 2007, P. 3 |
| | MORTE/AIDS NO GRUPO | 2% OMS, 2006 | 2% OMS, 2006 | 2% OMS, 2006 | 2% OMS, 2006 |
| | MORTE POR O/C | TÁBUA DE MORT. – 2006 IBGE | TÁBUA DE MORT. – 2006 IBGE | TÁBUA DE MORT. – 2006 IBGE | TÁBUA DE MORT. – 2006 IBGE |
| ASCITE | MORTE | 11% SAADANY, 2005, P. 160 | 11% SAADANY, 2005, P. 160 | 11% SAADANY, 2005, P. 160 | 11% SAADANY, 2005, P. 160 |
| ENCEFALOPATIA HEPÁTICA | MORTE | 68% SAADANY, 2005, P. 160 | 68% SAADANY, 2005, P. 160 | 68% SAADANY, 2005, P. 160 | 68% SAADANY, 2005, P. 160 |
| SÍNDROME HEPATORRENAL | MORTE | 80% FELIX, 2005, P. 147 | 80% FELIX, 2005, P. 147 | 80% FELIX, 2005, P. 147 | 80% FELIX, 2005, P. 147 |
| HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL | MORTE | 40% SAADANY, 2005, P. 160 | 40% SAADANY, 2005, P. 160 | 40% SAADANY, 2005, P. 160 | 40% SAADANY, 2005, P. 160 |
| HCC | MORTE | 86% SAADANY, 2005, P. 160 | 86% SAADANY, 2005, P. 160 | 86% SAADANY, 2005, P. 160 | 86% SAADANY, 2005, P. 160 |
| RVS – RETRATAMENTO | | | | 29% (MYERS, 2004, P. 76-77) | 33% (MYERS, 2004, P. 76-77) |

6.2. Resultados e discussão

Após a realização do estudo utilizando o Modelo de Markov, pudemos obter os resultados da efetividade do tratamento da hepatite C crônica de genótipo 1 - G1, genótipo 2 e 3 - G2 e G3, submetidos ao tratamento com as terapias combinadas interferon + ribavirina e peginterferon + ribavirina, e do retratamento dos pacientes não-responsivos e reincididos após o tratamento com interferon + ribavirina com peginterferon + ribavirina.

6.2.1. Terapia com interferon + ribavirina dos pacientes portadores do HCV – G1 co-infectados com HIV

Quando se utilizou o Modelo de Markov, para, através da simulação matemática, avaliar a efetividade do tratamento dos pacientes infectados pelo HCV G 1 com interferon + ribavirana, foram obtidos os seguintes resultados: no grupo simulado de mil pacientes, após dez anos, verificou-se que 5,6% dos pacientes manteriam a resposta virológica. O resultado obtido é menor que os encontrados nos trabalhos publicados, que citam taxas de RVS de 7% após *follow up* de 72 semanas (TORRIANI *et al.*, 2004, p. 440) e 6% após *follow up* de 24 semanas (CHUNG *et al.*, 2004, p. 454) para os pacientes co-infectados HCV/HIV portadores do G1 de HCV. Esse resultado era esperado porque o tempo de acompanhamento estabelecido no nosso modelo foi maior. E Sulkowski verificou uma taxa de 8,4% após *follow up* de 24 semanas nos pacientes co-infectados, mas no seu estudo não foram avaliadas as respostas por genótipo (SULKOWSKI *et al.*, 2004, p. 467).

Entre aqueles que não responderam ou reincidiram ao tratamento, a simulação realizada avaliou que depois de dez anos 44,9% morreram por hepatite C crônica entre os não-responsivos e reincididos. No grupo de pacientes portadores de G1 tratados com interferon + ribavirina, estimou-se que 15,2% morreram por aids e 1,6% por outras causas; e que 38,3% dos pacientes continuaram vivos após o período de dez anos. Os resultados obtidos

pelo modelo matemático demonstraram claramente que o tratamento dos pacientes portadores do G1 com interferon + ribavirina é menos efetivo que o tratamento com peginterferon + ribavirina. E que a mortalidade foi maior nesse grupo.

Em adição, deve-se levar em consideração que também foi realizada uma simulação para avaliação do retratamento dos não-responsivos e reincididos com o peginterferon + ribavirina. Essa simulação estimou que os pacientes inicialmente tratados com interferon + ribavirina e retratados com peginterferon + ribavirina após dez anos obtiveram uma taxa de resposta sustentada de 13,6% dos pacientes não-responsivos e reincididos ao tratamento anterior. A pesquisa de Myers, que realizou *follow up* durante dois anos, apontou resultados superiores como esperado – 29% de RVS após o retratamento com peginterferon + ribavirina de pacientes co-infectados com HCV G1 (MYERS *et al.*, 2004, p. 76-77). E foi verificado que a taxa de sobrevida dos pacientes ao re-tratamento após 10 anos foi de 47,03%.

6.2.2 Terapia com peginterferon + ribavirina dos pacientes portadores do HCV – G1 co-infectados com HIV

Os resultados obtidos a partir da simulação matemática apontaram que em um grupo de mil pacientes, 23,2% alcançaram a resposta virológica sustentada e assim permaneceram após dez anos. Esses resultados apontaram o tratamento dos pacientes portadores do G1 com peginterferon + ribavirina como o de maior efetividade entre os dois estudados. Ao comparar os dados do trabalho, verificamos que os resultados estão entre os dados obtidos pelo trabalho de Torriani *et al.*, onde verificamos uma taxa de RVS – 29% de RVS após 72 semanas de *follow up* (TORRIANI *et al.*, 2004, p. 440) e os dados obtidos por Chung *et al.* – 14% de RVS (CHUNG *et al.*, 2004, p. 454) e o RIBAVIC – 11% (DARUICH *et al.*, 2006, p. 54), ambos com 24 semanas de acompanhamento. O desenho dos estudos poderia justificar as diferenças nos resultados, mas deve-se enfatizar que tanto nosso estudo quanto os estudos mencionados

determinaram a maior efetividade do tratamento com peginterferon + ribavirina dos pacientes co-infectados HCV/HIV portadores do genótipo 1 de HCV.

Entre os reincididos e os não-responsivos, ocorreram 33,8% das mortes por hepatite C crônica. No mesmo período, houve 1,7% de mortes por outras causas e 15,9% de mortes por aids. E apurou-se também que 48,58% dos pacientes estavam vivos após dez anos de acompanhamento, conforme pode ser observado no gráfico abaixo.

Gráfico 1. Probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores do HCV – G1 co-infectados com HIV tratados com interferon + ribavirina e com peginterferon + ribavirina

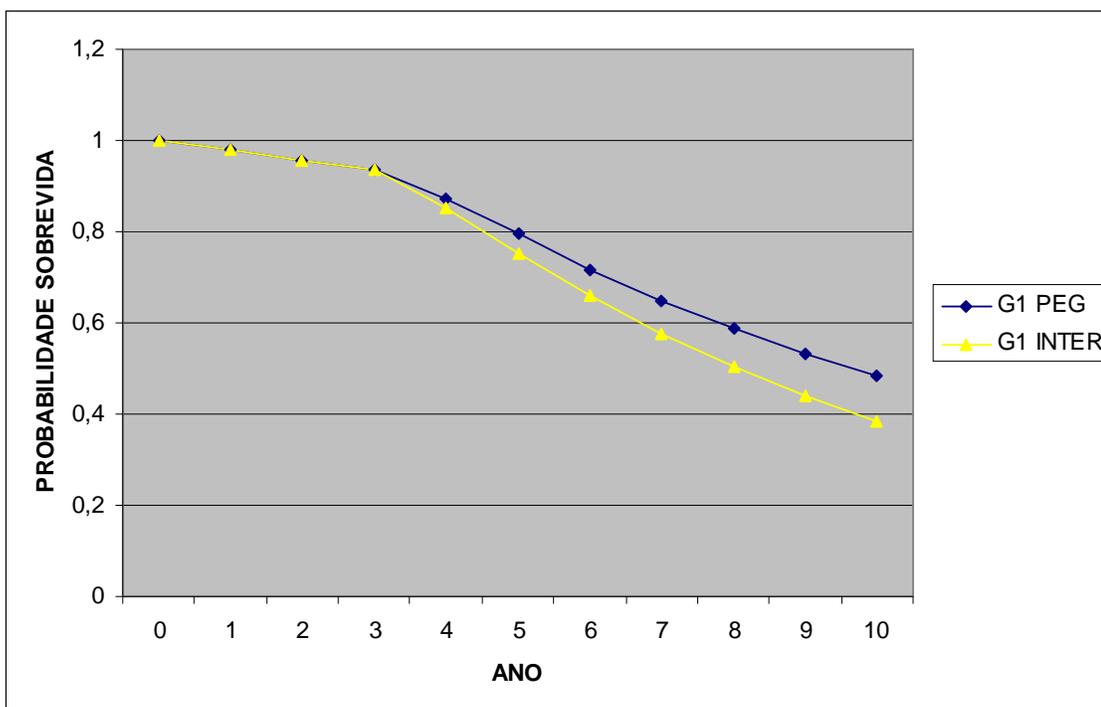
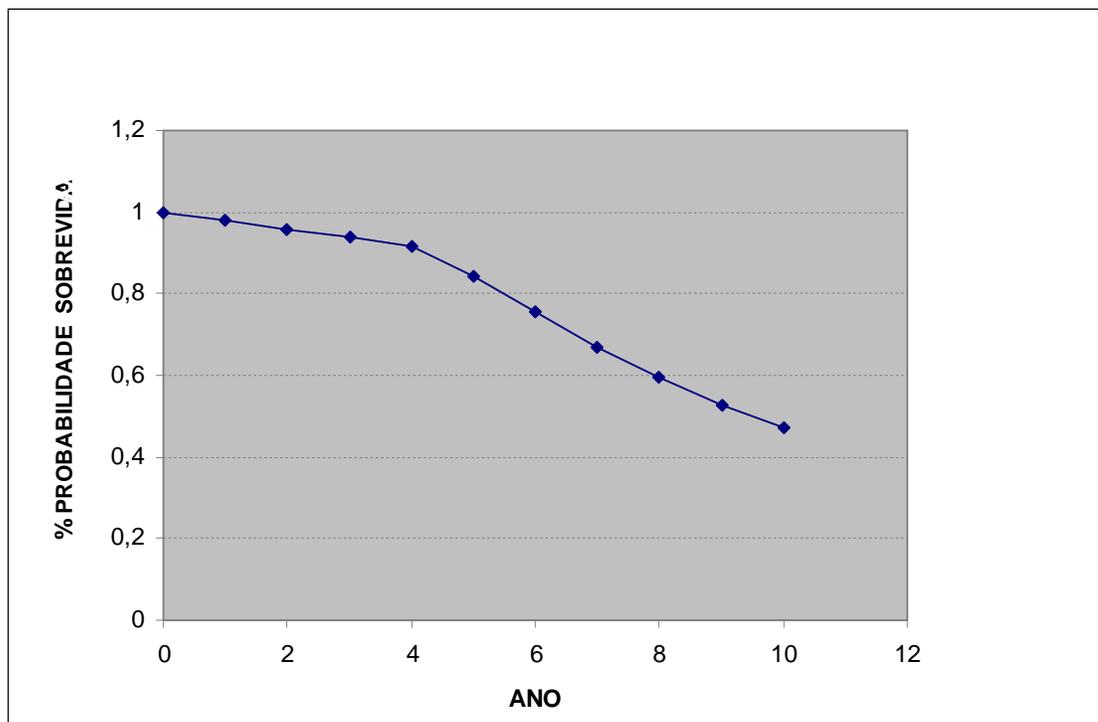


