

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO BIOMÉDICO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA DE CLÍNICA MÉDICA**

ALESSANDRA DE MEDEIROS MAGALHÃES

**HEPATITE C: EPIDEMIOLOGIA, ASPECTOS CLÍNICOS E
TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Vitória, janeiro de 2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO BIOMÉDICO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA DE CLÍNICA MÉDICA

ALESSANDRA DE MEDEIROS MAGALHÃES

**HEPATITE C: EPIDEMIOLOGIA, ASPECTOS CLÍNICOS E TRATAMENTO DE
PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Monografia apresentada ao Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do certificado de conclusão da residência em clínica médica.

Orientadora: Professora Tânia Reuter

Vitória, janeiro de 2009

ALESSANDRA DE MEDEIROS MAGALHÃES

**HEPATITE C: EPIDEMIOLOGIA, ASPECTOS CLÍNICOS E TRATAMENTO
DE PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA**

Monografia apresentada ao Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do certificado de conclusão da residência em clínica médica.

Aprovada em 15 de janeiro de 2009.

COMISSÃO EXAMINADORA

Professora Tânia Reuter

Orientadora

Professor Alípio Cesar Nascimento

Relator

Professor Paulo Peçanha

Relator

DEDICATÓRIA

Agradeço aos meus pais, por todo o carinho e compreensão durante minha ausência ao longo deste tempo, sempre torcendo por mim em todos os sentidos! Obrigada pela alegria sempre estampada em seus olhos, mesmo nos momentos mais difíceis! Sem vocês nada disso seria possível!

AGRADECIMENTOS

À professora Tânia Reuter, minha orientadora, pelo meu acolhimento sem restrições, por todas as discussões, pelas longas horas lendo e corrigindo meu trabalho, e por toda a compreensão que me foi dedicada! Obrigada por ser esse exemplo de médica, de professora, de pessoa e de amiga para todos que a rodeiam!

Ao professor Alípio César, muito mais que meu relator, meu grande amigo! Obrigada por ser essa pessoa alegre, sempre tão acolhedor, amigo, bem-humorado, sempre com uma palavra de conforto nas melhores horas! Obrigada pela ajuda para a conclusão desse trabalho!

Ao professor Paulo Peçanha, o primeiro dos mestres que conheci no HUCAM! Obrigada não só por aceitar ser meu relator e colaborar com esse trabalho, mas também por toda a ajuda durante a residência!

À Ingrid, por todo o tempo que passou ajudando na escolha do material para a elaboração deste trabalho, sempre solícita e disponível! Sua ajuda foi fundamental, sem sua colaboração eu não teria concluído meu trabalho! Obrigada por tudo!

Ao Sr. Eudes, também pela ajuda fundamental que me dedicou na separação do material e elaboração de tudo! É bom saber que podemos contar com pessoas tão amigas quanto as que me acolheram!

E a Deus, o grande criador de tudo, que guiou meus passos até aqui, e permitiu que eu concluísse mais essa etapa em minha vida! Por colocar em meu caminho pessoas tão maravilhosas quanto as que eu convivo, por iluminar minha vida e segurar minha mão em todos os momentos, para que eu procure sempre ser um instrumento de Sua vontade!

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE SIGLAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE GRÁFICOS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	12
RESUMO.....	13
SUMMARY.....	14
REVISÃO DA LITERATURA	
1.0 INTRODUÇÃO.....	15
2.0 EPIDEMIOLOGIA.....	15
2.1 Efeitos do HIV na história natural do VHC.....	20
2.2 Efeitos do VHC na história natural do HIV.....	20
3.0 DIAGNÓSTICO.....	21
4.0 TRATAMENTO.....	23
4.1 Normalização dos níveis de alanina aminotransferase.....	24
4.2 Definição e quantificação da fibrose hepática: quando e como?.....	24
4.3 Preditores de resposta à terapia anti-HCV de pacientes co-infectados.....	25
4.4 Que infecção deve ser tratada primeiro?.....	26
4.5 Contra indicações à terapia e considerações especiais.....	26
4.6 Regimes terapêuticos.....	27
4.7 Duração do tratamento utilizando a cinética viral.....	28
4.8 Monitorização dos pacientes.....	29
4.9 Re-tratamento de pacientes recidivantes ou com falência terapêutica.....	29
4.10 Tratamento da infecção aguda em pacientes HIV positivo.....	30
4.11 Pacientes co-infectados HIV/VHC/VHB.....	31
4.12 Interação entre anti-retrovirais e medicações anti-HCV.....	31

MANUSCRITO: EFEITOS DO TRATAMENTO DE HEPATITE C, EM PACIENTES CO-INFECTADOS HIV/VHC

1.0 Material e métodos.....	35
2.0 Resultados.....	36
3.0 Conclusões.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	42

LISTA DE SIGLAS

3TC	LAMIVUDINA
ABC	ABACAVIR
AIDS	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA
ALT	ALANINA AMINOTRANSFERASE
ARV	ANTIRETROVIRAL
AST	ASPARTATO AMINOTRANSFERASE
AZT	ZIDOVUDINA
CHC	CARCINOMA HEPATOCELULAR
CMV	CITOMEGALOVÍRUS
EA	EFEITOS ADVERSOS
EBV	EPSTEIN-BARR VÍRUS
ELISA	ENZIMA IMUNOENSAIO
HCV	VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)
HIV	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA
HUCAM	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES
IBGE	INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA
IP	INIBIDORES DE PROTEASE
ITRN	INIBIDORES DE TRANSCRIPTASE REVERSA NUCLEOSÍDEOS
ITRNN	INIBIDORES DE TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-NUCLEOSÍDEOS
LT CD4	LINFÓCITO T CD4
LT CD8	LINFÓCITO T CD8
PCR	REAÇÃO EM CADEIA DE POLIMERASE
PEG-INF	INTERFERON PEGUILADO
NAT	TESTES DE ÁCIDOS NUCLEICOS
NA	NÃO SE APLICA
NS	NÃO SIGNIFICANTE
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

RNA	ÁCIDO RIBONUCLEICO
TAP	TEMPO DE ATIVIDADE DA PROTROMBINA
TARV	TERAPIA ANTIRETROVIRAL
TGO	TRANSAMINASE GLUTÂMICO OXALACÉTICA (AST)
TGP	TRANSAMINASE GLUTÂMICO PIRÚVICA (ALT)
UI	UNIDADE INTERNACIONAL
VHB	VÍRUS DA HEPATITE B
VHC	VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)
VHD	VÍRUS DA HEPATITE D

LISTA DE TABELAS

		Página
TABELA 1	Drogas usadas no tratamento da hepatite C crônica.....	28
TABELA 2	Interações medicamentosas.....	32
TABELA 3	Anti-retrovirais e doses recomendadas em falência hepática.....	33
TABELA 4	Classificação da gravidade dos efeitos colaterais do tratamento....	35
TABELA 5	Análise dos efeitos adversos do tratamento de hepatite C em 20 pacientes co-infectados HIV/VHC e 11 pacientes mono-infectados (VHC), acompanhados no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período de agosto de 2005 a junho de 2008.....	37
TABELA 6	Análise da gravidade dos efeitos adversos com o tratamento de hepatite C, em 31 pacientes acompanhados no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período de agosto de 2005 a junho de 2008.....	38
TABELA 7	Análise das taxas de redução das doses de interferon e/ou ribavirina, em 31 pacientes acompanhados no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período de agosto de 2005 a junho de 2008.....	39
TABELA 8	Resposta terapêutica após redução das doses de interferon e/ou ribavirina, em 31 pacientes acompanhados no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período de agosto de 2005 a junho de 2008.....	39
TABELA 9	Análise da variação das taxas de LT CD4, em 20 pacientes co-infectados HIV/VHC, acompanhados no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período de agosto de 2005 a junho de 2008.....	39
TABELA 10	Análise das taxas de resposta ao tratamento de hepatite C, em 31	

	pacientes acompanhados no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período de agosto de 2005 a junho de 2008.....	40
TABELA 11	Análise das formas de transmissão da hepatite C, em 31 pacientes acompanhados no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período de agosto de 2005 a junho de 2008.....	40

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
GRÁFICO 1 Número de casos diagnosticados de hepatite C descritos pelo Ministério da Saúde, de 1994 a 2005.....	16
GRÁFICO 2 Distribuição dos casos diagnosticados de hepatite C por macro-região.....	16
GRÁFICO 3 Distribuição dos casos das formas crônicas de hepatite C, de acordo com a forma de transmissão, em 17.204 indivíduos no estado de São Paulo, entre os anos de 1998 a 2006.....	18
GRÁFICO 4 Distribuição das formas de transmissão de hepatite C em 141 pacientes HIV positivos no Espírito Santos, atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período compreendido entre janeiro de 1997 a dezembro de 2002.....	18

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 Prevalência de hepatite C de acordo com macro-regiões no Brasil	17

RESUMO

O vírus da hepatite C (VHC) é o principal agente etiológico da hepatite crônica anteriormente denominada hepatite não-A, não-B. No Brasil, as taxas de prevalência da co-infecção HIV/HCV, obtidas de amostras provenientes de serviços de saúde, situam-se entre 9.2% e 54.7%, conforme distribuição geográfica e fatores de risco para sua aquisição. As maiores taxas de prevalência são observadas nos estudos que incluem usuários de drogas injetáveis em sua amostra, constituindo o fator de risco mais importante para aquisição do HCV. O presente trabalho estuda a atualização do manejo clínico e terapêutico da hepatite C, principalmente quando relacionada à co-infecção com o HIV. Faz também uma análise de 20 pacientes co-infectados HIV/VHC, atendidos no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período de agosto de 2005 a junho de 2008, com relação aos efeitos colaterais apresentados pelos pacientes durante o tratamento, taxa de resposta terapêutica, taxa de queda das contagens de linfócitos T CD4 (LT CD4) e principais fatores de transmissão. Também foi analisada uma amostra de 11 pacientes portadores apenas do VHC, quanto aos mesmos efeitos descritos acima.

PALAVRAS-CHAVES: Co-infecção HIV/HCV, hepatite C, AIDS.

SUMMARY

The hepatitis C virus (HCV) is the main agent which caused chronic hepatitis previously called hepatitis non-A, non-B. In Brazil, the prevalence of HIV/HCV co-infection, obtained of samples originating from health services, are situated between 9.2% and 54.7%, according to geographical distribution and risk factors for this acquisition. The greatest prevalences are observed in studies that includes intravenous drug users in its sample, which constitutes the most important risk factor for acquisition of HCV. The following work studies the clinical handling and hepatitis C therapeutics updating, principally when associated with HIV/HCV co-infection. It's also analyses 20 HIV/HCV co-infected patients, attended on infectology outpatient department of University Hospital Cassiano Antonio Moraes, from August 2005 to June 2008, regarding the presented side effects during the treatment, therapeutic reply, reduction in the number of CD4 cells and factors of transmission. A sample of 11 patients with HCV alone was also analysed, for the same effects described above.

