

Hepatites virais têm papel de destaque entre agravos dos pacientes HIV+

Nos anos recentes, são inúmeros os estudos que relacionam o impacto da co-infecção das hepatites virais, especialmente dos tipos B e C, nas pessoas infectadas pelo vírus HIV ou com Aids. Isoladamente, as três patologias têm elevadas prevalências em inúmeras regiões e países do mundo e se encontram entre as dez doenças infecciosas com maior mortalidade, segundo estatísticas das principais organizações da área de saúde do mundo. A co-infecção HIV e hepatites virais vem se configurando como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial.

Dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças norte-americano (CDC) estimam que, no mundo, são 370 milhões as pessoas com infecção crônica causada pelo vírus da hepatite B (HBV), enquanto que o total de infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) é calculado em 130 milhões de casos. Já a população portadora do HIV está estimada em 40 milhões de pessoas. Calcula-se que de 2 a 4 milhões das pessoas que vivem com HIV/Aids também sejam

As co-infecções com HBV e HCV entre soropositivos representam importante problema de saúde pública em todo mundo, impondo novos desafios aos infectologistas em termos dos tratamentos voltados a esses pacientes

portadoras do HBV, número que salta para 4 a 5 milhões em termos dos soropositivos co-infectados pelo HCV.

Os três vírus – HBV, HCV e HIV – compartilham vias comuns de transmissão (parenteral, sexual e vertical), mas guardam diferenças quanto à prevalência por região geográfica e à eficiência que certos tipos de exposições têm em termos de transmissão. Entre soropositivos dos EUA e Europa, a prevalência da hepatite B crônica situa-se na faixa de 6-14% dos pacientes, com índices que vão de 4-6% entre os heterossexuais, de 9-17% entre os homens que fazem sexo com homens (HSH) e de 7-10% entre os usuários de drogas injetáveis (UDIs). Já a infecção pelo HCV foi diagnosticada entre 25-30% dos HIV+, sendo que a co-infecção está presente entre 72-95%

dos UDIs, entre 9-27% de heterossexuais e de 1-12% de HSH.

No Brasil, o Programa Nacional de Controle e Prevenção das Hepatites Virais estima que, a partir de estudos já realizados no país, a prevalência da co-infecção com HBV esteja presente em torno de 5 a 8% dos pacientes HIV+; já a população de soropositivos que também é portadora do HCV está na faixa de 17 a 36% dos casos. Segundo cálculos do Programa Nacional de DST/Aids, são 600 mil as pessoas vivendo com HIV/Aids no país.

São poucos os estudos disponíveis que indicam a prevalência da co-infecção do HIV com os vírus B e C das hepatites virais. O quadro abaixo relaciona algumas das pesquisas realizadas em diferentes regiões do país que procuraram mapear a incidência da co-infecção do HIV-HBV.

Prevalência da co-infecção HIV-HBV em diferentes estudos no Brasil

Cidade	Número	HBsAg + (%)	Anti-HBc + (%)	UDI (%)	Autor
Belém/PA	406	7,9	51	10,6	Monteiro, 2004
Cuiabá/MT	1000	3,7	40	2,4	Pereira, 2006
Campinas/SP	226	5,3	44	29	Pavan, 2003
Ribeirão Preto/SP	401	8,5	40	22,2	Souza, 2004
São Paulo/SP	1693	5,7	38	-	Correa, 2000
Florianópolis/SC	93	24,3	71	36,5	Treitinger, 1999
Uberlândia/MG	183	6,0	20,7	-	Borges, 2006

Intercorrências

Não foram observadas interações significativas entre o HIV e o HAV, vírus causador da hepatite A; já a interação entre HIV e as hepatites B e C é bem evidente. Além da aceleração do acometimento hepático, observam-se piores taxas de resposta ao tratamento. O manejo das hepatites crônicas virais em pacientes HIV+ é complexo e deve ser realizado, preferencialmente, em serviços especializados e por profissionais experientes no tratamento de ambas as doenças.

Estudos norte-americanos e europeus revelam que as hepatopatias (insuficiência hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma) têm se tornado importante causa de hospitalização e óbito entre os soropositivos. Após a introdução da terapia anti-retroviral altamente potente, houve aumento da expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV/Aids e significativa mudança do padrão de morbimortalidade, com decréscimo dos óbitos por doenças oportunistas. Os indicadores demonstram um aumento das complicações decorrentes das doenças hepáticas crônicas – ocasionadas pelas hepatites virais, toxicidade medicamentosa e pelos abusos do consumo de álcool e drogas –, fazendo com que ocupem posição de destaque entre as causas-morte das pessoas vivendo com HIV e Aids.

Para os especialistas responsáveis pelos pacientes co-infectados surgiram os desafios do tratamento simultâneo de infecções que têm, isoladamente, elevado grau de complexidade. No manejo de ambas as infecções, eles devem estar atentos às manifestações clínicas, marcadores sorológicos e bioquímicos que os pacientes possam apresentar, sobretudo, aos impactos das opções terapêuticas e às interações medicamentosas que elas podem ocasionar.