Gráfico 2. Probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores do HCV – G1 co-infectados com HIV tratados com interferon + ribavirina e que sofreram retratamento com peginterferon + ribavirina



6.2.3 Terapia com interferon + ribavirina dos pacientes portadores do HCV – G2 e G3 co-infectados com HIV

O estudo utilizou o Modelo de Markov para avaliar a efetividade do tratamento com interferon + ribavirina, com coorte de mil pacientes co-infectados HCV/HIV, HCV + de genótipo 2 e genótipo 3, e um período de dez anos. Foram obtidos resultados que indicaram que esse tratamento é menos efetivo que o tratamento com a terapia combinada peginterferon + ribavirina. Entre os pacientes tratados com interferon + ribavirina, 16,2% dos pacientes mantinham resposta virológica sustentada depois de dez anos. Este resultado se comparou ao estudo de *APRICOT*, que estabelece que a taxa de RVS foi de 20% após 72 semanas de *follow up* para pacientes co-infectados HCV/HIV tratados com interferon + ribavirina (TORRIANI *et al.*, 2004, p. 440).

O estudo também estabeleceu que ocorreram 38,2% de mortes por hepatite C crônica entre os não-responsivos e reincididos, 1,7% de mortes por outras causas e 15,6% de mortes por aids após dez anos no grupo. O estudo também permitiu avaliar a taxa de sobrevivência do grupo simulado e verificou que 44,56% dos pacientes continuaram vivos após o período de dez anos, quando submetidos ao tratamento com interferon + ribavirina. Os resultados estão demonstrados no Gráfico 3.

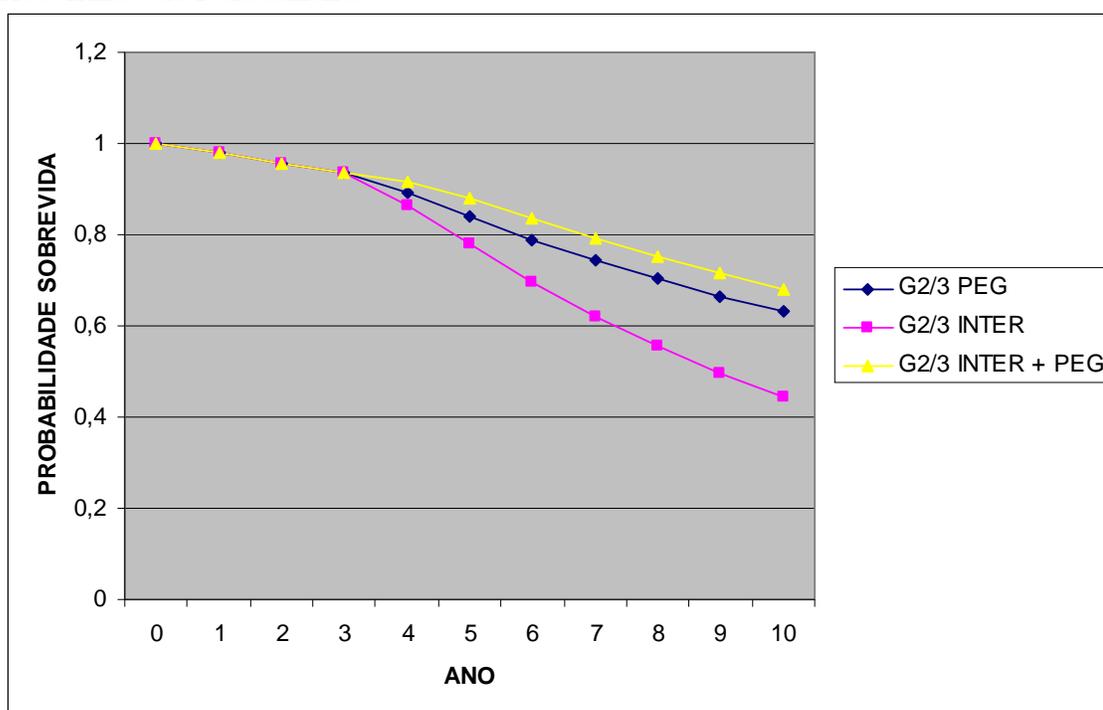
É importante, porém, enfatizar que foi elaborada a simulação do retratamento com o peginterferon + ribavirina para os pacientes não-responsivos e reincididos de genótipo 2 e genótipo 3; e a taxa de RVS alcançada por esses pacientes foi de 55,8%. A pesquisa realizada por Myers estabeleceu 33% de RVS após o retratamento com peginterferon + ribavirina de pacientes co-infectados com HCV G 2. Na pesquisa de Myers não havia, entre os participantes, paciente portador do HCV G3 (MYERS *et al.*, 2004, p. 76-77). A simulação do retratamento dos pacientes não-responsivos e reincididos com peginterferon + ribavirina mostrou que 68,17% estariam vivos após dez anos se submetidos ao retratamento.

6.2.4. Terapia com peginterferon + ribavirina dos pacientes portadores do HCV – G2 e G3 co-infectados com HIV

A simulação utilizando o Modelo de Markov obteve resultados superiores no grupo de mil pacientes portadores do HCV de genótipo 2 e genótipo 3 que se submeteram ao tratamento com peginterferon + ribavirina. Neste grupo, 49,7% dos pacientes alcançaram resposta virológica sustentada e permaneceram com esse resultado após dez anos de *follow up*. O resultado verificado no trabalho publicado por Torriani *et al.* foi de 62% RVS após 72 semanas (TORRIANI *et al.*, 2004, p. 440). E, entre os demais, não-responsivos e reincididos, o resultado apontou 18,2% de mortes por hepatite C crônica.

Nos dez anos analisados na simulação, houve 1,8% de mortes por outras causas e 16,8% de mortes por aids. E 63,13% dos pacientes estavam vivos após dez anos de acompanhamento, conforme Gráfico 3. Os presentes dados indicam o tratamento dos pacientes portadores do G2 e G3 com peginterferon + ribavirina como o de maior efetividade entre os estudados.

Gráfico 3. Probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores do HCV – G2 e G3 co-infectados com HIV tratados com interferon + ribavirina e com peginterferon + ribavirina e do retratamento



O objetivo principal do trabalho foi realizar a avaliação da efetividade dos tratamentos dos pacientes co-infectados com HCV/HIV, portadores dos genótipos de HCV 1 (G1), 2 (G2) e 3 (G3) com as terapias combinadas de peginterferon + ribavirina e interferon + ribavirina. Para isso foi necessário identificar os estados de saúde desses pacientes e analisar a evolução

dos estádios. Foram utilizados, na elaboração dessa simulação com o Modelo de Markov, coortes de mil pacientes e acompanhamento da evolução da patologia durante dez anos.

A terapia com interferon + ribavirina dos pacientes portadores do HCV - G1 co-infectados com HIV mostrou-se menos efetiva quando estes foram comparados a outros genótipos e a outras terapias avaliadas. Outros estudos enfatizam tal diferença (TORRIANI *et al.*, 2004, p. 440; CHUNG *et al.*, 2004, p. 454). Esse tratamento foi o que apresentou o maior número de mortes por hepatite C crônica; conseqüentemente, ofereceu a menor taxa de sobrevivência em dez anos e estabeleceu menor efetividade.