KEY-WORDS: HIV/HCV co-infection, hepatitis C, AIDS.

1.0 Introdução

As hepatites virais agudas e crônicas, juntamente com o álcool, respondem pela grande maioria dos casos de lesão hepatocelular. Inúmeros vírus podem causar hepatite, destacando-se os que são chamados hepatotrópicos, por causarem doenças primariamente hepáticas. São eles: vírus A, B, C, Delta, E. Outros agentes virais, como o citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus (EBV), vírus da rubéola e herpes, também podem causar lesão hepática e quadro clínico semelhante ao das hepatites causadas pelos vírus hepatotrópicos, principalmente em pacientes imunodeprimidos e raramente em imunocompetentes; e muitas vezes o diagnóstico laboratorial só pode ser feito com testes sorológicos específicos. Novos vírus têm sido descobertos (vírus G, TTV, SEM-V), entretanto o papel patogênico destes novos agentes não ficou demonstrado pelos estudos realizados até o momento (CAVALCANTI & MARTINS, 2007).

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus do tipo RNA, semelhante aos flavivírus. Apresenta um período de incubação de cerca de 6 semanas, com transmissão inter-humana principalmente por sangue contaminado via parenteral. Sabe-se hoje que esse vírus foi responsável por cerca de 90% das hepatites não-A, não-B pós-transfusionais antes de 1990 e por cerca de 60% das formas esporádicas de hepatites não-A, não-B. Outros fatores de risco são uso de cocaína intranasal, *piercing* e hemodiálise. O risco de transmissão sexual é desprezível, se é que existe nos parceiros monogâmicos, porém a promiscuidade sexual é atualmente aceita como fator de risco. Existem 6 genótipos do vírus C, sendo o tipo 1 o mais freqüente e o de mais difícil tratamento. Pacientes HIV positivo têm 30% a 50% de co-infecção por VHC, e o HIV acelera a progressão da hepatopatia. A prevalência varia mundialmente dependendo da população avaliada; no Brasil estima-se que exista 3 milhões de portadores do VHC.

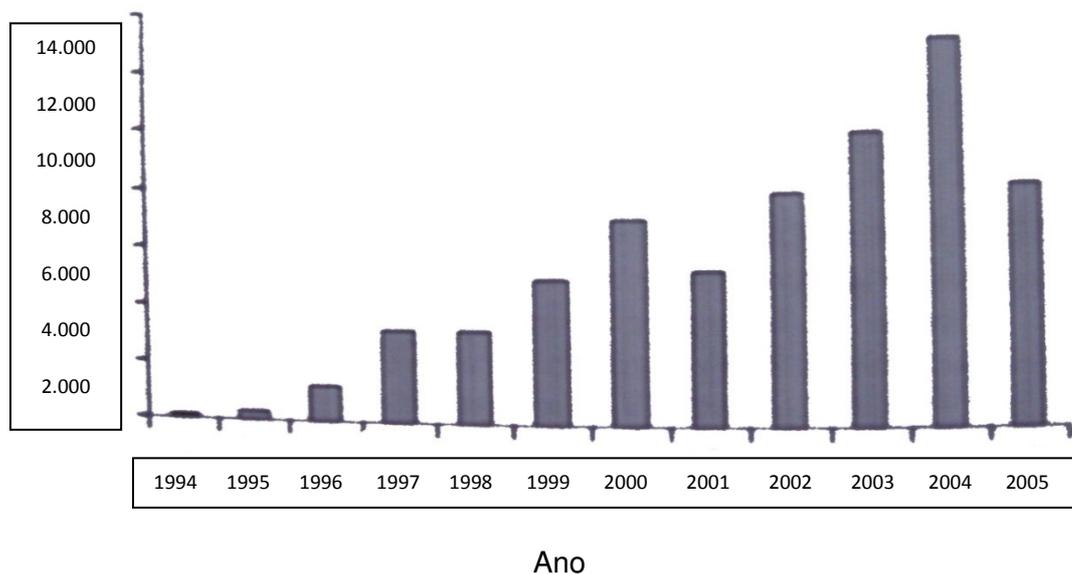
A hepatite aguda usualmente é assintomática, passando despercebida na imensa maioria dos casos. Cerca de 80% a 90% dos pacientes evolui para a forma crônica da doença, clinicamente determinada pela persistência de enzimas elevadas por pelo menos seis meses e/ou viremia. A doença evolui para cirrose em 20% desses pacientes, num intervalo de 20 anos. Destes, cerca de 1% a 5% evoluem para carcinoma hepatocelular (CHC). O uso de álcool, infecção por HIV com baixa contagem de linfócitos T CD4 (LT CD4) e transplantados de órgãos recebendo imunossupressores apresentam evolução mais rápida para insuficiência hepática. (CAVALCANTI & MARTINS, 2007).

2.0 Epidemiologia

A verdadeira dimensão da situação epidemiológica da hepatite C no Brasil ainda é incerta. De acordo com dados do Ministério da Saúde, 52.489 novos casos foram diagnosticados no país, no período de 1994 a 2005. Houve uma tendência ao aumento do número de casos diagnosticados durante este período, à medida que as técnicas diagnósticas tornaram-se mais disponíveis, tanto em serviços públicos quanto privados.

GRÁFICO 1

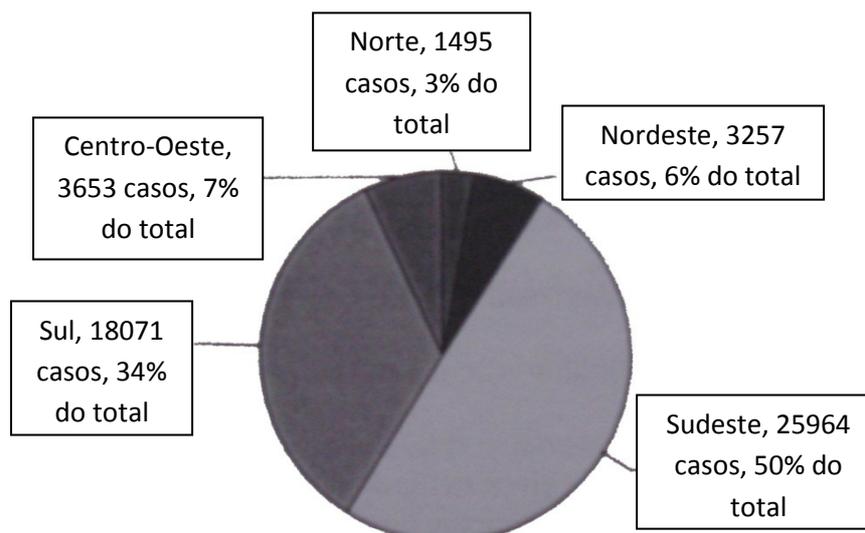
Número de casos



A maioria dos casos diagnosticados foi na região Sudeste, seguida pelas regiões Sul, Centro-Oeste, Nordeste e Norte (MS/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN).

GRÁFICO 2

Distribuição dos casos por macro-região (dados do Ministério da Saúde):

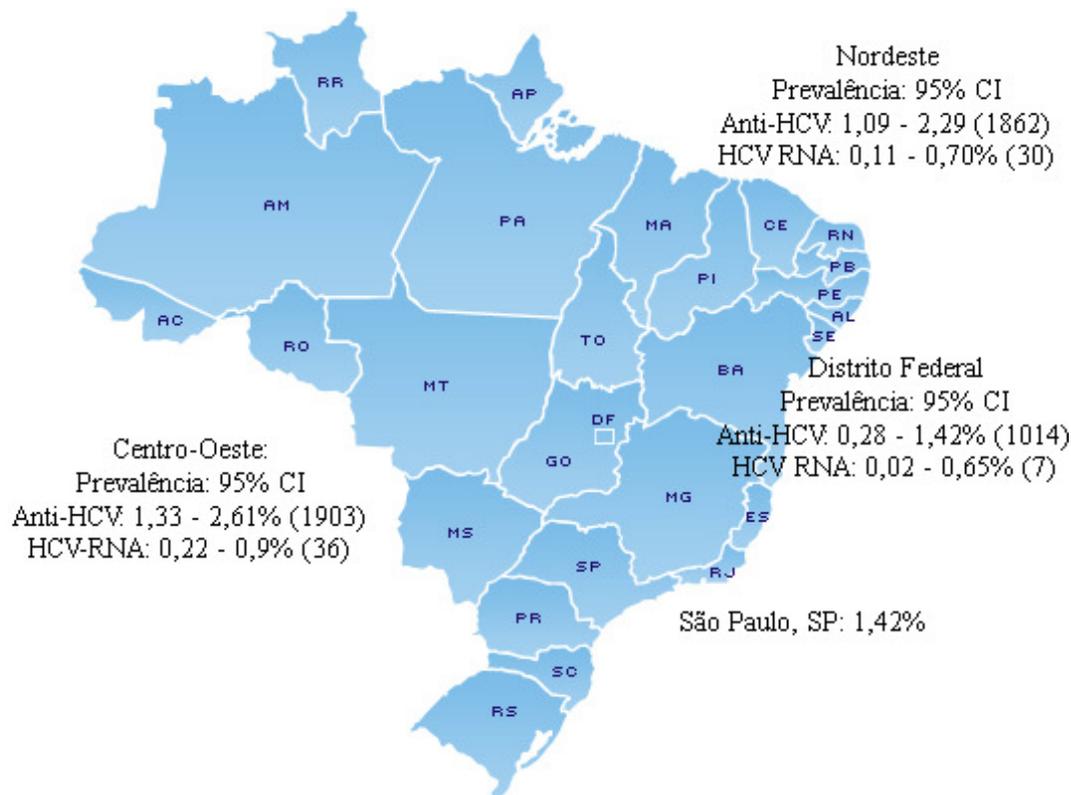


Esta distribuição reflete a melhor disponibilidade de recursos, assim como maior densidade demográfica nas regiões Sudeste e Sul do país. Entretanto, pesquisas realizadas no Centro-Oeste e no Nordeste, assim como no Distrito Federal,

demonstraram taxas de prevalência semelhantes àquelas encontradas em pesquisas anteriores realizadas na cidade de São Paulo.