Diagnóstico laboratorial

É fundamental a solicitação dos testes sorológicos para as hepatites virais A, B e C no início do acompanhamento dos pacientes soropositivos. Em geral, não se observam dificuldades para o diagnóstico sorológico das hepatites virais nessa população. Eventualmente, pacientes com alto grau de imuno-

deficiência podem apresentar resultados falso-negativos, sendo que quanto maior a imunodepressão, maior a possibilidade dessa ocorrência. Portanto, uma única sorologia em pacientes HIV+ não é critério suficiente para afastar a infecção pelos patógenos causadores das hepatites virais.

Para os soropositivos que apresentam quadro clínico e/ou laboratorial sugestivo de hepatite viral, com sorologia repetidamente negativa e após se descartar outros diagnósticos, recomenda-se a realização de exames de biologia molecular, HBV-DNA ou HCV-RNA. Deve-se observar ainda a necessidade de realização de sorologia para HTLV, que apresenta o mesmo mecanismo de transmissão que os vírus hepatotrópicos, apesar de não se conhecer a importância da co-infecção destes vírus com o HTLV.

Profilaxia do HBV

A necessidade de imunização contra o vírus da hepatite B nos pacientes com HIV e não expostos ao HBV, ou ainda não vacinados, é apoiada por diversos fatores: 1) atualmente é possível que populações de alto risco exponham-se ao HIV antes de desenvolverem imunidade específica ao vírus B; 2) há uma perda acelerada do Anti-HBs nos indivíduos HIV+ que tiveram soroconversão espontânea; e 3) existe um risco aumentado dos co-infectados de se tornarem portadores crônicos do vírus B.

A vacina recombinante contra a hepatite B em doses habituais nos pacientes HIV+ promove resultados inferiores aos que se observam em indivíduos imunocompetentes. A resposta imunológica à vacina contra o HBV nas doses usuais em adultos com HIV/Aids situa-se entre 20% a 50%, muito inferior ao observado em indivíduos imunocompetentes (95%). Este padrão de resposta é diretamente relacionado à contagem de linfócitos

CD4, tendo se observado um padrão de soroconversão de 70% nos indivíduos com CD4 superior a 500 células/mm³. Atualmente recomenda-se a quarta dose de vacina (0,1,2,6 meses) e a duplicação da dose, em cada imunização, e avaliação sorológica após o término do esquema vacinal para verificar a soroconversão.

Biópsia hepática

A realização da biópsia hepática permite identificar o grau de envolvimento histológico da doença, revelando o real grau de estadiamento estrutural e necroinflamatório presente no paciente co-infectado. Este exame possibilita também o diagnóstico de outras comorbidades eventualmente apresentadas por esta população: esteatose hepática, infecções oportunistas, hepatites por outras etiologias. Poderá, inclusive, detectar pacientes que não necessitem de tratamento do quadro de hepatite (fígado reacional, ou seja, com alterações tidas como mínimas ou marginais).

Em geral, a biópsia por agulha é a mais recomendada, pois permite a retirada de fragmentos de áreas distantes da cápsula de Glisson (as áreas subcapsulares mostram muitas alterações inespecíficas). Além disso, a biópsia transcutânea deverá ser realizada com o auxílio de ultra-sonografia ou tomografia computadorizada. Não se recomenda a realização deste procedimento na ausência deste guia instrumental (biópsia “às cegas”).

Em princípio, todos os pacientes HIV+ co-infectados deveriam realizar biópsia hepática ao se considerar a possibilidade de adoção do tratamento das hepatites B ou C. Em situações excepcionais, na impossibilidade de realização da biópsia hepática, a introdução da terapêutica deve ser considerada a partir da avaliação de outros critérios clínicos e exames laboratoriais.

Critérios para indicação da biópsia hepática

- HCV-RNA ou HBV-RNA positivo
- Doença hepática compensada
- Contagem de plaquetas > 60.000/mm³
- Atividade de protrombina > 50%
- Investigação clínica de outras condições que não hepatite B ou C
- Ausência de contra-indicações às terapias das hepatites B e C

Evolução mais rápida da hepatite C no HIV+ impõe tratamento do HCV

Em virtude de os vírus HIV e HCV compartilharem os principais mecanismos de transmissão – parenteral, vertical e sexual – observa-se que a prevalência de Hepatite C entre os soropositivos tem sido muito superior ao índice registrado entre a população em geral. Estima-se que cerca de um terço das pessoas que vivem com HIV/Aids está também infectada pelo HCV (vírus da hepatite C). Esses índices podem variar de 4% a 90%.

Mesmo a prevalência da co-infecção na população de soropositivos vai depender dos fatores de risco envolvidos na transmissão do HIV e do HCV, respectivamente. Os pacientes com fatores de risco para transmissão parenteral (usuários de drogas e receptores de sangue e seus derivados) apresentam alta prevalência para ambos os vírus. Dados apontam que essa taxa pode variar de 75% a 90% dos pacientes. Para aqueles que adquiriram a infecção pela via sexual, a taxa de co-infecção está presente entre 10% a 30% dos pacientes.