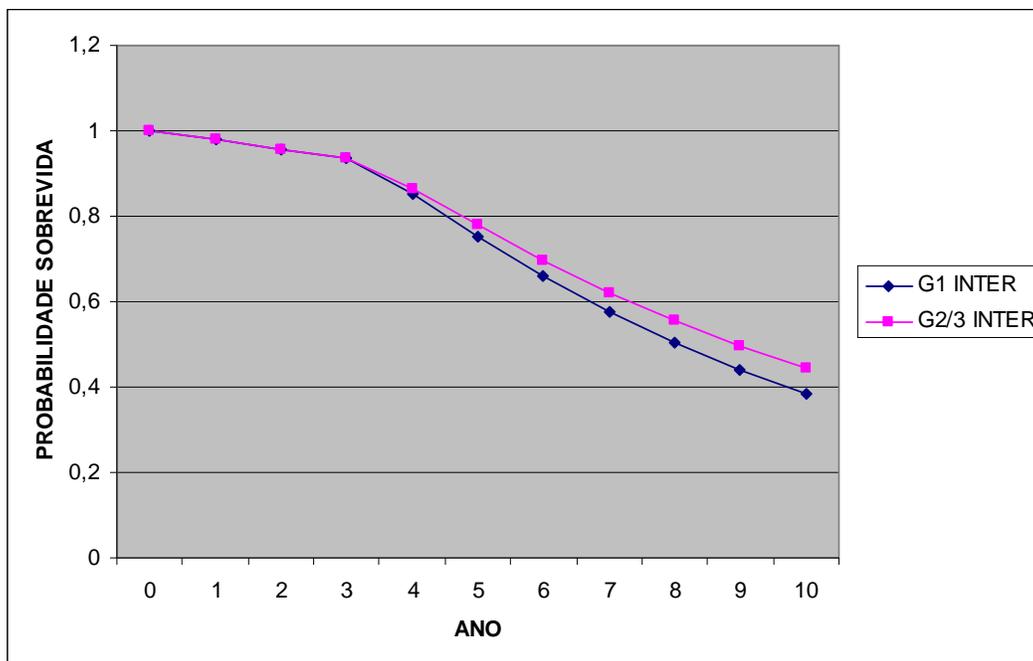
Quando submetidos ao retratamento com a terapia combinada que incluiu o peginterferon, a RVS foi superior à obtida no tratamento inicial. Justificou-se que o tratamento desses doentes fosse realizado com a terapia que incluía o interferon peguilado.

A terapia com interferon + ribavirina, quando utilizada para tratar os pacientes co-infectados HCV/HIV com genótipo 2 e 3 de HCV, mostrou-se mais efetiva que no tratamento dos pacientes G1. Mas quando comparamos as taxas de resposta virológica sustentada desses pacientes, não restou dúvida quanto à importante diferença entre as efetividades apresentadas pelos tratamentos. Os pacientes desse grupo sujeitos ao retratamento com peginterferon + ribavirina lograram a obtenção de taxas de RVS superiores. A mortalidade por hepatite C crônica apresentada por esse grupo só foi melhor que a dos pacientes de genótipo 1 submetidos à mesma terapia. O tratamento com a terapia combinada que incluiu o interferon peguilado foi mais efetiva que aquela que incluiu o interferon padrão.

Segundo os resultados da simulação matemática, a taxa de sobrevivência em dez anos dos pacientes tratados com a terapia combinada interferon + ribavirina foi inferior a dos pacientes com o mesmo genótipo de HCV submetidos a tratamento com base no peginterferon. O gráfico a seguir apresenta os resultados da probabilidade de sobrevida em

dez anos de pacientes co-infectados HCV/HIV portadores de genótipos G1, G2 e G3 de HCV tratados com interferon + ribavirina, conforme a simulação.

Gráfico 4. Probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores do HCV – G1, G2 e G3 co-infectados com HIV tratados com interferon + ribavirina



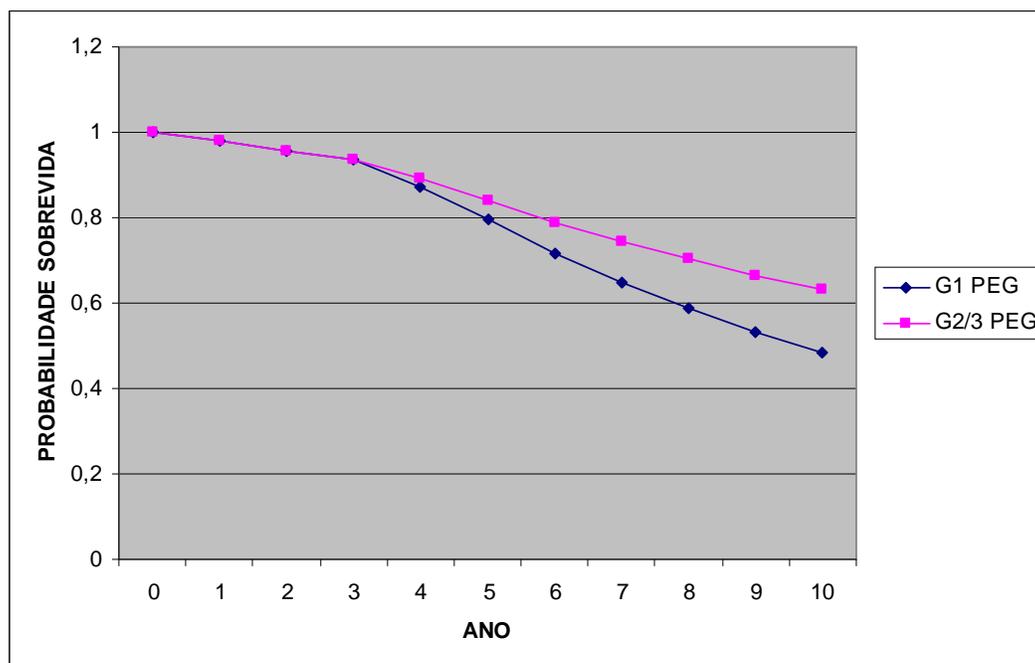
Quando foi realizada a simulação matemática da utilização da terapia com peginterferon + ribavirina nos pacientes portadores do HCV - G1 co-infectados com HIV, a resposta virológica sustentada obtida foi melhor que a atingida pelo tratamento com o interferon padrão + ribavirina. A mortalidade por hepatite C crônica foi superior apenas à conseguida pelos pacientes portadores de G2 ou G3 sujeitos à mesma terapia.

A taxa de sobrevivência nos dez anos de seguimento foi superior à atingida pelos pacientes portadores do mesmo genótipo tratados com interferon padrão. Ficou clara a maior efetividade do uso do peginterferon + ribavirina no tratamento de co-infectados dos portadores do genótipo 1 de HCV. Nesse caso, sobretudo, outros estudos corroboram o dado

obtido em nosso trabalho (TORRIANI *et al.*, 2004, p. 440; CHUNG *et al.*, 2004, p. 454; DARUICH *et al.*, 2006, p. 54).

Ao avaliar, através do Modelo de Markov, o tratamento de pacientes co-infectados com HCV/HIV, portadores do HCV - G2 e G3, com peginterferon + ribavirina, foram encontradas a melhor resposta virológica sustentada atingida no estudo, a menor mortalidade por hepatite C crônica e a maior taxa de sobrevivência após dez anos. Esse resultado encontra amparo na literatura (TORRIANI *et al.*, 2004, p. 440) e esse grupo apresentou a melhor efetividade entre os grupos estudados.

Gráfico 5. Probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores do HCV – G1, G2 e G3 co- infectados com HIV submetidos à terapia com peginterferon + ribavirina



Os resultados superiores do retratamento se justificam devido ao fato de os resultados superiores do tratamento com peginterferon + ribavirina serem acrescidos aos resultados já obtidos com o interferon padrão.

CONCLUSÕES

O trabalho foi realizado com a finalidade de verificar a avaliação da efetividade dos tratamentos dos pacientes co-infectados com HCV/HIV, portadores dos genótipos de HCV 1 (G1), 2 (G2) e 3 (G3) com as terapias combinadas de peginterferon + ribavirina e interferon + ribavirina. Para isso foi necessário identificar os estados de saúde desses pacientes e analisar a evolução dos estádios. Foram utilizados na elaboração dessa simulação com o Modelo de Markov coortes de mil pacientes e acompanhamento do tratamento durante dez anos.

O interesse pelo tema baseou-se na importância desse problema de saúde pública mundial; a prevalência global da hepatite C crônica está estimada em 3% (FOCCACIA *et al.*, 2002, p. 74) e afeta aproximadamente 170 milhões de pessoas no mundo (MYERS *et al.*, 2006, p. 1). A Organização Mundial da Saúde estima que três milhões de novos casos ocorram a cada ano (WHO, 2000a). No Brasil, 2,5% a 4,9% da população encontram-se infectada por esse agente (WHO, 2000b).

A infecção concomitante com os vírus da hepatite C (HCV) e com o vírus da aids (HIV) sem dúvida é um importante problema da saúde pública. E como ambas têm vias comuns de transmissão, não é raro que ocorra a co-infecção pelos dois agentes virais (PINCHUK, 2006, p. 33; DIETERICH *et al.*, 1999, p. 79).

Os dados epidemiológicos expressos na literatura afirmam que os pacientes infectados pelo HIV apresentam taxas de prevalência para o HCV maiores que a população em geral (MESSINA *et al.*, 2006, p. 32; SORIANO *et al.*, 1999, p. 119). No Brasil, existem poucos dados relativos à co-infecção pelo vírus HCV-HIV, e os estudos relatam taxas de prevalência que variam de 17,5% a 95%. Um estudo conduzido em 1996, revelou uma taxa de prevalência de 17,7% de HCV+, entre os 1.457 pacientes HIV+ tratados (MENDES *et al.*, 2005, p. 59).

Os trabalhos de prevalência estudados comprovaram que a transmissão parenteral é a mais importante (MENDES *et al.*, 2005, p. 59; LAGUNO *et al.*, 2005, p. 32), reforçaram a teoria de que a transmissão sexual do HCV é facilitada pela presença do HIV (MENDES *et al.*, 2005, p. 60) e que a transmissão materno-fetal do HCV nas pacientes mono infectadas é menor que no grupo de pacientes HIV soropositivas (LAGUNO *et al.*, 2005, p. 33). E que, após a infecção com HCV, os pacientes mono infectados alcançaram taxa *clearence* viral espontâneo superiores aos co-infectados (MENDES *et al.*, 2005, p. 60).