Principais regiões de prevalência da hepatite C no Brasil:

FIGURA 1



Os dados obtidos nestas pesquisas indicam taxas de prevalência de hepatite C de 0,28 a 2,61%. De acordo com o censo 2000 realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população brasileira é de aproximadamente 170 milhões de habitantes. Foi evidenciado que, daqueles com testes positivos para infecção pelo vírus da hepatite C, aproximadamente 80% possuem a forma crônica da doença. Baseados nestes dados, podemos estimar que existem cerca de 400.000 a 3.800.000 casos de hepatite C crônica no Brasil. Comparando esses números com dados do Ministério da Saúde, podemos concluir que há um grande número de casos não diagnosticados da doença.

Outro fato interessante é que apenas 17.204 (33%) dos 52.493 casos de hepatite crônica notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo, entre 1998 e 2006, foram confirmados como sendo hepatite C. Destes, 10.690 casos (20%) foram classificados como inconclusivos para hepatite C, 2099 (4%) foram excluídos, e 416 (0,79%) foram casos de co-infecção VHB/VHC. O restante foi confirmado como hepatite B, co-infecção VHB/VHD, ou casos ainda em investigação.

Dos 17.204 casos confirmados de hepatite C, a principal forma de contaminação foi parenteral (uso de drogas injetáveis, transfusões sanguíneas antes de 1990), seguida pela transmissão sexual. Acidentes de trabalho respondem por poucos casos. Em 40% dos infectados, a forma de contaminação era desconhecida, o

que sugere que a investigação para as formas de transmissão da doença devem ser melhoradas, e que itens como administração de medicações usando seringas não descartáveis, acupuntura, tatuagens e *piercings* devem ser incluídas na investigação epidemiológica. Outro fator incomum foi a transmissão sexual, reportada em 10% dos casos, bem acima do esperado, que seria menos de 1%.

GRÁFICO 3

Distribuição de casos das formas crônicas de hepatite C, de acordo com a forma de transmissão, em 17.204 indivíduos no estado de São Paulo, entre os anos de 1998 a 2006:

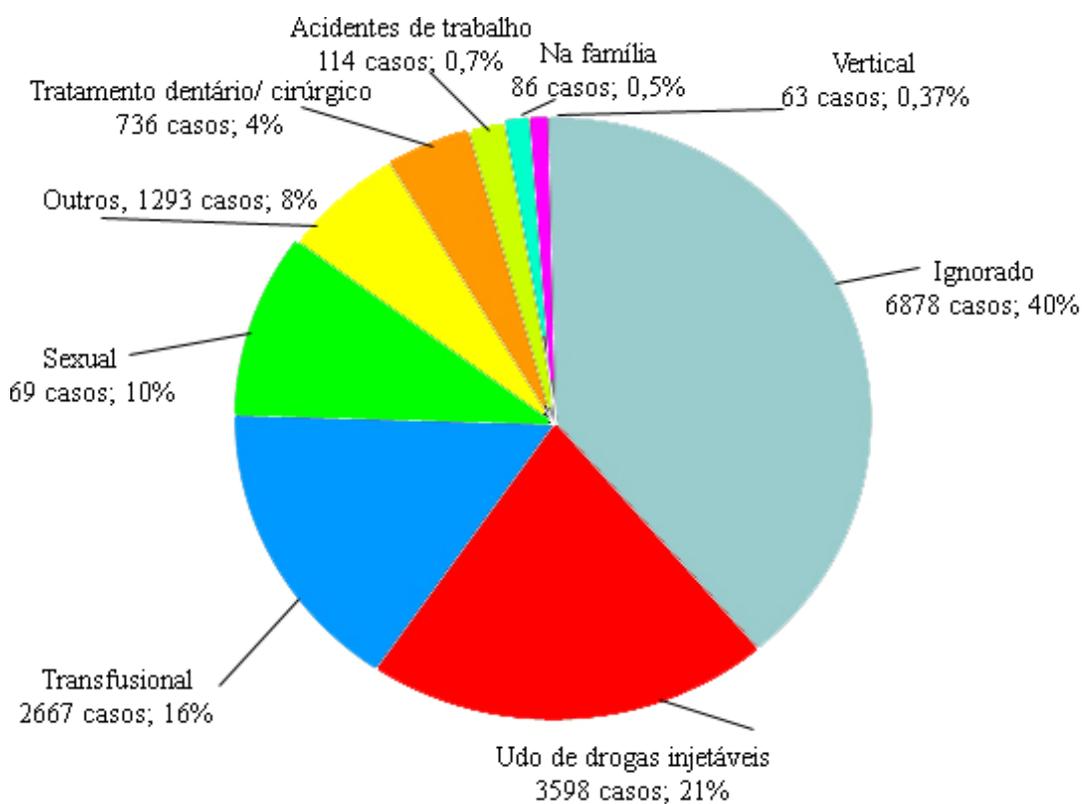
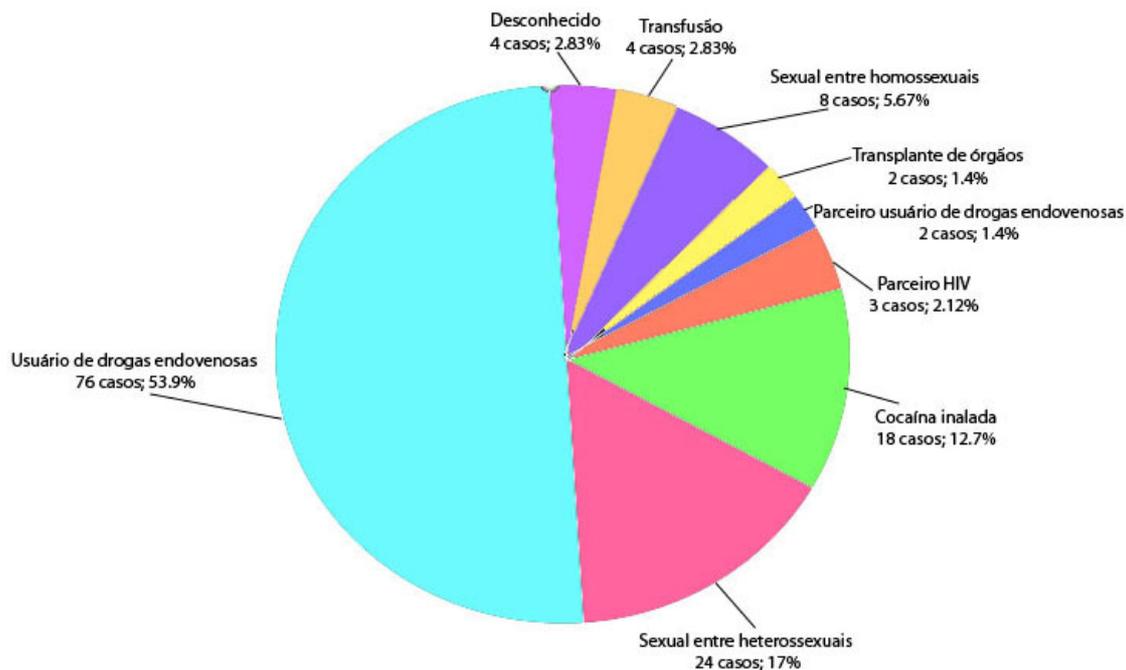


GRÁFICO 4

Distribuição das formas de transmissão de hepatite C em 141 pacientes HIV positivos no Espírito Santo, atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), no período compreendido entre janeiro de 1997 a dezembro de 2002 (REUTER, 2003):



A co-infecção HIV/VHC é relativamente comum, já que ambas as infecções dividem formas similares de transmissão. Nos Estados Unidos, aproximadamente 30% dos pacientes HIV positivos, são também infectados pelo VHC. Taxas de prevalência semelhantes ocorrem também na Europa. Entretanto, a prevalência da co-infecção sofre grandes variações entre os diferentes grupos de risco. Em um estudo clínico, por exemplo, a prevalência do HCV em pacientes HIV positivos chegou a 73% entre os usuários de drogas endovenosas, contra apenas 4% naqueles considerados de baixo risco (McGOVERN, 2008).

Aproximadamente 50 a 90% dos usuários de drogas estarão infectados pelo vírus da hepatite C após compartilharem agulhas contaminadas. Em exposições percutâneas, o VHC é cerca de 10 vezes mais infeccioso que o HIV, além da infecção instalar-se de forma mais rápida, comparada ao HIV.

A transmissão sexual é mais provável de ocorrer pelo HIV. O risco de transmissão do VHC é extremamente baixo em parceiros monogâmicos heterossexuais, mas aumenta progressivamente em pacientes com múltiplos parceiros sexuais. A prevalência do VHC em homossexuais masculinos varia entre 4 a 8%, e os principais fatores de risco são sexo anal desprotegido, sexo grupal, e outra doença sexualmente transmissível concomitante. Cerca de 90% dos homossexuais masculinos relataram apresentar alguma doença genital ulcerativa (sífilis, herpes vírus tipo 2, linfogranuloma venéreo) durante o período de soroconversão do vírus C.

A transmissão vertical do VHC parece ser facilitada pela co-infecção com HIV. Uma meta-análise de 10 estudos demonstrou que a co-infecção materna HIV/VHC aumenta o risco de transmissão vertical do VHC em aproximadamente 90%, comparadas às pacientes mono-infectadas.

2.1 Efeitos do HIV na história natural do VHC

Pacientes com hepatite C e co-infectados com HIV progridem mais rapidamente para cirrose hepática do que aqueles pacientes portadores apenas de hepatite C. Os fatores de risco associados a altas taxas de progressão da fibrose incluem idade, alcoolismo, infecção pelo genótipo 3, e uma contagem de linfócitos T CD4 < 200 células/mm³ (McGOVERN, 2008).

A progressão da fibrose hepática pode estar relacionada a uma resposta imune celular ineficaz aos antígenos do VHC em pacientes HIV positivo. A infecção pelo HIV é caracterizada por redução importante no número de células CD4 circulantes, com prejuízo funcional tanto das células CD4 quanto CD8, e queda na expressão dos linfócitos T CD8 (LT CD8), que são moléculas co-estimulantes utilizadas para uma ativação linfocitária efetiva. Pacientes com baixa contagem absoluta de LT CD4 apresentam menor resposta de LT CD8 específicas para o VHC. Esta observação pode justificar a relação entre imunossupressão avançada e progressão da doença hepática, uma vez que a resposta de LT CD8 é fundamental na resposta imune específica contra infecções virais. Em pacientes mono-infectados pelo VHC, também foi demonstrado que a cirrose hepática, independente de sua etiologia, pode levar a queda na contagem absoluta de LT CD4. Este fato pode estar relacionado ao seqüestro esplênico destas células em pacientes com hipertensão portal.

