

## HEPATITE C: ATUALIZAÇÃO 2006

MINCIS, M. <sup>(1)</sup>; MINCIS, R. <sup>(2)</sup>; DINATO, M. C. <sup>(3)</sup>

Centro Universitário Lusíada (UNILUS) <sup>(1, 2, 3)</sup>

Rua Armando Salles de Oliveira, 150 – 11050-071 – Santos – SP – Brasil

Fone (13) 3235-1311; Fax (13) 3221-4488

maurodinato@yahoo.com.br <sup>(3)</sup>

### Resumo

Os conhecimentos adquiridos nos últimos anos possibilitaram grandes progressos no diagnóstico da hepatite C. Os avanços com relação ao tratamento, embora importantes, não foram suficientes, havendo necessidade de medicamentos ainda mais eficazes com menos efeitos colaterais. Problema relevante é a falta de uma vacina contra essa doença.

**Palavras-chave:** Hepatite. Cirrose. Hepatocarcinoma.

### 1 INTRODUÇÃO

A hepatite C (HC) é um importante problema de saúde pública. Cerca de 175 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas [1], número muito maior que o de infectados pelo HIV. A prevalência é de 3%, com variações de 0,1% a 5%, conforme a região considerada. Embora não existam números exatos quanto à prevalência no Brasil, estima-se que 1,5% a 2% da população possuam anticorpos para VHC. A HC é responsável por 20% das hepatites agudas, 70% das hepatites crônicas, 40% das cirroses em fase terminal e 60% dos hepatocarcinomas. Conhece-se atualmente a organização genômica do VHC. O genoma viral consiste em uma fita simples de polaridade positiva de 9.000 nucleotídeos. Os principais genótipos do VHC são: 1 a, 1 b, e 1 c; 2 a, 2 b e 2 c; 3 a e 3 b; 4,5, e 6 a. .

A transmissão ocorre principalmente por via parenteral (especialmente após transfusão de sangue e derivados). Ocorre com alguma frequência em usuários de drogas ilícitas, intravenosas ou por inalação. A transmissão materno-fetal ou vertical não é frequente. A via sexual não é causa significativa, desde que não associada à promiscuidade e doenças sexualmente transmissíveis que atuam como facilitadores. O HIV aumenta a possibilidade de transmissão do VHC por via sexual. Em aproximadamente 30% dos casos de HVC a origem não é conhecida.

#### 1.1 HISTÓRIA NATURAL

A HC aguda é, em geral, anictérica e oligossintomática, não sendo diagnosticada na maioria dos casos. Cerca de 15% a 20% dos indivíduos que adquirem a infecção aguda se recuperam espontaneamente, enquanto 80% a 85% serão portadores crônicos do VHC.

Destes, a maioria cursa com inflamação hepática leve ou moderada e fibrose mínima, enquanto 20% a 40% desenvolvem doença hepática potencialmente grave e suas complicações após

muitos anos de infecção. Há um grande espectro de evolução dessas lesões.

Aproximadamente um terço dos pacientes é “progressor rápido” e desenvolve cirrose 20 anos após a infecção. Outro terço constitui os “progressores intermediários”, que desenvolvem cirrose entre 20 e 50 anos de infecção.

Os restantes chamados de “progressores lentos” ou “não-progressores” evoluem para cirrose somente 50 anos após a infecção pelo vírus VHC.

Entre os pacientes com cirrose o hepatocarcinoma se desenvolve em cerca de 1% a 4% ao ano. Embora controverso, diversos fatores virais e do hospedeiro são responsáveis pela evolução para cronicidade e para doença hepática terminal. Entre os fatores virais o tipo de genótipo e a carga viral do VHC poderiam, eventualmente, influir na evolução.

Co-fatores importantes são o álcool, o vírus da hepatite B e o HIV. Quanto ao fator hospedeiro os indivíduos do sexo masculino que adquirem a infecção após os 40 anos evoluem mais rapidamente para lesões hepáticas graves.