O estudo do tratamento do grupo de co-infectados também se justifica porque a infecção pelo HIV interfere e modifica a história natural da hepatite crônica C. O HIV está associado a alta da viremia do HCV, aceleração da doença hepática, cirrose, falência hepática e ao hepatocarcinoma (BRAGA *et al.*, 2006, p. 17; CAHN *et al.*, 2006, p. 41; FAINBOIM *et al.*, 2006, p. 30; MESSINA *et al.*, 2006, p. 32; PINCHUK *et al.*, 2006, p. 37; MENDES *et al.*, 2005, p. 60; SULKOWSKI *et al.*, 2005; FERREIRA *et al.*, 2004, p. 484; SAMANIEGO *et al.*, 2001, p. 182; DIETERICH *et al.*, 1999, p. 80; SORIANO *et al.*, 1999, p. 120; SOTO *et al.*, 1997, p. 3). O estágio final da doença hepática é uma das mais importantes causas de admissão hospitalar e morte em pacientes infectados pelo HIV (BRAGA *et al.*, 2006, p. 17).

Pode-se concluir que a hepatite C crônica se estabeleceu como doença emergente importante dos pacientes HIV positivos; e ainda, que a co-infecção modifica o prognóstico da infecção com HCV e aumenta a frequência de cirrose e o número de mortes associadas à doença hepática.

O tratamento da hepatite crônica C teve início, antes da caracterização do HCV, quando foram tratados com interferon (IFN) pacientes com hepatite crônica não-A, não-B. Empregado de forma empírica, foram obtidos bons resultados e descobriu-se que a infecção podia ser curável. Em 1998, o Consenso Europeu instituiu o uso de uma terapia combinada – interferon-alfa associado à ribavirina – e a taxa de resposta sustentada elevou-se (ACRAS *et*

al., 2004, p. 3) e atualmente foi introduzida a terapia com a nova formulação do IFN-peguilado (BENGOECHEA *et al.*, 2006, p. 97).

Existem estudos sobre os tratamentos com interferon + ribavirina e peginterferon + ribavirina com inclusão de grande número de pacientes co-infectados, dentre os quais se destacam os ensaios clínicos *APRICOT* e *RIBAVIC*. Estes concluem que a resposta é significativamente maior nos pacientes tratados com peginterferon + ribavirina, que apresentaram RVS global de 40% no estudo de *APRICOT* e 27% no estudo de *RIBAVIC*, respectivamente. Entretanto, os tratados com interferon + ribavirina apresentaram RVS global de 12% no estudo de *APRICOT* e 20% de acordo com o estudo de *RIBAVIC*.

As pesquisas revistas durante a elaboração do trabalho apontaram critérios de definição de resposta ao tratamento aceitos pela comunidade científica que incluíram a possibilidade de resposta sustentada, reincidido e não-responsivo (LEVI *et al.*, 2006, p. 51).

O trabalho teve entre seus objetivos a avaliação da efetividade do tratamento de pacientes co-infectados HCV/HIV com as terapias combinadas interferon padrão + ribavirina ou peginterferon + ribavirina, que são as recomendadas pelo Ministério da Saúde. A metodologia demandou a identificação dos estados de saúde do paciente HCV + co-infectado com HIV; e a construção de um modelo estocástico de Markov para estudar a evolução da hepatite C crônica nos pacientes co-infectados com HIV, quando tratados com interferon padrão + ribavirina ou peginterferon + ribavirina. Incluiu, ainda, a possibilidade de retratamento peginterferon + ribavirina dos pacientes reincididos e dos pacientes não-responsivos ao tratamento com interferon + ribavirina.

Foram enfrentadas limitações devido aos ainda poucos trabalhos relativos ao tratamento de co-infectados HCV/HIV com as terapias propostas, limitação que ocorre no âmbito nacional e internacional. Devido ao número reduzido de publicações, o parâmetro

“Eventos determinantes de descompensação hepática” teve como fonte o trabalho realizado por Bruno *et al.* (2007, p. 2), e não foi encontrada outra pesquisa que avaliasse esse parâmetro em pacientes co-infectados HCV-HIV após o tratamento com as terapias propostas.

Também na busca por estudos que tratassem do retratamento de pacientes co-infectados não-responsivos ou reincididos com a terapia com interferon + ribavirina, foi encontrada a mesma limitação. A pesquisa de Myers *et al.* foi a única a estabelecer resultados de retratamento com peginterferon + ribavirina de pacientes co-infectados HCV-HIV não-responsivos ou reincididos ao tratamento inicial com interferon + ribavirina por genótipo, mas o grupo avaliado por Myers não tinha pacientes portadores do G2 de HCV (MYERS *et al.*, 2004, p. 76-77).

Outra limitação ocorrida foi imposta pelo grupo estudado; entre os co-infectados não se pôde considerar a possibilidade do transplante hepático devido às dificuldades trazidas pelas interações de drogas necessárias ao tratamento da co-infecção e as de utilização após o transplante.

Este trabalho também obteve as diversas conclusões após a avaliação e discussão dos resultados alcançados. Pudemos concluir com relação ao primeiro tratamento, pacientes virgens de tratamento, que os pacientes portadores de HCV G2 e G3 submetidos à terapia combinada peginterferon + ribavirina foram os que obtiveram a maior taxa de sobrevivência, sendo então o tratamento mais efetivo. Seguiu-se o tratamento dos pacientes portadores de HCV G1, que também utilizaram a terapia com peginterferon + ribavirina. E os pacientes tratados com interferon + ribavirina obtiveram os dois piores resultados, as duas menores taxas de sobrevivência. Os que possuíam os genótipos 2 e 3 e que foram tratados com a terapia com interferon + ribavirina obtiveram taxa a terceira maior taxa de sobrevivência dos quatro grupos, e os pacientes portadores de HCV G1 tratados com a terapia combinada

interferon + ribavirina foram o que obtiveram a menor taxa de sobrevivência, sendo então o menos efetivo.

O trabalho verificou a efetividade do retratamento com a terapia com peginterferon + ribavirina dos pacientes portadores de G1, G2 e G3 não-responsivos e reincididos ao primeiro tratamento com a terapia com interferon + ribavirina e concluiu que a maior taxa de sobrevivência ocorreu entre os pacientes G2 e G3 que sofreram o primeiro tratamento com interferon + ribavirina e posteriormente o retratamento com peginterferon + ribavirina; e entre os portadores de G1, a taxa de sobrevivência também foi importante, justificando plenamente o procedimento de retratamento nos pacientes co-infectados.

O trabalho apreciou, no capítulo 5, os “Elementos do Gerenciamento do Tratamento da Hepatite C Crônica”, e com base nos nossos resultados pudemos incluir conclusões sobre o gerenciamento do tratamento do paciente co-infectado HCV/HIV. De acordo com os nossos resultados, pudemos apontar como um avanço a Portaria n°. 34, de 28 de setembro de 2007, que prevê a possibilidade de retratamento com o interferon peguilado para pacientes co-infectados portadores de genótipos G2 e G3 de HCV.

Das informações obtidas neste trabalho, concluiu-se que a terapia combinada peginterferon + ribavirina é mais efetiva no tratamento da hepatite C crônica de pacientes co-infectados HCV/HIV portadores dos genótipos 1, 2 e 3.

Nessa etapa, propusemos um modelo para a avaliação da efetividade dos tratamentos desses pacientes e o estudo prosseguirá, trazendo dados sobre o custo-efetividade desses tratamentos, com base no método proposto. Para isso, além dos dados obtidos neste trabalho, foram identificados os procedimentos e o valor aplicado ao seguimento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

ACRAS R.N., PEDROSO M.L.A., CAUM L.C., *et al.* A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo gover no brasileiro é semelhante à da literatura mundial. **Arq Gastroenterol**, v. 41, n. 1, p. 3-9, jan./mar 2004.

AGUIAR J. I., SILVIA NAOMI, OLIVEIRA P. A. *et al.* Avaliação preliminar da associação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) com as hepatites virais do tipo B e C em dois centros de investigação do Brasil. **Revista Panamericana de Infectologia 2005**, v. 7, n. 2, p. 29-32, abr.-jun. 2005.

ALBERTI A., CHEMELLO L., NOVENTA F. *et al.* Therapy of Hepatitis C: Re-treatment with alpha interferon. **Hepatology**, v. 26, n. 3, Suplemento n. 1, p. 137-142, set. 1997.

ALVES A.V., AZEVEDO A. P. C., PERIN C., *et al.* Tratamento de Pacientes com Hepatite Crônica pelo Vírus C com Interferon-a e Ribavirina: A Experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. **Arq Gastroenterol**, v. 40, nº. 4, p. 227-232, out./dez. 2003.

BRASIL. ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Bulário Eletrônico da ANVISA. Disponível em: <<http://bulario.bvs.br/>>. Acesso em: 9 out. 2007.

BENGOECHEA M. G. Consenso para el Tratamiento de las Hepatitis B y C Virus de la Hepatitis C - Situación actual. Perspectivas y vacunación, **Gastroenterologia y Hepatologia**, v. 29, Extraordinário 2, p. 96-100, out. 2006.

BENNETT W. G., INOUE Y., BECK J. R., *et al.* Estimates of the Cost-Effectiveness of a Single Course of Interferon- 2b in Patients with Histologically Mild Chronic Hepatitis C. **Annals of Internal Medicine**, v. 127, p. 855-865, 15 Nov. 1997.

BRAGA E.L., LYRA A.C. *et al.* Clinical and Epidemiological Features of Patients with Chronic Hepatitis C Co-Infected with HIV. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p. 17-21, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2006/c14.def>>. Acesso em: 30 abr. 2007a.