O risco de morbidade e mortalidade secundárias à doença hepática avançada é maior em pacientes co-infectados, quando comparados àqueles portadores apenas de hepatite C. Uma forte associação foi demonstrada entre imunossupressão avançada e mortalidade por doença hepática (McGOVERN, 2008).

A introdução de terapia antiretroviral (TARV) foi associada a taxas mais lentas de progressão de fibrose e declínio na mortalidade por doença hepática. Esta pode reduzir a progressão da fibrose devido à reconstituição imune. Foi demonstrado que as taxas de progressão de fibrose foram mais lentas naqueles pacientes que alcançaram uma supressão da carga viral do HIV com TARV, quando comparados àqueles pacientes que mantinham viremia elevada durante a terapia, sugerindo que a supressão do vírus HIV também é importante no controle da doença pelo vírus da hepatite C.

2.2 Efeitos do VHC na história natural do HIV

Foi demonstrado que a infecção pelo vírus da hepatite C é um fator de risco independente para o aparecimento, em pacientes HIV positivos, de alguma doença definidora de Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) ou até mesmo de evolução para o óbito. O genótipo viral também é um importante fator preditor do prognóstico. A infecção pelo genótipo 1 é associada a altos níveis de RNA do VHC, baixas contagens de LT CD4, e a um aumento no risco de mortalidade relacionada à AIDS, quando comparado a outros genótipos (McGOVERN, 2008).

Outro importante fator é a carga viral do VHC. Níveis elevados de RNA do VHC foram relacionados a um risco relativo elevado de progressão clínica para AIDS e de

mortalidade relacionada à AIDS. A replicação do VHC pode resultar numa ativação imune generalizada, que é associada a uma menor sobrevivência em pacientes infectados pelo HIV (McGOVERN, 2008).

A hepatite viral crônica aumenta o risco de hepatotoxicidade com a terapia anti-retroviral, principalmente com alguns agentes específicos, tais como ritonavir e nevirapina. O risco global de toxicidade hepática em pacientes co-infectados é de aproximadamente 12%. Embora a hepatotoxicidade seja mais comum em pacientes co-infectados com hepatite viral crônica, estes eventos são leves, raramente levando a interrupção dos esquemas antiretrovirais (ARV).

Quando os pacientes co-infectados iniciam a terapia anti-retroviral, o seguimento laboratorial rigoroso deve ser feito, e os pacientes devem ser orientados a reconhecer os sintomas que podem sugerir uma lesão hepática, tais como icterícia, colúria, dor em hipocôndrio direito, náuseas, anorexia, prurido e fadiga.

3.0 Diagnóstico

Todos os pacientes HIV positivos devem ser investigados para infecção pelo vírus da hepatite C. A detecção sorológica do vírus C pode ser feita através de 2 tipos de testes: testes indiretos, tais como enzima imunoensaio (ELISA), que detectam a presença de anticorpos contra o vírus C; e testes diretos, que detectam quantitativamente ou caracterizam componentes da partícula viral, tais como testes de detecção do RNA do VHC e testes de detecção do antígeno do core do VHC.

Anticorpos anti-HCV são usualmente detectados usando ensaios imunoenzimáticos de terceira e quarta geração – ELISA tipo 3 e tipo 4, que contêm antígenos do core do VHC e genes que não fazem parte da estrutura viral. A especificidade dos ensaios imunoenzimáticos é maior que 99% na detecção de anticorpos anti-HCV, e sua sensibilidade é de 95 a 99%. Os resultados falso-positivos podem ocasionalmente ocorrer, especialmente em populações cujas taxas de prevalência são menores do que 10% (GONÇALES et al, 2007).

Existem muitas razões pelas quais os laboratórios rotineiramente não utilizam testes suplementares baseados em imunoblot para complementar o diagnóstico da infecção pelo VHC. Em adição ao alto custo destes testes, a falta de padronização laboratorial para avaliação de *performance* e interpretação dos resultados, em conjunto com sua acurácia atual, estão entre as principais razões. Além disso, este tipo de teste não diferencia infecção presente de infecção passada, e seu uso é indicado unicamente para confirmação dos resultados do ELISA.

Em pacientes imunocompetentes, o ELISA apresenta excelente acurácia; entretanto, em pacientes imunodeprimidos, a sensibilidade do ELISA é significativamente reduzida. Em populações de baixo risco, tais como doadores de sangue, padres, freiras e indivíduos que não apresentam fatores de risco para aquisição do VHC, um ELISA com resultado negativo é suficiente para excluir a infecção pelo vírus C. Entretanto, resultados falso-positivos podem ocorrer nessas

populações, e nestes casos, um estudo qualitativo do HCV RNA deve ser realizado para confirmar ou excluir o diagnóstico.

Em populações de alto risco, quando há suspeita clínica da infecção pelo VHC, um resultado de ELISA positivo confirma a exposição ao vírus C. Um estudo qualitativo do HCV RNA deve ser realizado para distinguir indivíduos com infecção crônica daqueles que eliminaram espontaneamente o VHC. Mesmo naqueles pacientes cujo resultado do ELISA foi negativo, porém apresentam fatores de risco significativos para aquisição do VHC, devem ser investigados através de testes para detecção do HCV RNA.

Em contraste, o uso de testes de ácidos nucleicos (NAT) possibilita a diferenciação entre indivíduos virêmicos e não virêmicos através da detecção do RNA do vírus C. Entretanto, podem ocorrer situações em que o HCV RNA não é detectado e o indivíduo apresenta infecção ativa pelo VHC. Isso pode ocorrer em pacientes nos quais os títulos de anticorpos anti-HCV são altos, porém os títulos de RNA são baixos. Além disso, o HCV RNA pode não ser detectado em certos indivíduos durante a fase aguda da doença; porém, esses achados são transitórios, e a infecção crônica pode se desenvolver. HCV RNA intermitente positivo foi observado em indivíduos cronicamente infectados pelo VHC, e a negatividade dos resultados do HCV RNA pode indicar resolução da infecção. Em 15 a 25% dos indivíduos anti-HCV positivos que adquirem a infecção após os 45 anos de idade, a infecção resolve-se espontaneamente. Esta percentagem aumenta para 40 a 45% naqueles que adquirem a infecção pelo VHC na infância ou adolescência (GONÇALES et al, 2007).

Diferentes testes baseados na reação em cadeia de polimerase (PCR) foram desenvolvidos com o objetivo de detectar diretamente a partícula viral. A técnica do PCR pode ser usada para amplificação em tempo real da partícula viral. A detecção qualitativa do HCV RNA através da transcriptase-reversa é aceita como o mais sensível e padronizado teste até o momento; entretanto, existe uma variabilidade entre os resultados obtidos de diferentes laboratórios, evidenciado pelo uso de painéis internacionais de competência. A acurácia e confiabilidade dos resultados é diretamente relacionada aos procedimentos laboratoriais adotados na realização dos testes. A falta de cuidados preliminares ao analisar determinada amostra, em conjunto ao tempo envolvido na preparação e separação das amostras, pode ocasionar resultados incorretos.

Com o objetivo de padronizar os testes, a Organização Mundial da Saúde (OMS), aliada ao Instituto Nacional de Critérios e Controles Biológicos dos Estados Unidos estabeleceu uma medida padrão conhecida como unidade internacional (UI). Os testes para a detecção qualitativa do HCV RNA são importantes ferramentas diagnósticas, devido à sua alta sensibilidade. Os testes quantitativos são baseados no princípio de uma amplificação alvo usando tanto PCR ou amplificação mediada por transcrição. O ponto de corte do limite mais baixo de detecção do HCV RNA nesses quites comerciais é de 50 UI/mL e 6 UI/mL, respectivamente. A especificidade desses testes é maior que 99%. Um HCV RNA com resultado positivo confirma a replicação ativa do vírus C. O teste ideal para o HCV RNA deve ter um limite de detecção menor que 5 a 50 UI/ mL, e uma curva de linearidade de 6 a 7 log.

O padrão-ouro consiste na realização de testes de detecção de ácidos nucleicos, padronizado para detecção do HCV RNA, associado aos ensaios imunoenzimáticos para triagem (especificidade em conjunto a sensibilidade).

É importante ressaltar também que todos os pacientes HIV positivos devem ser investigados sobre exposições prévias a outras hepatites virais. A vacina contra hepatite A e hepatite B é recomendada naqueles indivíduos não expostos.

4.0 Tratamento

O tratamento da hepatite C crônica está indicado nas seguintes situações:

- Ser portador do VHC identificado por detecção por biologia molecular de ácido ribonucleico – teste qualitativo do HCV;
- Ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciado atividade necro-inflamatória moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação de Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 ou maior pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e/ou presença de fibrose moderada a intensa (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia);
- Ter entre 3 e 70 anos;
- Ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ e de neutrófilos acima de 1.500/mm³.

Os pacientes poderão ser candidatos ao tratamento com interferon peguado se estiverem enquadrados, além dos critérios gerais mencionados acima, nos seguintes critérios:

- Ser portador do genótipo 1 do VHC, utilizando-se técnicas de detecção por biologia molecular de ácido ribonucleico – teste qualitativo do VHC – e posterior caracterização genotípica;
- Ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³.

Critérios de tratamento em pacientes co-infectados HIV/VHC:

- Pacientes que não estejam em falência terapêutica do HIV;
- Estáveis clinicamente (ausência de infecção oportunista ativa ou nos últimos 6 meses) e imunologicamente (contagem mantida de LT CD4 > 200 células/mm³);
- Pacientes co-infectados pelo HIV/VHC, com presença de qualquer grau de fibrose (F1 a F4).

O tratamento dos pacientes co-infectados ainda apresenta muitas questões não respondidas ou sobre as quais ainda não existe um consenso. Os *guidelines* na literatura ainda divergem em alguns pontos, porém alguns aspectos foram propostos nesses casos:

4.1 Normalização dos níveis de alanina aminotransferase (ALT):

Estabelecer um nível persistente de aminotransferases normais em pacientes infectados pelo VHC é difícil, e mais ainda nos co-infectados. Flutuações nos níveis de transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP) são comuns nesse grupo de pacientes devido a vários fatores, entre os quais destacam-se o uso de drogas potencialmente hepatotóxicas, abuso alcoólico e infecção por outros agentes oportunistas.

As enzimas aspartato aminotransferase (AST) e ALT são abundantes no tecido hepático e catalisam reações de transferência de grupos amino. A AST é encontrada no citosol dos hepatócitos, enquanto a ALT é encontrada no citosol e na mitocôndria. A AST é considerada menos específica de lesão hepatocelular, por ser encontrada nos músculos estriados, coração, rins, cérebro, pulmões, pâncreas, leucócitos e hemácias. A ALT ocorre em outros tecidos, mas em quantidade muito menor, embora possa estar elevada em casos de miopatias.