Verificou-se associação entre os alelos do MHC (moléculas do complexo maior de histocompatibilidades) de classe II e os padrões evolutivos da hepatite crônica.

#### 1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na hepatite aguda os pacientes são assintomáticos ou apresentam a forma leve da doença e são anictéricos. A maioria dos pacientes com doença crônica é também assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos, até que apareçam as complicações da cirrose. Os principais sintomas são fadiga, anorexia, náuseas, desconforto abdominal, pruridos e perda de peso. Alguns pacientes apresentam manifestações extra-hepáticas que incluem as hematológicas (crioglobulinemia essencial mista), dermatológicas (porfíria cutânea tarda e liquen plano) e renais (glomerulonefrite membranosa proliferativa).

## 2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os testes diagnósticos da infecção compreendem duas categorias: os exames sorológicos que detectam a presença de anticorpos contra o VHC e os testes moleculares de detecção de partículas virais. O teste sorológico para detecção de anticorpos anti-HVC é o imunoenzimático (ELISA), sendo o de terceira geração o mais sensível e específico.

O ELISA III tem sensibilidade de 99% em indivíduos imunocompetentes e especificidade de 99%. Resultados falso-negativos podem ocorrer em renais crônicos em hemodiálise, em pacientes com imunodeficiência e na infecção viral precoce. E falso positivos em doença auto-imune. O ensaio imunoblot recombinante (RIBA) apresenta três gerações sendo o RIBA III o de maior sensibilidade. É um exame complementar para confirmar ELISA positivo. Seu emprego tem diminuído muito com o emprego dos testes virológicos moleculares. A detecção do RNA do VHC pela reação em cadeia de polimerase (RNA VHC por PCR) consiste na ampliação de parte do genoma viral, apresenta limite inferior de detecção abaixo de 100 cópias virais/ml e tem sido a técnica utilizada para confirmar infecção e avaliar a resposta terapêutica.

Do ponto de vista prático o primeiro exame a ser realizado é o anti-HVC (anticorpos contra o vírus da hepatite C) pelo método de ELISA II ou III. A confirmação deve ser feita pela determinação qualitativa do RNA DO VHC (vírus da hepatite C). Nos pacientes com ANTI-HVC positivo e RNA negativo, com fatores de risco (usuários de drogas ilícitas injetáveis, indivíduos transfundidos antes de 1993, profissionais da saúde com exposição ocupacional documentada., parceiros sexuais de portadores do VHC, pacientes em hemodiálise, neonatos de mães portadoras do VHC, pacientes com HIV e pacientes com alterações das aminotransferases) é recomendada a realização do RNA do VHC após 6 meses para comprovar a ausência de viremia. Em pacientes imunodeprimidos o RNA deve ser solicitado independentemente do resultado do anti-HVC. A genotipagem é importante para avaliar a orientação terapêutica. A quantificação da carga viral tem importância na avaliação dos fatores preditivos da resposta terapêutica, mas não é indicativa de progressão da doença.

## 3 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

É fundamental para a confirmação da existência de hepatite crônica, o estadiamento da doença e a decisão terapêutica. A biópsia hepática é considerada o padrão – ouro para a determinação da atividade da HC crônica e está indicada para os pacientes com marcadores positivos, independente das elevações de ALT (elevações consideradas até recentemente, necessárias para a indicação de biópsia) [2]. Deve ser realizada em ambiente hospitalar, com um período mínimo de observação de 6 horas. As hepatites crônicas são atualmente classificadas segundo o grau de inflamação e do estágio de fibrose.

## 4 TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são: 1. Erradicar o vírus 2. Interromper o processo inflamatório e fibrótico 3. Prevenir o desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma. Com relação a hepatite aguda a tendência atual é iniciar o tratamento com interferon (INF) convencional somente 1ª semana após o início dos sintomas, quando a doença é sintomática e não há clareamento viral. Na infecção aguda assintomática há dúvidas sobre o tempo ideal para o início do tratamento.