_____. Ministério da Saúde. Programa Medicamentos de Dispensação Excepcional Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/textoexcepcionais.pdf>>. Acesso em: 9 out. 2007b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. *Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C.* <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diario_oficial_out2007.pdf>. Acesso em: 19 out. 2007c.

BRUGUERA M., BAÑARES R., CÓRDOBA J. *et al.* Documento de Consenso de la AEEH sobre el Tratamiento de las Infecciones por los Virus de las Hepatitis B Y C. **Gastroenterol Hepatol**, v. 29 (Supl 2), p. 216-30, 2006.

BRUNO R, SACCHI P, PUOTI M, *et al.* Natural History of Compensated Viral Cirrhosis in a Cohort of Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, v. 00, n. 0, Month 0, 2007.

CAHN P., BENCHETRIT G., LAPLUMÉ H. Tratamiento actual de la infección HIV. **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 36; Suplemento n°. 1, p. 41-43, 2006.

CAIAFFA W. T., BASTOS F.I., FREITAS L., *et al.* Assessment of hiv and hcv infection and prevention strategies among injecting drug users. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 4, p. 771-782, abr. 2006.

CAMMA C, GIUNTA M, CHEMELLO L, *et al.* Chronic hepatitis C: interferon retreatment of relapsers. A meta-analysis of individual patient data. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). **Hepatology**, v. 30, n. 3, p. 801-7, 1999.

CAMPIOTTO S., PINHO J.R.R., CARRILHO F.J. *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical Biological Reserch**, v. 38, n. 1, p. 41-49, 2005.

CARGNEL A, CASELLA A, ANGELI E, *et al.* Pegylated interferon-alfa-2b (PEG-IFN) plus ribavirin versus PEG-IFN for the treatment of HIV/HCV co-infected patients: an open, multicentre, randomized trial. **Digestive Disease Week**. San Francisco, 2002 [Abstract 115].

CARRILHO FJ e CORRÊA MCJM. Magnitude of hepatitis B and C in Latin America. In: SCHINAZI RF, SOMMADOSSI JP & THOMAS HC (Ed.). **Therapies for Viral Hepatitis**. International Medical Press, Atlanta, 1998.

CHANG C. H., CHEN K. Y., LAI M. Y., *et al.* Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 16, n. 9, 1623-1632, Sept. 2002.

CHENG S. J., BONIS P. A. L., LAU J., *et al.*, Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: A meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. **Hepatology**, v. 33, n. 1, p. 231-240, Jan. 2001.

CHUNG R, ANDERSEN J, ALSTON B. A randomized, controlled trial of pegylated interferon alpha 2a with RBV vs interferon alpha 2a with RBV for the treatment of chronic hepatitis C in HIV coinfection. In: **9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**. Seattle, [Abstract LB15], Feb. 2002.

CHUNG R, ANDRESEN J, VOLBERDING P, *et al.* Peginterferon-alfa 2a plus ribavirin versus interferon-alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV infected persons. **N Engl J Med**, v. 351, p. 451-459, 2004.

CONSENSO ARGENTINO COINFECCIÓN HIV-HCV 2005. **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 36; Suplemento n. 1, p. 78, 2006.

COTRIM H. P., GARRIDO V., PARANÁ R., *et al.* Paracentese associada a dextran-70 no tratamento da ascite de hepatopatas crônicos / Paracentesis associated to dextra-70 in the treatment of ascites in patients with chronic liver disease: a randomized therapeutic study. **ARQ. GASTROENTEROL**, v. 31, n. 4, p. 125-129, out.-dez 1994.

DAAR E., LYNN H, DONFILED S. HCV load is associated with HIV-1 disease progression in hemophiliacs. **J Infect Dis**,v. 183, p. 589-595, 2001.

DARUICH J., FAINBOIM H., FRIDER B. Primer tratamiento de la hepatitis C (aguda y crónica) en coinfectados. **Acta Gastroenterológica Latinoamericana**, v. 36; Suplemento n. 1, p. 52-56, junho 2006.

DAVIS G.L., STEBAN-MUR R., RUSTGI V., HOEFS J., GORDON S. C., TREPO C., SHIFFMAN M.L., ZEUZEM S. The International Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon-alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. **The New England Journal of Medicine**, v. 339 n. 21, p. 1493-1499, 1998.

DIENSTAG, Jules e ISSELBACHER, Kurt. Hepatite Crônica. In: HARRISON, T. R. **Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Mac Graw Hill, p. 1805-1813.

DIETERICH D. T., Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus: Clinical Issues in Coinfection, **The American Journal of Medicine**, v. 107, n. 6B, p. 79-84, 27 dez. 1999:

EL SAADANY S., COYLE D., GIULIVI A., AFZAL M. Economic burden of hepatitis C in Canada and the potential impact of prevention. Results from a disease model. **Eur J Health Econom**, p. 159-165, 11 mar. 2005.

EL-SERAG H. B., MASON A. C. E KEY C. Trends in Survival of Patients With Hepatocellular Carcinoma Between 1977 and 1996 in the United States. **Hepatology**, v. 33, n. 1, 2001.

ENGELS E., FRISCO M., LUBIN H., *et al.* Prevalence of Hepatitis C virus infection and risk for hepatocellular carcinoma and non-hodgkin lymphoma in AIDS. **JAIDS** 2002, v. 31, p. 536-541, 2002.

FAINBOIM H., GALDAME O., JMELNITZKY A. Historia natural de la hepatitis C en pacientes mono infectados y en coinfectados HIV-HCV. **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 36; Suplemento n. 1, p. 29-31, 2006.

FASSIO E., BENDEZÚ K., QUARLERI J., Epidemiología de la coinfección HIV-HCV, **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 36; Suplemento n. 1, p. 15-17, 2006.

FELIX V. N. Síndrome hépato-renal. **J. Bras. Gastroenterol**, v. 5, n. 4, p.145-150, out./dez. 2005.

FERREIRA, C.T. E SILVEIRA, T.R., Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev. Bras. Epidemiol**, v. 7, n. 4, p. 473-487, 2004.

FINDOR J., BESSONE F., CORTI M. Selección de pacientes coinfectados para el tratamiento de la hepatitis C. **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 36; Suplemento n. 1, p. 48-50, 2006.

FLAMM SL, JACOBSON IM, BROWN RS, *et al.* Pegylated interferon-alfa-2b + ribavirin is equally efficacious and well tolerated in patients >65 years old in comparison to other age groups: subanalysis of a randomized, controlled study (WIN-R Trial). Poster presentation at: **57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease**, Boston, Oct. 27-31, 2006.

FOCACCIA R, CONCEIÇÃO OJ, SETTE H JR, *et al.* Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. **Braz J Infect Dis**, v. 2, n. 6, p. 269–284, 1998.

FOCACCIA R., SICILIANO R.F., SANTOS E.D.B., *et al.*, Hepatitis C: A Critical Analysis of Therapeutic Response Predictors. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 2: p. 74-81, 2002.

FONSECA J. C. F, LOBATO C., FARIAS F.E. *et al.* Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil - Relatório do grupo de estudo da SBH, **Trabalhos Apresentados em Anais de Congressos – Virologia**, 9 de novembro de 2006. Disponível em http://www.fmt.am.gov.br/trabalhos/anais/virologia/infec_brasil.htm. Acesso em: 26 maio 2007.

FRIED MW, SCHIFFMAN ML, REDDY K. L., *et al.* Peginterferon-alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med**, v. 347, n. 13, p. 975-982, 13 set. 2002.

GIORDANO T, KRAMER J, SOUCHEK J, *et al.* Cirrhosis and Hepatocellular carcinoma in HIV infected Veterans with and without the hepatitis C virus. A cohort study 1992-2001. **Arch Intern Med**, 164, p. 2349-2354, 2004.

GOELZ J, KLAUSEN G, MOLL A. Efficacy and tolerance of therapy with IFN- α /RBV and pegIFN- α /RBV in HIV-/HCVcoinfected IVDUs. In: **XIVth World AIDS Conference**. Barcelona, Spain, [Abstract MoPeB3258], 7-12 jul. 2002.

HERRINE S. K., BROWN R. S. JR., BERNSTEIN D. E., *et al.* Peginterferon α -2a combination therapies in chronic hepatitis c patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon α -2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 50, n. 4, p. 719-726, abr. 2005.

HOFFMAN-TERRY M, GUPTA AK, WASSER T. The correlation between HIV and hepatitis C co-infection: a case control study. Presented at the **12th World AIDS Conference**, Geneva. Abstract, 28/6–3/7, 1998.

HOPKINS S, LYONS F, BRANNIGAN E, *et al.* Tolerability of pegylated interferon and ribavirin in the HIV/HCV coinfecting population. In: **XIVth World AIDS Conference**. Barcelona, Spain, [Abstract ThPeC7531], 7-12 jul. 2002.

JACOBSON IM, BROWN JR RS, FREILICH B, *et al.* Response to peginterferon-alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis c in patients with body weight greater than or equal to 125 kg: results from the WIN-R trial. Poster presentation at: **57th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Disease**, Boston, October 27-31, 2006.

JARROUSSE B., COHEN P., SOUSSAN P, *et al.* Efficacy and hepatic tolerance of treatment with protease inhibitors in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. Presented at the **12th World AIDS Conference**, Geneva Abstract, 28/6–2/7, 1998.

KJAERGARD L.L., KROGSGAARD K. E GLUUD C. Ribavirin with or without alpha interferon versus no intervention, placebo, or alpha interferon for chronic hepatitis C [Cochrane Review]. In: **The Cochrane Library**, Issue 1, Oxford Update Software, 2002.

KJAERGARD L.L., KROGSGAARD K., GLUUD C., Interferon-alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. **BMJ**, v. 323, p. 1151-1155, 2001.

LAGUNO M. e MALLOLAS J. Tratamiento de la hepatitis crónica C en el paciente coinfectado por el VIH. **Gastroenterol Hepatol.**, v. 29 Suplemento n. 2, p. 154-157, 2006.