Na maioria das doenças, incluindo as hepatites virais, a relação AST/ALT é menor ou igual a 1. Quando essa relação é maior do que 2, sugere hepatite alcoólica, sendo ainda mais específica quando maior que 3. Essa relação costuma se manter mesmo quando lesões por outros agentes, como vírus ou acetaminofen, se superpõem ao álcool.

Níveis elevados de aminotransferases têm pobre correlação com a magnitude da necrose hepatocelular, mas a rápida diminuição dos seus níveis, associada ao aumento de bilirrubinas e ao prolongamento do tempo de atividade da protrombina (TAP), sugere hepatite fulminante.

A rápida evolução da fibrose em pacientes co-infectados, mesmo naqueles com níveis normais de aminotransferases, estimula tratamento precoce, levando-se em conta a motivação do paciente, a duração da doença, o estágio da fibrose, e a carga viral do VHC.

4.2 Definição e quantificação da fibrose hepática: quando e como?

Vários estudos demonstraram a rápida progressão da fibrose hepática em pacientes co-infectados pelo HIV/VHC. Tais pacientes, mesmo sem fibrose ou pouca fibrose hepática, devem ser submetidos a reavaliação histológica periodicamente.

Infelizmente, por ser um procedimento invasivo, a biópsia hepática pode apresentar complicações resultantes da *performance* técnica. Fragmentos de tamanho insuficiente obtidos durante a biópsia podem repercutir na decisão de indicação ou não da terapia.

Existem vários benefícios da biópsia hepática que devem ser considerados, principalmente nos pacientes co-infectados: se a histopatologia demonstrar dano mínimo, adiar o início do tratamento é uma boa opção, particularmente em pacientes que não são candidatos ideais para o tratamento. Pode ser possível estimar a taxa de progressão da fibrose em pacientes nos quais a duração da infecção pelo VHC é

conhecida, facilitando deste modo o rápido acesso a tratamento de urgência, se necessário.

Os indivíduos HIV positivo com fibrose portal devem ser tratados, já que as taxas de progressão de fibrose portal são aceleradas nesta população. Se o tratamento for adiado, é prudente repetir a biópsia em até 2 anos. O diagnóstico de cirrose (que nem sempre é evidente em avaliações físicas, laboratoriais e radiológicas), pode justificar ajuste nas doses das medicações anti-retrovirais, bem como fornecer outros diagnósticos diferenciais, incluindo esteatose microvesicular secundária ao uso crônico de análogos nucleosídeos, particularmente a didanosina e a estavudina.

Embora útil, a biópsia hepática não deve ser um pré-requisito ao tratamento. Os riscos associados ao procedimento devem ser avaliados. Naqueles pacientes com alto risco de complicações, testes não invasivos podem ser considerados.

Os procedimentos não invasivos para a determinação do nível de fibrose hepática são divididos em duas categorias: técnicas de imagem, tais como elastometria (FibroScan); e o uso de marcadores bioquímicos (Fibrotest, APRISHASTA, FIB-4). Esses procedimentos têm boa acurácia para discriminar entre ausência de fibrose e fibrose avançada, mas não são muito precisos na determinação de estágios intermediários de fibrose. Apresentam um bom valor preditivo positivo na fibrose hepática avançada e cirrose (BARTHOLI, 2007).

A dosagem de marcadores bioquímicos em pacientes co-infectados é de pouca utilidade, dada a natureza inflamatória do HIV e ao fato de que drogas hepatotóxicas são usadas nessa população. Tais drogas interferem nos níveis séricos dos marcadores de fibrose de várias maneiras: atazanavir eleva os níveis de bilirrubinas, os inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN) afetam os níveis de gama GT, e alguns inibidores de protease (IP) elevam os níveis de colesterol.

4.3 Preditores de resposta à terapia anti-HCV de pacientes co-infectados

Todos os pacientes co-infectados HIV/VHC devem ser submetidos à determinação do genótipo do VHC antes da decisão de início da terapia.

Desde a primeira tentativa de tratamento da hepatite C em pacientes HIV positivo, foi demonstrado que uma pequena porcentagem de pacientes apresenta uma resposta virológica sustentada ao final do tratamento, especialmente naqueles com imunossupressão avançada e baixas contagens de LT CD4. Esses pacientes apresentam altas taxas virais do VHC, baixa resposta LT CD8 anti-HCV, altas freqüências de esteatose hepática provocada pelo uso de álcool e de drogas hepatotóxicas, altas taxas de efeitos adversos, e pior adesão ao tratamento.

Uma contagem de LT CD4 maior que 300 células/mm³ em pacientes co-infectados é recomendada como segura para indicação ao tratamento. Em pacientes com contagens de LT CD4 entre 200 e 300 células/mm³, a decisão de tratar a hepatite C deve levar em conta outros fatores, tais como a duração da infecção pelo VHC, a

severidade do dano hepático, o grau de imunossupressão provocado pelo HIV, e fatores preditores de resposta ao tratamento (genótipo do vírus C e carga viral).

Uma resposta virológica sustentada pode ser estimada baseada na negatividade do HCV RNA após 4 semanas de tratamento. Entretanto, uma redução inferior a 2 log UI/mL na carga viral do VHC na 12^a semana ou a presença de viremia detectável na 24^a semana significa uma ausência de resposta virológica, e o tratamento deve ser interrompido.

4.4 Que infecção deve ser tratada primeiro?

A decisão sobre que infecção deve ser tratada primeiro, HIV ou hepatite C, vai depender do estágio em que cada doença encontra-se: nos pacientes que não estão em uso de terapia anti-retroviral, o tratamento do VHC deve ser iniciado se a biópsia hepática demonstrar fibrose portal ou algum grau de doença hepática mais severa. Esse é um momento excelente para início da terapia, já que não haverá efeitos colaterais relacionados à interação entre ribavirina e drogas anti-retrovirais. O tratamento das formas leves da hepatite C também é justificável, já que os pacientes portadores de HIV apresentam taxas de progressão para cirrose mais rápidas do que os pacientes com VHC sozinho. Nos pacientes em fase avançada de AIDS (LT CD4 < 200 células/mm³), a terapia anti-retroviral e a profilaxia contra doenças oportunistas deve ser iniciada primeiro. O tratamento da hepatite C, se for indicado, deve ser iniciado posteriormente, quando o paciente alcançar um estágio de melhora imunológica e supressão da carga viral do HIV. Alguns pacientes são candidatos tanto à terapia anti-retroviral (LT CD4 < 350 células/mm³) quanto à terapia anti-HCV. Ainda assim é melhor iniciar a terapia anti-retroviral primeiro, do que resolver efeitos colaterais de interações medicamentosas. É recomendado um período de 4 a 6 semanas após o início das terapia anti-retroviral para iniciar o tratamento com interferon e ribavirina.

4.5 Contra indicações à terapia e considerações especiais

Os pacientes em descompensação hepática (ascite, sangramento digestivo, encefalopatia hepática), gravidez provável ou confirmada, depressão não controlada, doença cardíaca ou pulmonar descompensada, e imunossupressão avançada por HIV não podem ser tratados com interferon devido ao alto risco de desenvolvimento de sérias complicações. Nesses pacientes, a possibilidade de transplante hepático deve ser considerada, embora essa hipótese ainda seja remota devido às dificuldades inerentes à imunossupressão e à infecção pelo HIV.

Os pacientes com cirrose hepática compensada (Child-Pugh classe A ou B) devem ser tratados, já que são os que mais se beneficiam com a terapia. No caso de usuários de drogas endovenosas e alcoólatras, o tratamento deve ser postergado até que os pacientes apresentem-se sob controle da dependência. Se necessário, encaminhá-los a programas de desintoxicação.

Os principais efeitos colaterais relacionados ao interferon incluem depressão, irritabilidade, alterações de humor, insônia, leucopenia, trombocitopenia, anormalidades tireoidianas, perda de peso e síndrome “mono-like”. O uso precoce de antidepressivos e moduladores do humor pode controlar os sintomas neuropsiquiátricos, sem que seja necessário suspender o tratamento. A ribavirina é teratogênica e pode causar anemia hemolítica dose-dependente.

A terapia combinada com interferon peguilado (PEG-INF) e ribavirina está associada a significativa perda de peso, principalmente em pacientes HIV positivo, podendo chegar a níveis tão importantes que levam à suspensão do tratamento. O uso de dois ou mais inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) é associado a risco ainda mais elevado para a ocorrência desta complicação.

A ribavirina aumenta a fosforilação intracelular de didanosina, o que pode elevar ainda mais o potencial de toxicidade mitocondrial secundário à exposição a análogos nucleosídeos. Foram descritas síndromes clínicas associadas à exposição à didanosina, tais como pancreatite e acidose láctica, em pacientes submetidos à terapia com didanosina e ribavirina. O uso deste análogo nucleosídeo durante a terapia anti-HCV também foi associado à descompensação hepática espontânea. Este risco parece ser maior nos pacientes com marcadores laboratoriais de cirrose avançada (incluindo a elevação dos níveis séricos de bilirrubinas e plaquetopenia), mesmo que não existam sintomas de descompensação hepática (tais como ascite, edema, varizes esofágicas e encefalopatia). Atualmente o uso de didanosina está contra-indicado nos pacientes co-infectados HIV/VHC.

A administração conjunta de zidovudina (AZT) e ribavirina aumenta os riscos de anemia, e deve ser evitada, sempre que for possível.

O principal objetivo da terapia é alcançar uma resposta virológica sustentada, que é definida como um HCV RNA indetectável 6 meses após o término do tratamento. Os objetivos secundários incluem evitar a progressão da fibrose e a melhora da necrose inflamatória.

4.6 Regimes terapêuticos

Vários estudos clínicos demonstraram claramente a superioridade do interferon peguilado e ribavirina, quando comparado ao interferon convencional e ribavirina para o tratamento da hepatite C nos pacientes infectados pelo HIV. As taxas de resposta virológica sustentada obtidas foram de 27 e de 40%, respectivamente. Os índices foram menores nos genótipos 1 e 4 (17 a 29%) do que nos genótipos 2 e 3 (44 a 73%) (McGOVERN, 2008).