O esquema atual utiliza monoterapia com INF convencional em dose diária de 5 a 6 MUI nas primeiras 4 semanas, seguido de 5 a 6 MUI três vezes por semana até completar 24 semanas. Quando ao tratamento da hepatite crônica, segundo o Consenso Internacional realizado em 2002, nos Estados Unidos todos os pacientes com infecção são potenciais candidatos ao tratamento antiviral [3]. Entretanto os riscos e os benefícios do tratamento devem ser avaliados individualmente.

O tratamento deve ser recomendado aos pacientes que apresentam à biópsia risco de desenvolver cirrose. Desse modo o tratamento está indicado quando há fibrose porta ou em ponte ou pelo menos inflamação moderada e necrose com RNAVHC no soro. Embora o tratamento possa ser indicado para os pacientes com elevações de ALT e alterações inflamatórias mínimas ou leves, o risco de progressão da doença nesse grupo é pequeno e portanto pode-se optar pelo seguimento clínico e exames bioquímicos e biópsia a cada 3 ou 5 anos.

Quanto à cirrose compensada, embora apresentem menor possibilidade de resposta virológica sustentada (RVS), o tratamento deve ser indicado pois pode diminuir o risco de descompensação e hepatocarcinoma. Segundo Consenso Nacional recentemente realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia devem ser tratados os pacientes que apresentam na histologia atividade necroinflamatória moderada ou grave e expansão fibrosa portal, bem como aqueles que apresentam estadiamento igual ou superior a F2 (pelas classificações de SBH) SBH ou METAVIR independente do grande atividade.

Devem ser tratados também aqueles que apresentam manifestações extra-hepáticas independentemente do resultado da biópsia [4].

### 4.1 CONTRA-INDICAÇÕES

Embora a decisão quanto ao tratamento deva ser individualizada, algumas contra-indicações foram estabelecidas. O tratamento está contra-indicado: na cirrose descompensada, em usuários de drogas e alcoolistas. Sabe-se que há interação patogênica entre álcool e vírus C e também porque interferon está contra-indicado em alcoolistas [5,6]. Está também contra-indicado em pacientes com mais de 70 anos, em portadores de co-morbilidade clínicas ou condições neuropsiquiátricas.

#### 4.2 ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

- a) Interferon alfa na dose de 3 milhões de unidades internacionais (UI) por via subcutânea tres vezes por semana, associado à ribavirina via oral na dose de 1.000 mg/dia para pacientes com menos de 75 kg e 1.250mg para os com peso corporal igual ou superior a 75 kg, para os portadores de genótipos tipos 2 ou 3. A duração do tratamento deve ser de 24 semanas;
- b) Interferon peguilado alfa-2 a, na dose única semanal de 180 microgramas, por via subcutânea, ou interferon peguilado alfa- 2 b, na dose única semanal de 1,5 micrograma/Kg de peso corporal, associado à ribavirina na dose variável entre 1.000 a 1.250 mg/dia para pacientes com genótipo 1. Ao fim da 12ª semana deve-se determinar a carga viral do RNAVHC (quantitativo). Se não houver redução inferior a 2 log deve-se, em princípio, interromper o tratamento. Se ocorrer essa redução o tratamento deve continuar até completar 48 semanas. Alguns autores recomendam segunda determinação do RNAVHC (desde que tenha havido redução de 2 ou mais log no exame realizado após 3 meses de tratamento) 6 meses depois do início do tratamento. Se positivo interromper o tratamento. Se negativo completá-lo [7].

Há estudos em não-respondedores ao tratamento com interferon e ribavirina em que se verificou resposta RVS em 15% a 20% , quando retratados com interferon peguilado e ribavirina. Devem ser considerados candidatos a retratamento os pacientes com fibrose avançada ou cirrose compensada (especialmente os portadores de genótipos 2 ou 3).