LAGUNO M., SÁNCHEZ-TAPIAS J. M., MURILLASA J., *et al.* Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el VHC en pacientes con y sin infección por el VIH. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 23, n. 1, p. 32-40, 2005.

LEE, S. S., Review article: indicators and predictors of response to anti-viral therapy in chronic hepatitis C, **Aliment Pharmacol Ther**, v. 17, p. 611–621, 2003.

LEVI D., TANNO H., DESCALZI V. Criterios de respuesta al tratamiento de la hepatitis C. **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 36, Suplemento n. 1, p. 50-52, 2006.

MACIAS J, CASTELLANO V, MERCHANTE N, *et al.* Effect of antiretroviral drugs on liver disease in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. **AIDS 2004**, v. 18, p. 767-774, 2006.

MARTINS R.M.B., TELES S.A., FREITAS N.R, *et al.* - Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 48, n. 1, p 53-55, 2006.

MARUGÁN M. T., BUEY L. G., MONTEAGUDO J.A. M. e OTERO R. M. Hepatitis crónica C: tratamiento de los pacientes no respondedores y con recaídas. **Gastroenterol Hepatol.**, v. 29, Suplemento n. 2, p. 175-179, 2006.

MENDES-CORRÊA M.C.J., BARONE A.A., CAVALHEIRO N.P, *et al.* Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 42, p. 81-85, 2002.

MENDES-CORRÊA, M.C.J. E BARONE, A.A. - Hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus. A review and experience of a Brazilian ambulatory. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 47, n. 2, p. 59-64, 2005.

MESSINA O. G., HÉCTOR P., PUENTES T. Impacto de la hepatitis C en la infección HIV. **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 36; Suplemento n. 1, p. 31-33, jun. 2006.

MOORE K. P., WONG F., GINES P., The Management of Ascites in Cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. **HEPATOLOGY**, v. 38, p. 258-266, 2003.

MÜLLER N. J. *et al.* HIV and solid organ transplantation: The Swiss experience. **SWISS MED WKLY**, v. 136, p. 194-196, 2006.

MYERS R. P., BENHAMOU Y., BOCHETA M., THIBAUT V., MEHRI D. e POYNARD T. Pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in HIV/hepatitis C virus-co-infected non-responders and relapsers to IFN-based therapy. **AIDS** **2004**, n. 18, p. 75-79, 2004.

MYERS R.P., POYNARD T. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, Issue 1, p.1-31, 2006.

ORENSTEIN R., STEWART M. Drug-induced hepatitis in the era of HAART. Presented at the **38th ICAAC Annual Meeting of the American Society for Microbiology**, San Diego, CA. Abstract, 24-27/9, 1998.

PALTANIN L.F. E REICHE E.M.V. Soroprevalência de anticorpos antivírus da hepatite C em doadores de sangue, Brasil. **Revista Saúde Pública**, v. 36, n. 4, p. 393-399, ago. 2002.

PÉREZ-OLMEDA M, NÚÑEZ M, ROMERO M, GONZALEZ J, ARRIBAS J, SORIANO V. Pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. **AIDS** **2003**, n. 17, p. 1023-1028, 2003.

PÉREZ-OLMEDA M, NÚÑEZ M, ROMERO M. Peginterferon-alfa 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV infected patients. **AIDS** **2003**, n. 2, p. 1023-1028, 2003.

PERRONNE C., CARRAT F., BANI S. RIBAVIC trial (ANRS HC02): A controlled randomized trial of pegylated-interferon-alfa-2b plus ribavirin versus interferon-alfa2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients: preliminary results. In: **XIVth World AIDS Conference**. Barcelona, Spain, [Abstract LbOr16], 7-12 jul. 2002.

PINCHUK L., FASSIO E., VIUDEZ P., Hepatocarcinoma en la coinfección HIV-HCV. **Acta Gastroenterol Latinoam**; v. 36; Suplemento n. 1, p. 36-38, 2006.

PIROTH L, DUONG M, QUANTIN C, *et al.* Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? **AIDS**, v. 13, n. 4, p. 523, 11 mar. 1999.

PODOLSKY, Daniel; ISSELBACHER, Kurt. Principais complicações da cirrose. In: HARRISON, T. R. **Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Mac Graw Hill, 15ª ed. P. 1820-1827.

POLLARD R. B. Analogy of Human Immunodeficiency Virus to Hepatitis C Virus: The Human Immunodeficiency Model. **The American Journal of Medicine**, v. 107 n. 6B, p. 41-44, 27 dez. 1999.

ROCKSTROH J, SCHULZ C, MAUSS S, *et al.* Pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for hepatitis C in HIV-coinfected patients: 24 weeks results. In: **XIVth World AIDS Conference**. Barcelona, Spain, [Abstract WePeB6025], 7-12 jul. 2002.

RODRIGUEZ-RESADO R, GARCIA-SAMANIEGO J, SORIANO V, *et al.* Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). **Presented at the 12th World AIDS Conference** – Geneva, v. 12, n. 10 (9), p. 1256, jul. 1998.

ROSINI N.; MOUSSE D.; SPADA C.; TREITINGER A.. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and Anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 7, n. 4, p. 262-267, 2003.

SALLES N. A., SABINO E. C., BARRETO C. C. *et al.* The discarding of blood units and the prevalence of infectious diseases in donors at the Pro-Blood Foundation/Blood Center of São Paulo, São Paulo, Brazil. **Rev Panam Salud Publica** [online], v. 13, n. 2-3 [cited 2008-01-09], p. 111-116, 2003. Disponível em: www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892003000200011&lng=en&nrm=isso. Acesso em: 16 set. 2006.

SAMANIEGO J. G., RODRÍGUEZ M, BERENGUER J, RODRÍGUEZ-ROSADO R, CARBO J, ASENSI V, SORIANO V. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. **Am J Gastroenterol**, v. 96, p. 179-183, 2001.

SCHRODER T., BESSONE F., CAVALLARO S. Tratamiento de la hepatitis C en respondedores con recidiva y no respondedores en coinfectados. **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 36, Suplemento n. 1, p. 57-59, 2006.

SILVA G. F., NISHIMURA N. F., COELHO K. I. R. *et al.* Grading and Staging Chronic Hepatitis C and Its Relation to Genotypes and Epidemiological Factors in Brazilian Blood Donors, **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.9, n. 2, p. 142-149, 2005.

SORIANO V., GARCIA-SAMANIEGO J., RODRIGUEZ-ROSADO R., Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical, and therapeutic implications. **Journal of Hepatology**, v. 31, Supl. 1, p. 119-123, 1999.

SORIANO V., PEREZ M. O., RIOS P., NUNEZ M., SAMANIEGO J. G., LAHOZ J. G. Hepatitis C virus (HCV) relapses after anti-HCV therapy are more frequent in HIV-infected patients. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 20, n. 4, p. 351-353, 2004a.

SORIANO V., SULKOWSKI M, BERGIN C, *et al.* Care of patients with chronic Hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV. Editorial Review. **AIDS 2004**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2004b.

SOTO B, SÁNCHEZ-QUIJANO A, RODRIGO L, *et al.* Human immunodeficiency virus infection modified the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. **J Hepatol**, n. 26, p.1-5, 1997.

STUBBE L, SORIANO V, ANTUNES F, *et al.* Hepatitis C in the EuroSIDA Cohort of European HIV-infected patients: prevalence and prognostic value. **12th World AIDS Conference**. Geneva, abstract 22261, jul. 1998.

SULKOWSKI M, MEHTA S, TORBENSON M, *et al.* Unexpected significant liver disease among HCV/HIV-coinfecting persons with minimal fibrosis on initial liver biopsy. Program and abstracts of the **12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI)**; Boston, Massachusetts Abstract 121, fev. 22-25, 2005.

SULKOWSKI M. S., FELIZARTA F., SMITH C., SLIM J., BERGGREN R., GOODMAN R., BALL L., KHALILI M., E DIETERICH D. T. Daily Versus Thrice-Weekly Interferon-alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Persons: A Multicenter Randomized Controlled Trial. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 35, n. 5, p. 464-472, 1 abr. 2004.

SULKOWSKI M. S., MAST E. E., SEEFF L. B.E THOMAS D. L. Hepatitis C Virus Infection as an Opportunistic Disease in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, p. 77-84, 2000.

TORRIANI FJ, RODRÍGUEZ TORRES M., ROCKSTROH J, *et al.* (APRICOT Study Group). Peginterferon-alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. **N Engl J Med**, v. 351, n. 5, p. 438-450, 29 jul. 2004.

VELDT B. J., BROUWER J. T., ADLER M., *et al.* Retreatment of hepatitis C non-responsive to Interferon. A placebo controlled randomized trial of Ribavirin monotherapy versus combination therapy with Ribavirin and Interferon in 121 patients in the Benelux, **BMC Gastroenterology**, v. 3, n. 24, p. 1-9, 29 ago. 2003.

VOGLER, I.H.; NISHIYA, A.; MORIMOTO, H.K. Serological, epidemiological and molecular aspects of hepatitis C virus infection in a population from Londrina, PR, Brazil, 2001-2002. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 46, n. 6, p. 303-308, 2004.

WHO, 2000. - WHO Fact Sheet 164, 2000. Disponível em: <http://www.who.int/inf-fs/en/fact164.html>. Acesso em: 30 abr. 2007.

WHO, 2000. Hepatitis C-global prevalence (update). **Wkly Epidemiol Rec**. v. 75, n. 3, p. 18-9, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002. **Hepatitis C**. p. 1-69. Disponível em: WHO/CDS/CSR/LYO/2003. Hepatitis C. Acesso em: 27 mar. 2007.