Até hoje, a eficácia de altas doses de PEG-INF no tratamento de pacientes co-infectados não foi confirmada. A ribavirina induz a erros no ciclo de replicação viral, o que é um efeito relevante, principalmente nos pacientes HIV positivo, em que uma resposta imune mediada é prejudicial. Vários autores demonstraram que a dose de ribavirina está diretamente relacionada a melhor resposta virológica sustentada. Altas doses de ribavirina são essenciais para manter uma supressão viral, especialmente

nas primeiras semanas do tratamento. A dose recomendada no tratamento da hepatite C é de 15mg/Kg/dia (sendo a dose mínima de 13 mg/kg/dia).

TABELA 1

Drogas usadas no tratamento da hepatite C crônica:

Genótipo	Dose de PEG-INF- α	Ribavirina	Duração (semanas)	Evolução do tratamento (semanas)	Resposta virológica sustentada (%)
1 (4,5,6)	α 2a: 180 μ g/semana α 2b: 1,5 μ g/kg/semana	1,0g (< 75 kg) 1,25g (>75kg)	48	a) Sem resposta: HCV RNA na 12 ^a semana <2 log UI/mL ou HCV RNA + na semana 24. b) Resposta rápida: tratar por 24 semanas se HCV RNA – na semana 4 e carga viral inicial baixa (<600.000 UI/mL) *	40-61
2,3	Igual as acima	1,0 g	24	a) Sem resposta: incomum. b) Resposta rápida: tratar por 12 a 16 semanas se HCV RNA – na semana 4. *	75 – 80%

* Ainda em estudo.

4.7 Duração do tratamento utilizando a cinética viral

O Consenso da Sociedade Brasileira de Doenças Infecciosas na Manutenção e Tratamento de Hepatite C recomenda que a duração do tratamento em pacientes co-infectados seja de 48 semanas, independente do genótipo do vírus. Entretanto, vários estudos recentes questionam esta visão simplista no tempo de tratamento. Quando pacientes infectados pelo genótipo 2 ou 3 alcançam um HCV RNA negativo na

semana 4, e mantêm essa negatividade até a 12^a semana, o tempo de terapia pode ser reduzido para 24 semanas (estudos preliminares). Quando os pacientes portadores do genótipo 1 ou 4 encontram-se na mesma situação, mesmo assim a duração do tratamento é estendida a 48 semanas.

Se o PCR qualitativo para o VHC continuar positivo na semana 24, ou se houver uma redução no HCV RNA $< 2 \log$ UI/mL na semana 12, o tratamento deve ser interrompido, independente do genótipo viral. Neste caso o paciente é considerado não respondedor.

4.8 Monitorização dos pacientes

Devido às já conhecidas discrasias hematológicas associadas à terapia com PEG-INF e ribavirina, é importante obter a contagem plaquetária e o leucograma com diferencial durante o tratamento. Recomenda-se realizar um hemograma completo a cada 2 semanas nos primeiros 2 meses de tratamento. Se os exames forem normais, pode-se diminuir a frequência de monitorização. Se ocorrerem discrasias hematológicas, é recomendado, sempre que possível, o uso de fatores de crescimento ao invés da redução da dose dos medicamentos.

Testes de função tireoidiana, HIV RNA, e contagens de LT CD4 devem ser monitorizados trimestralmente. As mulheres devem ser submetidas a testes de gravidez no início da terapia, e mensalmente após o início da mesma. Antes do tratamento, deve-se esclarecer às mulheres sobre a importância da contracepção, devido à teratogenicidade da ribavirina.

É importante também obter um perfil lipídico do paciente, já que o interferon peguilado pode ocasionalmente provocar hipertrigliceridemia, especialmente nos pacientes infectados pelo HIV, cujo risco é aumentado devido ao uso concomitante de medicações anti-retrovirais.

4.9 Re-tratamento de pacientes recidivantes ou com falência terapêutica

Até o momento, os pacientes co-infectados (HIV/VHC), em contraste aos pacientes mono-infectados, não são candidatos ao transplante hepático, devido à progressão da doença e à ausência de resposta terapêutica.

Um crescente número de pacientes co-infectados que já receberam tratamento com interferon convencional, associado ou não à ribavirina, especialmente aqueles com progressão do estágio de fibrose, podem agora ser retratados com PEG-INF e ribavirina.

Para aqueles pacientes que já se submeteram ao tratamento com PEG-INF e ribavirina, e não responderam à terapia ou apresentaram recidiva da doença, não há atualmente nenhum esquema para controle da infecção. Apesar da ausência de resposta virológica sustentada nesses pacientes, 35 a 43% deles apresentam uma

redução no grau da fibrose hepática, demonstrando o efeito anti-fibrótico do interferon peguulado.

É sabido que pacientes que apresentaram recaídas após o término do tratamento com interferon convencional, associado ou não à ribavirina, respondem melhor ao re-tratamento com PEG-INF e ribavirina, quando comparado àqueles que não responderam à terapêutica com interferon (com ou sem ribavirina). Estudos recentes demonstraram uma taxa de resposta virológica sustentada de 55% em 66 pacientes que apresentaram recaídas e que foram retratados com PEG-INF (100-150 mcg/ semana) e ribavirina (100 mg/dia), comparado a apenas 20% nos 116 pacientes não respondedores tratados com o mesmo regime. Uma resposta virológica sustentada foi observada em 53% dos pacientes com recaídas e portadores do genótipo 1, comparado a 59% daqueles portadores dos genótipos 2 ou 3. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Nos pacientes que experimentaram falência terapêutica e foram submetidos a re-tratamento, 17% dos portadores de genótipo 1 alcançaram resposta virológica sustentada, comparado a 57% dos indivíduos com genótipos 2 ou 3.

Pacientes não aderentes à terapia anterior, ou aqueles que precisaram ter as doses dos medicamentos reduzidas devido a citopenias ou outros efeitos colaterais, usualmente respondem melhor ao re-tratamento do que aqueles que receberam doses plenas previamente. Os fatores responsáveis pela má adesão ao tratamento devem ser removidos, e as doses dos medicamentos devem ser ajustadas. Nos não respondedores, a eritropoietina e a filgastrina devem ser usadas precocemente, para que possíveis reduções nas doses das drogas sejam evitadas futuramente. Usuários de drogas e alcoólatras que não obtiveram uma resposta satisfatória ao tratamento prévio devido à dependência química, respondem bem ao re-tratamento, se esses fatores forem removidos. Isto também se aplica aos pacientes que não tiveram um adequado suporte social ou cultural. Pacientes obesos, com resistência insulínica, dislipidemia, esteatose, ou outras doenças hepáticas, tais como hemocromatose, devem ser retratados, preferencialmente após o diagnóstico e tratamento dessas outras complicações.

4.10 Tratamento da infecção aguda em pacientes HIV positivo

Surtos de infecções agudas pelo VHC em homossexuais foram relatados em algumas cidades européias. Apesar da baixa transmissibilidade do VHC através de relações sexuais, algumas práticas sexuais que levam a lesões traumáticas e ulcerações genitais foram associadas à infecção pelo VHC (BORTHOLI, 2007).

A história natural da infecção pelo VHC em pacientes portadores do HIV demonstra uma evolução para cronicidade. Entretanto, uma intervenção terapêutica precoce (ainda na fase aguda da infecção) é particularmente indicada nesses casos, embora o tratamento não deva ser instituído antes de 12 semanas após a exposição, devido à possibilidade de eliminação viral espontânea. Por outro lado, um atraso em começar o tratamento pode resultar em uma redução da resposta terapêutica.

O tratamento da infecção aguda pelo VHC em portadores do HIV parece prover um modelo de baixa resposta virológica, quando comparado aos pacientes HIV negativos. Entretanto, a eliminação viral observada em pacientes HIV positivo durante a fase aguda da infecção é maior do que a observada nos pacientes com infecção crônica.

4.11 Pacientes co-infectados HIV/VHC/VHB

Nos pacientes portadores de HIV que vivem em países desenvolvidos, a prevalência de múltiplas hepatites virais (VHB/VHC; VHB/VHD; VHB/VHC/VHD) é menor do que 3%. Entretanto, ainda é elevada, quando comparadas à população geral. Pacientes portadores de co-infecção VHB/VHC parecem apresentar inibição recíproca da replicação viral, quando um dos vírus torna-se predominante. Porém, essa predominância pode oscilar de um vírus a outro. Contudo, em pacientes com imunossupressão severa, a replicação de todos os vírus pode ocorrer simultaneamente. Em pacientes HIV positivo com boa resposta imune, a interferência parece ocorrer em favor do VHC, em detrimento ao VHB (BORTHOLI, 2007).

Não há nenhum consenso estabelecendo como deve ser o tratamento de múltiplas hepatites virais. Poucos estudos avaliaram a eficácia e segurança da combinação de PEG-INF e ribavirina para o tratamento de múltiplas infecções em pacientes HIV positivo. Quando possível, todos os vírus envolvidos nas hepatites devem ser tratados.

4.12 Interação entre anti-retrovirais e medicações anti-HCV

O uso do esquema anti-retroviral de forma correta é associado a um aumento na sobrevivência dos pacientes, por controlar o vírus HIV e retardar a progressão de dano hepático. O melhor prognóstico que o esquema TARV confere aos pacientes co-infectados provavelmente deve-se a uma desaceleração na progressão da fibrose hepática. Esse fato foi demonstrado principalmente nos pacientes HIV tratados com inibidores de protease (BORTHOLI, 2007).

Alguns estudos preconizam a introdução precoce de terapia anti-retroviral em pacientes co-infectados, considerando o início do regime em pacientes com contagens de LT CD4 > 350 células/mm³, particularmente em pacientes do sexo masculino e naqueles que foram infectados pelo vírus da hepatite C numa idade avançada, o que reduziria os efeitos resultantes de uma reconstituição imune e retardaria a progressão de doença hepática induzida pelo vírus C.

Uma grande complicação no tratamento dos pacientes portadores do HIV é a interação entre a ribavirina e algumas drogas anti-retrovirais.

A ribavirina pode reduzir a concentração de alguns inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos, embora pareça não haver conseqüências clínicas decorrentes desse efeito.

Os efeitos adversos dos ITRN foram associados à co-infecção com o VHC, sexo feminino, obesidade, e exposição prolongada a essas drogas. As principais combinações dos ITRN associadas a um menor dano hepático são lamivudina + abacavir (3TC + ABC) e entricitabina + tenofovir. Porém, a ribavirina interfere nos efeitos do ABC, e seu uso no esquema TARV desses pacientes deve ser analisado com cautela.