#### 4.3 EFEITOS ADVERSOS GRAVES QUE MAIS FREQUENTEMENTE OBRIGAM A REDUÇÃO OU SUSPENSÃO DAS DOSES DOS MEDICAMENTOS

Contagem de neutrófilos < 750 células/mm<sup>3</sup>, hemoglobina abaixo de 10g/dl, plaquetopenia menor que 50.00/mm<sup>3</sup> e depressão grave. Pode-se indicar redução de IFN na leucopenia e plaquetopenia e/ou ribavirina na anemia. Alguns autores preconizam o uso de fatores de maturação de leucócitos (filgrastina) e estímulo a eritropoese (eritropoetina), com o objetivo de evitar a suspensão do tratamento. Deve-se reduzir ou interromper as doses de IFN-PEG-IFN quando os níveis de plaquetas forem, respectivamente inferiores a 50.000 e 25.000/mm<sup>3</sup>.

#### 5 TRANSPLANTE HEPÁTICO

A cirrose hepática descompensada pelo vírus C é uma das principais indicações de transplante hepático, mesmo sabendo-se que apresenta altas taxas de recidivas (do vírus C) após o transplante. Em estudo randomizado verificou-se que a sobrevida de

pacientes com hepatopatias crônicas pelo vírus C transplantados não é menor que a de pacientes com hepatopatias de outras etiologias [8]. São as seguintes as indicações para transplante de fígado: 1. Cirrose hepática Child-Pough A que apresentaram dois ou mais episódios de hemorragia digestiva alta; manifestações clínicas da síndrome hepatopulmonar; e/ou encefalopatia portossistêmica 2. Pacientes Child-Pough (score ≥ 7) 3. Carcinoma hepatocelular localizado exclusivamente no fígado com nódulo único de até 5 cm ou no máximo três nódulos de até 3 cm. Receptores de HVC + podem receber doadores HVC +.

#### 6 CONCLUSÃO

As considerações feitas permitem concluir que houve grandes avanços no estudo da hepatite C, especialmente quanto ao diagnóstico e orientação terapêutica. Entretanto, há vários problemas sobre os quais comentaremos.

- a) Hepatite C sem anti-HVC e RNA no soro[9]. Autores estudaram 100 pacientes que apresentaram Anti-HVC e RNAVHC negativos no soro com alterações em testes de função hepática. Após excluir todas as causas de doenças hepáticas realizaram biópsia hepática e verificaram a presença de RNAVHC em 57 pacientes. Entre esses pacientes com RNA intrahepático havia 40 (70%) com RNAVHC em células mononucleares do sangue periférico.
- b) Terapêutica efetiva somente em, aproximadamente, 55% em população de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C [10]. A causa da falha na obtenção de RVS é multifatorial e está relacionada ao esquema terapêutico utilizado, a fatores pertencentes ao hospedeiro, às características da doença e a fator viral [11].
- c) Abandono do tratamento por intolerância aos medicamentos, ocorrência não incomum.
- d) Efeitos colaterais do interferon e da ribavirina, por vezes muito intensos, exigindo cuidados especiais durante todo o tratamento.
- e) Não existência de vacina.
- f) Relações sexuais sem preservativos em monogâmicos ? Alguns autores mencionam não ser necessário esse cuidado quando um dos parceiros é portador do VHC.
- g) Transmissão da hepatite C em qualquer fase da gestação, no parto e aleitamento (especialmente quando houver rachaduras nas mamas).
- h) Consumo significativo de álcool em 70% dos infectados com VHC, havendo infecção por esse vírus em 30% dos etilistas com hepatopatia alcoólica [12].
- i) Qual o papel, o significado das manifestações extra-hepáticas ?

- j) O tratamento da HVC em pacientes infectados com HIV não é eficaz, embora quando se utiliza peginterferon alfa-2 e ribavirina os resultados sejam melhores [13].
- k) Em 28% - 40% dos pacientes há acentuada depressão e quadro obsessivo - compulsivo [14]. A hepatite C é uma nova doença neuropsiquiátrica ? [15].
- l) Tratamento difícil em não-respondedores, embora o uso de peginterferon e ribavirina em pacientes que foram anteriormente tratados com interferon e ribavirina proporcione resultados melhores.
- m) A hepatite C recidiva após transplante. Espera-se que o futuro traga soluções para esses e outros problemas relacionados com a hepatite C. E que novos medicamentos atualmente em estudo [16] proporcionem melhores resultados, com reduzido número de efeitos colaterais.