ANEXOS

INTERFERON E PEGINTERFERON

O interferon-alfa recombinante consiste de 165 aminoácidos com lisina na posição 23 e histidina na posição 34. É extensivamente utilizado como agente antiviral e antineoplásico. A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com interferon-alfa-2a forma um interferon-alfa-2a peguilado. O interferon-alfa-2a é produzido através de um processo biossintético usando tecnologia de DNA recombinante, sendo o produto de um gene de interferon de leucócito humano clonado inserido e expresso em *E. coli*. A estrutura da molécula do PEG afeta diretamente a farmacologia clínica do peginterferon-alfa-2a. Especificamente, o tamanho e ramificação da molécula de PEG de 40 kDa definem as características de absorção, distribuição e eliminação do peginterferon-alfa-2a.

Mecanismo de ação

Os interferons efetuam sua ligação aos receptores específicos sobre a superfície da célula, iniciando um caminho complexo de sinalização intracelular e rápida ativação da transcrição do gene. Os genes estimulados pelo interferon modulam muitos efeitos biológicos, incluindo a inibição da replicação viral em células infectadas, inibição da proliferação celular e imunomodulação. O peginterferon-alfa-2a apresenta as atividades antivirais *in vitro* e antiproliferativas do interferon-alfa-2a.

Os níveis de HCV RNA diminuem de maneira bifásica em pacientes com hepatite C respondedores que receberam peginterferon-alfa-2a. A primeira fase de declínio ocorre dentro de 24 a 36 horas após a primeira dose de peginterferon-alfa-2a e a segunda fase de declínio ocorre além das 4 a 16 semanas seguintes em pacientes que atingem resposta sustentada ao medicamento. Peginterferon-alfa-2a na dose de 180 mcg por semana aumenta a eliminação

viral e melhora as respostas virológicas finais ao tratamento, comparado ao tratamento com os interferons alfa padrão.

A magnitude e duração da atividade da 2', 5'-OAS induzida por peginterferon-alfa-2a) foi reduzida em indivíduos com idade acima de 62 anos de idade e em indivíduos com insuficiência renal significativa, depuração de creatinina de 20 a 40 mL/min. A relevância clínica desses achados com marcadores farmacodinâmicos de peginterferon-alfa-2a não é conhecida.

Farmacocinética

A farmacocinética do peginterferon-alfa-2a) foi estudada em voluntários saudáveis e em pacientes infectados com o vírus da hepatite C. Após a injeção subcutânea única de 180 mcg de peginterferon-alfa-2a em indivíduos saudáveis, as concentrações séricas de peginterferon-alfa-2a eram mensuráveis dentro de 3 a 6 horas. Dentro de 24 a 48 horas, é alcançado 80% do pico da concentração sérica. A absorção de peginterferon-alfa-2a é contínua, com pico de concentração sérica de alcançada entre 72 e 96 horas após a dosagem. A biodisponibilidade absoluta de é de 84%, sendo semelhante àquela observada com interferon-alfa-2a .

Distribuição

O peginterferon-alfa-2a é encontrado predominantemente no fluxo sanguíneo e no fluido extracelular. O volume de distribuição em estado de equilíbrio dinâmico é de 6 a 14 litros em humanos, após a administração intravenosa.

Metabolismo

O metabolismo é a principal via de eliminação do peginterferon-alfa-2a intacto. O perfil metabólico não está totalmente caracterizado; mas os estudos em ratos indicam que os rins são o principal órgão de excreção de material radiomarcado ou de produtos metabólicos de peginterferon-alfa-2a.

Eliminação

A depuração sistêmica de peginterferon-alfa-2a em humanos é de aproximadamente 100 mL/h, que é 100 vezes menor do que aquela observada com interferon-alfa-2a nativo. A meia-vida terminal após a administração subcutânea é maior (aproximadamente 80 horas, variando de 50 a 130 horas na maioria dos pacientes). A meia-vida terminal determinada após a administração subcutânea pode não refletir a fase de eliminação do composto, mas pode estar refletindo a absorção contínua de peginterferon-alfa-2a. Aumentos proporcionais à dose na exposição ao peginterferon-alfa-2a foram observados em indivíduos saudáveis e em pacientes com hepatite crônica C após a administração uma vez por semana.

Em pacientes com hepatite crônica C, as concentrações séricas de peginterferon-alfa-2a no estado de equilíbrio aumentaram de 2 a 3 vezes, comparadas aos valores de dose única. Uma vez atingido o estado de equilíbrio, não há acumulação do peginterferon-alfa-2a. A relação pico/vale após 48 semanas de tratamento é de aproximadamente 1,5 a 2,0. As concentrações séricas de peginterferon-alfa-2a apresentam-se mantidas durante 1 semana inteira (168 horas).

Sexo

A farmacocinética de peginterferon-alfa-2a foi comparável entre indivíduos saudáveis dos sexos masculino e feminino.

Idosos

Em indivíduos com idade acima de 62 anos, a absorção de peginterferon-alfa-2a após a injeção subcutânea única de 180 mcg foi retardada, mas ainda sustentada, em comparação com indivíduos jovens saudáveis ($T_{máx}$ de 115 horas *versus* 82 horas, maiores de 62 anos *versus* jovens, respectivamente). A AUC (área abaixo da curva) apresentou aumento modesto (1663 *versus* 1295 ng.h/mL), mas as concentrações de pico (9,1 *versus* 10,3 ng/mL) foram semelhantes nas duas faixas etárias. Com base na exposição à droga, na resposta farmacodinâmica e na tolerabilidade, não é necessária modificação de dose nos pacientes geriátricos.

Pacientes não-cirróticos e cirróticos

A farmacocinética do peginterferon-alfa-2a foi semelhante entre todos os indivíduos saudáveis e pacientes com hepatite C. Exposição e perfis farmacocinéticos comparáveis foram observados em pacientes com cirrose e doença hepática compensada comparados com pacientes sem cirrose.

Indicações

Pegasys (Peginterferon-alfa-2a) é indicado para o tratamento de hepatite crônica C em:

- pacientes não-cirróticos;
- pacientes cirróticos com doença hepática compensada.

A segurança e eficácia do tratamento com peginterferon-alfa-2a não foi estabelecida em pacientes com doença hepática descompensada. Em pacientes que desenvolvem evidência de descompensação hepática durante o tratamento, deve ser descontinuado o tratamento com

peginterferon-alfa-2a. De forma semelhante a outros interferons alfa, foram observados aumentos da ALT acima dos valores basais em pacientes tratados com peginterferon-alfa-2a, incluindo pacientes com resposta virológica. Quando o aumento dos níveis da ALT é progressivo, a despeito da redução de dose, ou quando está acompanhado de aumento da bilirrubina, a terapia deve ser descontinuada.

Sistema hematopoiético: recomenda-se realizar exame hematológico completo antes de iniciar o tratamento com peginterferon-alfa-2a e monitorar o paciente rotineiramente durante o tratamento. De forma semelhante a outros interferons, devem ser adotadas precauções ao administrar peginterferon-alfa-2a em combinação com outros agentes potencialmente mielossupressores. O peginterferon-alfa-2a deve ser usado com precaução em pacientes que apresentem na avaliação basal valores de contagens de neutrófilos < 1500 células/mm³, contagem de plaquetas < 90.000 células/mm³ ou diminuição de hemoglobina < 12 g/dL.

Sistema endócrino: assim como com outros interferons, peginterferon-alfa-2a pode causar ou agravar o hipotireoidismo e o hipertireoidismo. A descontinuação do tratamento deve ser considerada em pacientes cujas anormalidades tiroidianas não podem ser adequadamente tratadas. Hiperglicemia, hipoglicemia e *diabetes melitus* foram observados em pacientes tratados com interferon-alfa. Os pacientes nessas condições que não puderem ser controlados efetivamente com medicamentos não devem iniciar o tratamento com peginterferon-alfa-2a.

Testes laboratoriais

Antes de iniciar a terapia do peginterferon-alfa-2a, recomenda-se realizar testes laboratoriais hematológicos e bioquímicos padrão para todos os pacientes. Após o início da terapia, devem ser realizados testes hematológicos a cada 2 semanas e os testes bioquímicos devem ser

realizados a cada 4 semanas. Testes adicionais devem ser realizados periodicamente durante a terapia. Os critérios de inclusão usados para os estudos clínicos de peginterferon-alfa-2a podem ser considerados como diretriz para valores aceitáveis na avaliação basal, para início de tratamento:

- Contagem de plaquetas ≥ 90.000 células/mm³ (75.000 células/mm³ em pacientes com cirrose ou transição para cirrose);
- Contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1500 células/mm³;
- Concentração de creatinina sérica $< 1,5$ x limite superior da normalidade;
- TSH e T4 dentro dos limites normais ou função da tiróide adequadamente controlada.

Testes de função tiroidiana

A ocorrência de alterações da função da tiróide ou agravamento de distúrbios preexistentes da tiróide foram relatados com o uso de interferons alfa, inclusive o peginterferon-alfa-2a. A descontinuação da terapia deve ser considerada em pacientes cujas alterações da tiróide não podem ser tratadas adequadamente.

Triglicérides

De forma similar ao constatado com outros interferons alfa, alguns pacientes apresentaram elevações significativas de triglicérides séricos durante a terapia com peginterferon-alfa-2a. Intervenções na dieta ou terapêuticas, baseadas nos valores em jejum, devem preceder o ajuste de dose. As elevações de triglicérides séricos foram prontamente revertidas após a interrupção do tratamento.

RIBAVIRINA

A ribavirina pode ser mais bem descrita como sendo virustático, significando que sua presença evita a formação de novas partículas virais. A inibição da replicação viral permite que uma resposta imunológica do hospedeiro se desenvolva naturalmente, para o combate da infecção viral.