A maior toxicidade é resultante do uso concomitante de didanosina e ribavirina, que pode ser ainda pior com a adição de estavudina. Essas combinações aumentam a possibilidade de toxicidade mitocondrial e são potencializadas pela presença do HIV e do VHC. Em pacientes tratados com essas drogas anti-retrovirais combinadas com ribavirina, há aumento de chances de ocorrência de acidose láctica, pancreatite e descompensação hepática. Portanto, é recomendada a substituição desses anti-retrovirais nos pacientes que começarão o tratamento da infecção pelo vírus C. Além disso, o AZT deve ser substituído, sempre que possível, devido à frequência de anemia severa e neutropenia, quando o mesmo é administrado junto à ribavirina.

É importante enfatizar que as medicações anti-retrovirais, assim como as drogas usadas no tratamento e na profilaxia de diversas doenças oportunistas, são metabolizadas pelo fígado. Portanto, muitos desses metabólitos podem aumentar o risco de lesão hepática.

A tabela abaixo mostra as principais interações entre os ARV e as drogas usadas, facilitando a escolha das medicações anti-retrovirais no tratamento dos pacientes co-infectados.

TABELA 2

Nome	Efeitos adversos	Alternativa terapêutica	Interação com a terapia anti-HCV
Zidovudina	Anemia e neutropenia	Tenofovir	Aumenta a ocorrência de anemia causada por ribavirina
Didanosina (proscrita em co-infectados HIV/HCV)	Hepatotoxicidade; toxicidade mitocondrial	Lamivudina ou Efavirenz	A ribavirina inibe a fosforilação desta droga
Estavudina (proscrita em co-infectados HIV/HCV)	Hepatotoxicidade; toxicidade mitocondrial	Lamivudina ou Efavirenz	Não deve ser combinado à didanosina devido ao potencial de toxicidade mitocondrial
Nevirapina (proscrita em co-infectados HIV/HCV)	Hepatotoxicidade	Efavirenz	Não combinar com didanosina e estavudina; potencial de toxicidade mitocondrial

Continuação – TABELA 2

Nome	Efeitos adversos	Alternativa terapêutica	Interação com a terapia anti-HCV
Ribavirina	Hepatotoxicidade	Tolerada em baixas doses quando usada em combinação a outros inibidores de proteases	Aumenta a probabilidade de intolerância à terapia anti-retroviral

A combinação de ritonavir e saquinavir é altamente hepatotóxica, e seu uso não é recomendado nos pacientes co-infectados HIV/VHC com tuberculose concomitante, em que a má aderência ao tratamento e, principalmente, a elevação nos níveis de transaminases, resulta numa interrupção do tratamento com drogas anti-tuberculostáticas ou na introdução de regimes menos eficazes para o combate da tuberculose.

Os dados atualmente disponíveis são insuficientes para determinar a interação do atazanavir, tenofovir, fosamprenavir, e tipranavir com os regimes terapêuticos na infecção pelo VHC.

TABELA 3

Anti-retrovirais e doses recomendadas em falência hepática:

Nome	Metabolismo hepático	Recomendações
ITRN		
Lamivudina	Não	Não necessita de ajuste na dose
Zidovudina	Sim	Não necessita de ajuste na dose
Tenofovir	Não	Não necessita de ajuste na dose
ITRNN		
Efavirenz	Sim	Não recomendada
IP		
Atazanavir	Sim	Child-Pugh A: Não necessita de ajuste na dose. Child-Pugh B: 300mg ao dia. Child-Pugh C: contra-indicado.
Fosamprenavir	Sim	Child-Pugh A ou B: 700mg 02 vezes ao dia. Child C: contra-indicado (pois a dose não pode ser menor que 700 mg).

Continuação – TABELA 3

Nome	Metabolismo hepático	Recomendações
IP		
Indinavir	Sim	Child-Pugh A ou B: 600 mg 3 vezes ao dia. Child-Pugh C: não recomendado.
Saquinavir	Sim	Child-Pugh A ou B: não recomendado. Child-Pugh C: contra-indicado.
Associações a ritonavir		
Atazanavir/ritonavir	Sim	Não recomendado para alguns níveis de insuficiência hepática, pois não foi adequadamente estudado.
Fosamprenavir/ritonavir	Sim	Não recomendado.
Lopinavir/ritonavir	Sim	Não recomendado.
Saquinavir/ritonavir	Sim	Child-Pugh A ou B: não recomendado. Child-Pugh C: contra-indicado.
Tipranavir/ritonavir	Sim	Child-Pugh A: não necessita de ajuste na dose. Child-Pugh B ou C: contra-indicado.
Inibidores de fusão		
Enfuvirtide	Desconhecido	Não recomendado.

Manuscrito

Material e métodos

População de estudo:

Análise retrospectiva dos prontuários de pacientes já tratados ou em tratamento para hepatite C, atendidos no ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período entre agosto de 2005 e junho de 2008.

Cálculo da amostra:

Foram selecionados todos os 20 pacientes co-infectados HIV/VHC, que receberam tratamento para hepatite C, e analisados quanto a diferentes aspectos durante esse período. Também foram submetidos à mesma análise 11 pacientes HIV negativos, portadores apenas do VHC, que receberam o mesmo tratamento para hepatite C.

Objetivos:

- 1) Descrever os principais eventos adversos (EA) apresentados pelos pacientes, e a gravidade dos mesmos.
- 2) Analisar a taxa de EA estratificado por gravidade, a ponto de levarem à redução das doses das medicações usadas no tratamento da hepatite C, analisando as diferentes taxas de respostas nestas duas populações.
- 3) Analisar a média de variação do número de LT CD4 nos pacientes HIV positivos.
- 4) Verificar a taxa de resposta ao tratamento desses pacientes.
- 5) Analisar quais foram as principais formas de transmissão da hepatite C na população estudada.

Os efeitos colaterais na população estudada foram classificados em graus, variando de 1 a 4, de acordo com a gravidade dos mesmos.

TABELA 4

Classificação dos efeitos colaterais relacionados ao tratamento, de acordo com a gravidade dos mesmos:

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Hematócrito	>28.5 a <31.5%	>24 a <28.5%	>19.5 a <24%	<19.5%
Hemoglobina	9.5 a 11	8 a 9.4	6.5 a 7.9	<6.5
Leucócitos	>2500 a <4000	>1000 a <2500	>800 a <1000	<800
Granulócitos	>1000 a <1500	>750 a <1000	>500 a <750	<500
Plaquetas	75.000 a 99.000	50.000 a 74.999	20.000 a 49.999	<20.000 ou petéquias difusas
Febre	37.7 a 38.5 °C	38.6 a 39.5 °C	39.6 a 40.5 °C	>40.5 °C

Continuação – TABELA 4

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Humor	Leve ansiedade ou depressão	Moderada ansiedade ou depressão, requer terapia	Ansiedade ou depressão severas; ou episódio maníaco (requer assistência)	Psicose aguda, incapacidade; requer hospitalização
Força muscular	Fraqueza subjetiva, sem sinais ou sintomas objetivos	Leve fraqueza objetiva, sem redução na função	Fraqueza objetiva, limitação funcional	Paralisia
Fadiga	Sem declínio nas atividades diárias	Redução nas atividades normais em 25 a 49%	Redução nas atividades normais em 50%, não pode trabalhar	Não consegue cuidar de si próprio

Dados demográficos:

Para cada paciente foi preenchido um formulário de caso, incluindo dados demográficos, dados clínicos, laboratoriais e virológicos. Os dados demográficos incluíam sexo, idade, fatores de risco e presença de comorbidades, utilizando-se as informações contidas no prontuário médico e na ficha de notificação epidemiológica do agravo do Ministério da Saúde. Quando um paciente possuía mais de um fator de risco para infecção pelo VHC, era considerado apenas aquele de maior risco.

Crítérios de inclusão:

Estar matriculado no ambulatório de Doenças Infecciosas do HUCAM e submeter-se a tratamento para hepatite C, durante o período de agosto de 2005 a junho de 2008.

Crítérios de exclusão:

Pacientes portadores de hepatite C sem indicação ou que não aceitaram iniciar tratamento, mesmo tendo indicações para tratar-se.

Análise laboratorial:

Todos os pacientes tiveram a detecção do VHC feita através da técnica de PCR, enquanto a detecção da infecção pelo HIV foi feita através de triagem pelo ELISA e confirmação por imunofluorescência.

Resultados:

As principais análises verificadas durante o estudo são descritas abaixo, e incluem: principais efeitos colaterais apresentados pelos pacientes e a gravidade dos mesmos, redução das doses das drogas anti-VHC devido a efeitos colaterais, análise

das taxas de LT CD4 e carga viral em pacientes co-infectados HIV/VHC e taxa de resposta ao tratamento.

1) Principais efeitos colaterais:

Todos os 31 pacientes analisados apresentaram sintomas gerais em algum momento do tratamento após receber interferon, dentre os quais podemos destacar: cefaléia, mialgias, mal-estar, cansaço, náuseas, irritabilidade, prostração, inapetência, febre, calafrios, insônia e perda de peso durante o tratamento (que variou de 2,5 Kg a 8,0 Kg entre os pacientes analisados).

Outro importante efeito colateral observado em todos os pacientes foi anemia. Em alguns casos foi necessário usar eritropoietina, porém alguns pacientes necessitaram de redução das doses ou até mesmo de suspensão do tratamento de hepatite C. Foi observado que 55% dos pacientes portadores do HIV também apresentaram granulocitopenia, enquanto o mesmo efeito ocorreu em 36,3% dos pacientes HIV negativos.

Com relação à gravidade dos efeitos colaterais, dez pacientes entre os 20 co-infectados apresentaram sintomas leves, classificados como grau 1. Oito pacientes apresentaram sintomas grau 2, enquanto 1 paciente apresentou sintomas classificados como grau 3 e outro como grau 4. Já no grupo dos portadores apenas do VHC, observou-se que 8 pacientes estudados apresentaram sintomas classificados como grau 1, enquanto 2 pacientes apresentaram sintomas grau 2 e apenas 1 paciente apresentou sintomas grau 3.