## 7 REFERÊNCIAS

- [1]. SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. Hepatite pelo vírus C. In: SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. Editores. Doenças do Fígado e do Sistema Biliar 11ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. p. 263-275, 2002.
- [2]. FERREIRA FILHO, RP. Effective Management of Chronic Viral Hepatitis: A Brighter Future for Your Patients. In: Biennial Scientific Meeting of the International Association for the Study of the Liver (IASL). Meeting of the Latin American Association for the study of the Liver (ALEH). Salvador, Bahia, (16 a 20 de março), 2004.
- [3]. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. 36:S3-S20, 2002.
- [4]. CHEINQUER, H.; STRAUSS, E.; FERREIRA, A. et al. Consenso sobre condutas nas hepatites B e C. *Ged* 24: (Supl 1) S9-S16, 2005.
- [5]. MINCIS, M. Doença Hepática Alcoólica. In: MINCIS, M. Editor. *Gastroenterologia & Hepatologia*. 3ª edição. São Paulo: Lemos Editorial, p. 695-716, 2002.
- [6]. SZABO, G. Interações patogênicas entre Álcool e Hepatite C. *Current Gastroenterology reports Brasil*, 1:118-124, 2003.
- [7]. FRIED, MW. Viral Factors Affecting the Outcome of Therapy for Chronic Hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord* 4(suppl 1):S8-S13, 2004.
- [8]. SAMUEL, D.; BIZOLLON, T.; FERRAY, C.; ROCHE, B.; AHMED, SN.; LEMONIER, C. et al. Interferon alfa 2 b plus ribavirina in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology*, 124:642-50, 2003.
- [9]. CASTILLO, I.; PARDO, M.; BARTOLOMEU, J. ORTIZ - MOVILLA, N.; RODRIGUEZ - INIGO, E.; LUCAS, S. et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver - function tests is unknown. *J Infect Dis* 189:7-14, 2004.
- [10]. REDDY, KR. Current Status of HVC Therapy. *World Gastroenterology News* 9:16-17, 2004.

- [11]. PAWLITSKY, JM. Mechanism of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C. *Antiviral Res* 59:1-11, 2003.
- [12]. SCHIFF, ER. The alcoholic patient with HVC infection. *Am J Med* 107:95S-98S, 1999.
- [13]. TORRIANI, FJ.; RODRIGUES - TORRES, M.; ROCKSTROH, JK.; LISSEN, E.; GONZALES - GARCIA, J.; LAZZARIN, A. et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV - Infected Patients. *N Engl J Med* 351:438-450, 2004.
- [14]. FONTANA, RJ.; HUSSAIN, KB.; SCHWARTZ, SM. Emotional diseases in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol* 36:401-407, 2002.
- [15]. FORTON, DM.; TAYLOR - ROBINSON, SO.; THOMAS, HC. Reduced quality of life in hepatitis C - is it all in the head ? *J Hepatol* 36:435-438, 2002.
- [16]. PAWLITSKY, JM.; MC HUTCHISON, JG. Hepatitis C: development of new drugs and clinical trials: promises and pitfalls: summary of an AASLD hepatitis single topic conference, Chicago, IL, February 27 - March 1, 2003. *Hepatology* 39:554-567, 2004.
- [17]. FUNG, S.; LOK, A. Update on viral hepatitis 2004. *Current Opinion in Gastroenterology* 21 (3):300-307, 2005.
- [18]. MINCIS, M.; MINCIS, R. Hepatite C - *Rev. Bras. Med.* 62:63-66, 2005.

## HEPATITIS C: 2006 UPDATING

### Abstract

The Knowledge acquired in the last years has brought great progress to the diagnosis of hepatitis c.

The advances of the treatment although important have not been sufficient, for, there is a need of more efficacious medication with less side effects.

A relevant problem is the non-existence of a vaccine against this disease..

**Keywords:** Hepatitis. Cirrhosis. Hepatocellular Carcinoma.