A ribavirina é rapidamente absorvida, amplamente distribuída nos tecidos, metabolizada em grande parte e excretada principalmente pela urina. A ribavirina é rapidamente absorvida através da administração oral, com a concentração do pico plasmático da droga ocorrendo dentro de 1-2 horas após administração e excretada principalmente na urina. Em adultos saudáveis com função renal normal, aproximadamente 53% da dose oral única é excretada na urina dentro de 72-80 horas, e 33% são excretados dentro das primeiras 24 horas; 15% da dose oral única são excretados nas fezes dentro de 72 horas.

A ribavirina tem sido amplamente estudada em animais que desenvolvem importantes infecções virais, semelhantes às do homem. Os tipos de infecções virais mais estudadas foram: doenças respiratórias, herpes e hepatites. Ensaios clínicos no homem com ribavirina têm demonstrado sua eficácia e segurança no controle de infecções virais comuns. Em homens, ratos, e macacos rhesus, a acumulação de ribavirina e/ou seus metabólitos tem sido notada nas hemácias. Foi observado um platô de hemácias em homens dentro de 4 dias, que decresce gradualmente com uma aparente meia-vida de 40 dias (a meia-vida dos eritrócitos).

Indicações: todas as formas de hepatites a vírus.

Contra-indicações e precauções:

O uso da droga em mulheres na idade fértil deve ser decidido pensando-se no possível risco de dano para o feto contra o potencial benefício para a gestante. Não deve ser usado durante a gravidez e lactação. Tanto a Ribavirina e Zidovudina inibiram a atividade de outros antivirais.

Reações adversas:

A administração de ribavirina por período prolongado e em altas doses requer o monitoramento hematológico periódico. As reduções nos valores hematológicos são reversíveis. Se a redução desses valores superar os limites mínimos, a administração da droga deve ser suspensa. Elevações transitórias do total da bilirrubina sérica, SGOT e SGPT têm sido reportadas, mas não foi possível estabelecer se a causa tem relação com a administração do medicamento. Ocasionalmente podem ocorrer dor de cabeça, sonolência e cãibra.

Posologia:

Adultos: A dose média diária, dividida em duas doses varia de 400 mg a 1000mg. A dose diária deverá ser administrada por um mínimo de 10 dias ou a critério médico, por períodos prolongados, dependendo do caso.

Quadros relativos ao gerenciamento do tratamento da hepatite C crônica conforme Portaria nº 863, de 12/11/2002 (Procedimentos) e Portaria nº 34, de 28/09/2007

| SITUAÇÕES ESPECIAIS (paciente co- infectado HCV/HIV) | | | |
|---|---|----------------|-------------|
| EXAME | TEMPO/INTERVALO | Valor unitário | Valor Total |
| CD4+ | 1X | 15,00 | |
| HIV- Quantificacao de acido nucleico - carga viral | 1X | 18,00 | |
| CRITÉRIO GERAIS DE INCLUSÃO | | | |
| HCV Deteccao por tecn biomol acido ribonucleico (quali) | (<i>polymerase chain reaction</i>) teste qualitativo 1X | 96,00 | |
| Transaminase oxalacetica(aspartato amino transferase) | 3X | 2,01 | |
| Transaminase piruvica (alanina amino transferase) | 3X | 2,01 | |
| Biópsia hepática | (Biópsia hepática dos últimos 02 (dois) anos) 1X | 56,92 | |
| Hemograma completo (c/contagem de plaquetas) | 1X | 4,11 | |
| EXAMES DE AVALIAÇÃO INICIAL | | | |
| Exame | Tempo/Intervalo | Valor unitário | Valor Total |
| Consulta Médica | 1X – inclusão; 1X avaliação inicial; 1X resultados e prescrição | 10,00 | |
| Ácido úrico | 1X | 1,85 | |
| Albumina | 1X | 8,12 | |
| Transaminase oxalacetica(aspartato amino transferase) | 1X | 2,01 | |
| Anti-HIV | (ELISA)1X | 10,00 | |
| | IMUNOFLUORESCENCIA PARA HIV (IFI) | 10,00 | |
| | (WESTERN BLOT) 1X | 85,00 | |
| Transaminase piruvica (alanina amino transferase) | 1X | 2,01 | |
| Beta-HCG; | Para mulheres em idade fértil que usarão ribavirina 1X (Estimar a proporção de mulheres na população?) | 6,83 | |

| | | | |
|--|---|--------|--|
| Biópsia hepática | (Biópsia hepática dos últimos 02 (dois) anos) 1X (REALIZADA NOS GERAIS) | | |
| Bilirrubinas | 1X | 2,01 | |
| Creatinina | 1X | 1,85 | |
| Detecção por Tecnologia Biomolecular de Ácido Ribonucléico | Pacientes com genótipo tipo 1 e que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguiladoalfa associado à ribavirina (teste quantitativo) | 168,48 | |
| Genotipagem do HCV – Biologia Molecular. | 1X | 298,48 | |
| Glicemia | 1X | 0,63 | |
| HBsAg | 1X | 18,55 | |
| Hemograma completo c/contagem de plaquetas | 1X | 4,11 | |
| Tempo de Protrombina | 1X | 2,73 | |
| TSH | 1X | 7,79 | |

| Critérios de Inclusão para Tratamento com Interferon-alfa Peguilado | | | |
|--|--|----------------|--------------------------|
| Detecção por Tecnologia Biomolecular de Ácido Ribonucléico | Pacientes com genótipo tipo 1 e que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguiladoalfa associado à ribavirina ou pacientes que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguilado-alfa monoterapia, já tendo preenchido todos outros critérios de inclusão e não apresentem critérios de exclusão, deverão realizar o exame HCV - Detecção por Tecnologia Biomolecular de Ácido Ribonucléico antes do início do tratamento (teste quantitativo) REALIZADA | | |
| Biópsia hepática | (Biópsia hepática dos últimos 02 (dois) anos) 1X (REALIZADA NOS GERAIS) | | |
| Genotipagem do HCV – Biologia Molecular. | 1X REALIZADA | | |
| Hemograma completo c/contagem de plaquetas | 1X (REALIZADA NOS GERAIS) | | |
| EXAMES DE MONITORIZAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO | | | |
| Exame | Tempo/Intervalo | Valor unitário | Valor Total |
| Consulta Médica | 7X interf.; 13X pegin | 10,00 | |
| ALT transaminase glutâmico pirúvica (TGP) | a cada 15 (quinze) dias no primeiro mês, sendo que após esse período, os exames devem ser realizados mensalmente; (interf. 24 sem e peginterf. 48 semanas) | 2,01 | 7X interf. 13X pegin. |
| transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) AST | a cada 15 (quinze) dias no primeiro mês, sendo que após esse período, os exames devem ser realizados mensalmente; | 2,01 | 7X interf. 13X pegin. |
| Beta-HCG | para mulheres em idade fértil em uso de ribavirina: beta-HCG a cada 03 (três) meses Para mulheres em idade fértil em uso de ribavirina, a cada três meses | 6,83 | 2X interf. 4X pegin. |
| Creatinina | 1X | 1,85 | |
| Detecção por Tecnologia Biomolecular de Ácido Ribonucléico | Pacientes com genótipo tipo 1 e que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguiladoalfa associado à ribavirina (teste quantitativo) | 168,48 | |
| Genotipagem do HCV – Biologia Molecular. | 1X | 298,48 | |
| Glicemia | 1X | 0,63 | |
| HBsAg | 1X | 18,55 | |
| Hemograma completo c/contagem de plaquetas | 1X | 4,11 | |
| Tempo de Protrombina | 1X | 2,73 | |
| TSH | 1X | 7,79 | |

Fonte: SIGTAP/SUS – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS – VERSÃO 3.0.3.1 (Valores). Portaria nº 863, de 12/11/2002 (Procedimentos); Portaria nº 34, de 28/09/2007.

| MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA | | | |
|--|---|--------|--|
| Interferon não-peguilado associado a ribavirina com genótipo tipo 1 | | | |
| HCV detecção por técnica biomolecular de ácido ribonucleico (quali) | (Não-responsivos 1X) / (responsivos 3X) | 96,00 | |
| Interferon não-peguilado associado a ribavirina com genótipo tipo 2 e 3 | | | |
| HCV detecção por técnica biomolecular de ácido ribonucleico (quali) | (Não-responsivos 1X) / (responsivos 2X) | 96,00 | |
| Interferon peguilado associado à ribavirina com genótipo 1 ou interferon peguilado em monoterapia | | | |
| HCV - detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucleico (teste quantitativo) | (Não-responsivos 1X) / (responsivos 3X) | 168,48 | |
| Consulta Médica | | 10,00 | |

| 1º TRATAMENTO | | | |
|------------------------------|--|-------------|--|
| MEDICAMENTO | POSOLOGIA | | |
| | (Considerando paciente padrão c/70 kg) | | |
| Interferon-alfa | 3 UM | 3X p/semana | 24 semanas (G2 e 3) 48 semanas (G1 responsivo) e 24 semanas (G1 não-responsivo) |
| ribavirina | 1000 mg | diariamente | |
| interferon peguilado alfa 2a | 180mcg | | 48 semanas (G1 responsivo) 12 semanas (G1 não-responsivo) |
| interferon peguilado alfa 2b | (ampola 80 mcg em 0,5ml – volume da ampola 7 ml) | | 48 semanas (G1 responsivo) 12 semanas (G1 não-responsivo) |

Fonte: Portaria nº 863, de 12/11/2002; Portaria nº 34, de 28/09/2007.

| RETRATAMENTO | | |
|------------------------------|---|-------------|
| MEDICAMENTO | POSOLOGIA (Considerando paciente padrão c/70 kg) | |
| ribavirina | 1000 mg | diariamente |
| interferon peguilado alfa 2a | 180mcg | 48 semanas |
| interferon peguilado alfa 2b | (ampola 80 mcg em 0,5ml – volume da ampola 7 ml) | |

Fonte: Portaria nº 863, de 12/11/2002 (Procedimentos); Portaria nº 34, de 28/09/2007.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)