TABELA 5

Avaliação dos efeitos adversos com o tratamento em 20 pacientes com a co-infecção HIV/VHC e 11 pacientes portadores apenas do VHC:

Descrição dos Efeitos Adversos			
Efeito adverso	HIV/VHC (20)	VHC (11)	Significância
Febre	(20) – 100%	(11) – 100%	Não significativa (NS)
Adinamia	(20) – 100%	(11) – 100%	NS
Irritabilidade	(20) – 100%	(11) – 100%	NS
Perda de peso	(20) – 100%	(11) – 100%	NS
Anemia	(20) – 100%	(11) – 100%	NS
Granulocitopenia	(11) – 55%	(4) – 36.3%	NS
Queda de LT CD4	(14) – 70%	Não se aplica (NA)	NS

TABELA 6

Análise da gravidade dos efeitos adversos na população estudada:

Gravidade dos Efeitos Adversos			
Grau	HIV/VHC (20)	VHC (11)	Significância
1	(10) – 50%	(8) – 72.2%	NS
2	(8) – 40%	(2) – 18%	NS
3	(1) – 5%	(1) – 9%	NS
4	(1) – 5%	0	NS

2) Redução da dose por efeitos colaterais:

Outra observação importante foi feita com relação à redução das doses das drogas usadas no tratamento da hepatite C, mediante a gravidade dos efeitos colaterais. Foi necessário reduzir a dose do tratamento em 60% dos pacientes co-infectados, enquanto a mesma medida foi necessária em 45,4% dos pacientes mono-infectados. Foi feita a suspensão do tratamento de 3 pacientes, devido a anemia e granulocitopenia importantes. Destes, 2 eram co-infectados, e após algumas semanas de suspensão, puderam retornar ao tratamento, porém com redução das doses utilizadas. O outro paciente em questão era HIV negativo, e não mais retornou ao tratamento.

Dentre os 12 pacientes co-infectados que reduziram a dose do tratamento, 50% faliram ou apresentaram recaídas da doença, enquanto 4 obtiveram cura da doença. Apenas 1 paciente abandonou o tratamento, enquanto outro paciente ainda aguarda o resultado do PCR de 48 semanas para avaliação de resposta terapêutica. Dentre os 5 pacientes mono-infectados que reduziram doses terapêuticas, 2 não obtiveram sucesso com o tratamento, 1 curou-se e outros 2 pacientes aguardavam resultado do PCR.

Dos 20 pacientes HIV positivos analisados no estudo, apenas 1 não usava esquema anti-retroviral ao iniciar tratamento para hepatite C, porém esse paciente teve que iniciar esquema TARV devido à queda dos níveis de LT CD4 e ao aumento da carga viral após iniciar uso de interferon. Dos 19 pacientes que já utilizavam esquema anti-retroviral, 13 (68,4%) sofreram alguma mudança no esquema inicialmente proposto, devido a efeitos colaterais, principalmente anemia. Muitas vezes a mudança no esquema TARV era feita na tentativa de não reduzir doses do interferon ou ribavirina.

Dentre os 20 pacientes portadores do vírus HIV analisados no estudo, 14 tiveram redução dos níveis de LT CD4 durante o tratamento, sendo que, em números absolutos, a maior queda registrada foi de um paciente que apresentava CD4 1001 antes do tratamento, e após o mesmo seu CD4 era de 332. As taxas de queda variaram de 8.44% a 68.15%, e foram maiores nos pacientes com maiores efeitos colaterais e menor resposta ao tratamento. Observou-se que 4 pacientes não apresentaram quedas nas taxas de LT CD4, enquanto não foram encontradas novas dosagens de LT CD4 e carga viral para comparação posterior ao tratamento em 2 pacientes.

TABELA 7

Redução das doses de interferon e/ou ribavirina devido a efeitos adversos:

Redução das doses por efeitos adversos			
	HIV/VHC (20)	VHC (11)	Significância
Reduziu	(12) – 60%	(5) – 45.4%	NS
Não reduziu	(8) – 40%	(6) – 54.6%	NS

TABELA 8

Resposta terapêutica após redução das doses de interferon e/ou ribavirina, em 12 pacientes co-infectados HIV/VHC e 5 pacientes mono-infectados:

Resposta terapêutica após redução das doses do tratamento			
	HIV/VHC (12)	VHC (5)	Significância
Cura	(4) – 33,3%	(2) – 40%	NS
Falência	(6) – 50%	(2) – 40%	NS
Abandono de tratamento	(1) – 8,33%	0	NA
Aguardando PCR	(1) – 8,33%	(1) – 20%	NA

TABELA 9

Análise da variação dos níveis de LT CD4, nos 20 pacientes co-infectados HIV/VHC submetidos ao tratamento:

Variações nas taxas de LT CD4 com o tratamento		
	HIV/VHC (20)	Significância
Sem redução na contagem de LT CD4	(4) – 20%	NS
Sem outras amostras de LT CD4 para comparação	(2) – 10%	NS
Redução <10%	(1) – 5%	NS
Redução >10% e <50%	(9) – 45%	NS
Redução >50%	(4) – 20%	NS

3) Taxa de resposta ao tratamento:

Dos 31 pacientes analisados no estudo, 13 obtiveram cura. Destes, 8 eram co-infectados, enquanto 5 eram portadores apenas do vírus C. Onze pacientes não responderam ao tratamento, sendo 6 deles HIV positivos e 5 HIV negativos. Cinco pacientes ainda aguardam resultado de PCR para análise da resposta ao tratamento, sendo 4 deles HIV positivos e 1 HIV negativo; enquanto 2 pacientes HIV positivos abandonaram o tratamento.

Esperava-se encontrar taxas maiores de cura e menores de falência nos pacientes mono-infectados, porém os resultados obtidos no estudo não apresentaram significância estatística. O paciente mono-infectado que aguarda o resultado do PCR ainda está em tratamento, enquanto os 4 pacientes HIV positivo não retornaram para realização do exame e controle de cura.

TABELA 10

Análise da taxa de resposta ao tratamento entre os 31 pacientes analisados no estudo:

Desfecho do tratamento			
	HIV/VHC (20)	VHC (11)	Significância
Cura	(8) – 40%	(5) – 45,5%	NS
Falência	(6) – 30%	(5) – 45,5%	NS
Abandono de tratamento	(2) – 10%	0	NA
Aguardando PCR	(4) – 20%	(1) – 9%	NA

4) Formas de transmissão:

Ao analisarmos os fatores de transmissão do vírus C, observamos que 13 pacientes não sabem como contraíram o vírus, o que sugere melhor investigação quanto a outras possíveis formas de transmissão, tais como tatuagens, *piercings* e acupuntura. Dentre esses 13 pacientes, 8 eram portadores do vírus HIV, enquanto 5 eram portadores apenas do VHC. A segunda forma de transmissão mais freqüentemente encontrada foi o uso de drogas injetáveis (11 casos), sendo que 10 eram HIV positivo, e apenas 1 era HIV negativo. A transfusão sanguínea antes de 1993 foi apontada como fator de transmissão em 4 pacientes, todos HIV negativo. A forma sexual foi encontrada em 2 pacientes HIV positivo, enquanto apenas 1 paciente contraiu o vírus C durante acidente de trabalho, sendo este HIV negativo.

TABELA 11

Análise das formas de transmissão da hepatite C entre os 31 pacientes analisados no estudo:

Formas de transmissão			
	HIV/VHC (20)	VHC (11)	Significância
Desconhecido	(8) – 40%	(5) – 45,5%	NS
Uso de drogas injetáveis	(10) – 50%	(1) – 9%	p<0,05
Transfusão sanguínea antes de 1993	0	(4) – 36,5%	p<0,05
Sexual	(2) – 10%	0	NS
Acidente de trabalho	0	(1) – 9%	NS

Conclusões:

Foram analisados 31 pacientes portadores de hepatite C, HIV positivos ou não, que submeteram-se ao tratamento no ambulatório de doenças infecciosas do HUCAM. As drogas utilizadas no tratamento levam a efeitos colaterais na maioria das vezes tolerados pelos pacientes, como adinamia, inapetência e perda de peso, porém em alguns casos ocorreram efeitos adversos importantes, sendo necessária redução das doses dos medicamentos utilizados ou mesmo suspensão do tratamento em alguns casos. Os pacientes co-infectados constituem-se numa população especial, já que muitas drogas utilizadas no esquema TARV são hepatotóxicas, o que, acrescido à anemia e à toxicidade hepática provocada pela ribavirina, contribui para aumentar a má adesão, a intolerância ao tratamento e à falência terapêutica.

No estudo, o uso de drogas injetáveis foi apontado como a segunda forma de transmissão mais prevalente, já que 41.9% dos entrevistados não sabiam como contraíram o VHC, o que implica numa investigação minuciosa de outras formas até então consideradas sem importância para transmissão de hepatite C, como tatuagens, hemodiálise, acupuntura e *piercings*. A transfusão sanguínea antes de 1993 e o uso de drogas injetáveis foram os únicos itens analisados no trabalho que obtiveram diferença estatisticamente significativa.

Ao analisar o desfecho do tratamento nos 2 grupos, observou-se que as percentagens de cura foram maiores nos indivíduos HIV negativo, assim como observado em outros estudos, porém sem diferença estatisticamente significativa, podendo entretanto sofrer alterações após análise dos resultados dos PCR ainda pendentes. O resultado obtido pode também dever-se ao pequeno número de pacientes na amostra estudada, podendo sofrer alterações importantes nos resultados finais em estudos com maior número de pacientes envolvidos.

Bibliografia:

BARONE, A. **Hepatitis C: Virological Aspects and Practical Implications.** Outubro 2007.

BORTHOLI, E. **Basic Guidelines for the Treatment of HIV/HVC Co-Infection.** Outubro 2007.

CAVALCANTI, E.; MARTINS, H. **Clínica Médica dos Sinais e Sintomas ao Diagnóstico e Tratamento**, v1, p. 524, 2007.

CAVALHEIRO, N. **Hepatitis C: Genotyping.** Outubro 2007.

DIAMENT, D. **Epidemiological Aspects of Hepatitis C in Brazil.** Outubro 2007.

GONÇALES, F. **Retreatment of Hepatitis C Patients Who Previously Experienced Treatment Failure.** Outubro 2007.

GONÇALES, N.; GONÇALES, F. **Laboratory Testing for Hepatitis C.** Outubro 2007.

McGOVERN, B. **Epidemiology, natural history, and diagnosis of hepatitis C in the HIV-infected patient.** Junho 2008.

McGOVERN, B. **Management and treatment of hepatitis C in the HIV-infected patient.** Fevereiro 2008.

MELO, C.; ARAÚJO, E.; BARONE, A. **Basic Aspects of the Treatment for Hepatitis C: Mechanisms of Action of Interferon Alpha and Ribavirin and the Bases of Individualization.** Outubro 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hepatitis Virais: O Brasil está Atento.** 2008. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 3ª Ed – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

MITRE, H.; MENDONÇA, J. **Co-infection with Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus.** Outubro 2007.

PRADO, K. **Sexual Transmission of HCV.** Outubro 2007.

REUTER, T. **Co-Infecção HIV/VHC: Estudo da prevalência e da evolução clínica e mortalidade em pacientes co-infectados atendidos em Vitória, Espírito Santo**, p. 73_84, Dezembro 2003.

VIGANI, A. **Adverse Event Management.** Outubro, 2007.