A evolução da hepatopatia causada pelo HCV é mais rápida na população co-infectada. Em comparação com a infecção isolada do HCV, a co-infecção com o HIV está associada com cargas virais do HCV mais elevadas, processo de fibrose acelerado, taxas maiores e mais aceleradas de cirrose, risco aumentado de morbidade e mortalidade causada por doença hepática terminal, desenvolvimento de carcinoma hepatocelular mais precoce e incidência aumentada da toxicidade hepática relacionada ao uso de anti-retrovirais.

No contexto em que as pessoas soropositivas tiveram a longevidade aumentada pela terapia anti-retroviral de alta potência e diante da alta prevalência da co-infecção HIV-HCV e do curso acelerado da hepatite pelo HCV, tem se observado um aumento da morbi-mor-

Tratamento requer biópsia prévia para avaliar grau de comprometimento hepático; dependendo das condições clínicas do soropositivo, terapêutica da hepatite C será idêntica à utilizada para o paciente mono infectado pelo HCV

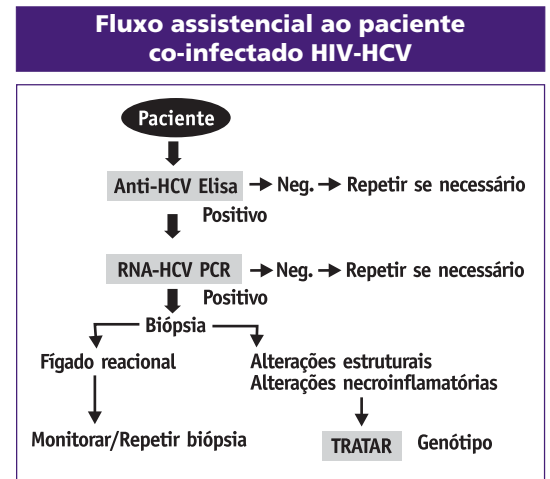
talidade por doença hepática entre essa população. Este quadro sinaliza a importância da realização de um tratamento seguro e efetivo contra a hepatite C nesse grupo de pacientes.

Em geral, pacientes co-infectados HIV-HCV que apresentam estabilidade clínica e laboratorial da infecção pelo HIV poderão ser tratados seguindo as mesmas normas do protocolo de tratamento estabelecido para os pacientes mono infectados pelo HCV, conforme preconiza a Portaria nº 863/02, do Ministério da Saúde, que estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica C. Ainda segundo a portaria, os soropositivos com doença oportunista em atividade ou sem estabilidade clínico-laboratorial, o tratamento da doença oportunista e/ou HIV deve ser prioridade.

A indicação do II Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia (SPI) para Manuseio e Terapia da Hepatite C, de 2004, é que o tratamento específico para a infecção pelo HCV em pacientes soropositivos deve levar em consideração a presença do RNA do HCV, o diagnóstico histológico e a elevação das transaminases, preferencialmente a ALT. Serão tratados os pacientes que apresentarem a presença do RNA do HCV, elevação de enzimas hepáticas e o seguinte critério histológico: = F2 e/ou atividade periportal = A2.

Indicações de tratamento

Segundo o consenso da SPI, os critérios de inclusão no tratamento são pacientes com diagnóstico



Fonte: II Consenso SPI para Manuseio e Terapia da Hepatite C, 2004

de infecção pelo HIV na faixa etária de 18 a 65 anos, sem indicação de tratamento anti-retroviral ou com a indicação de tratamento, mas que apresentem linfócitos T CD4+ maior que 200 cel/mm³ e doença estabilizada pelo HIV, de acordo com critérios estabelecidos pelo consenso brasileiro de tratamento de adolescentes e adultos soropositivos, do Programa Nacional de DST/Aids.

A presença de qualquer doença oportunista em atividade ou de qualquer sinal ou sintoma clínico inespecífico da infecção pelo HIV (emagrecimento, febre, adenomegalia etc.), que na opinião do profissional médico exija investigação apropriada, é um dos critérios de exclusão para o início do tratamento. Hepatopatia descompensada, doenças metabólicas (diabetes mellitus, doença da tireóide etc.) descompensadas ou não controladas, renais crônicos, cardiopatias severas, história progressiva ou atual de doença arterial coronariana, são

condições que também excluem a possibilidade de tratamento da Hepatite C. Veja a relação das situações de exclusão no quadro abaixo.

Critérios de exclusão do tratamento do HCV

- Plaquetas < 50.000 mm³
- Neutrófilos < 1.500 mm³
- Hb < 11,0 g
- Deficiência de G6fosfato
- Hemoglobinopatias ou antecedente de anemia hemolítica
- Doença hepática descompensada
- Doenças metabólicas (diabetes mellitus, doença da tireóide etc.) descompensadas ou não controladas
- Cardiopatias severas, história pregressa ou atual de doença arterial coronariana
- Renais crônicos
- Dependentes de álcool ou de drogas psicoativas
- Doenças auto-imunes, a critério médico
- Gestação ou amamentação
- Parceiros sexuais de mulheres grávidas ou pretendendo engravidar
- Doença psiquiátrica ou qualquer outro antecedente considerado grave
- Presença de doença oportunista em atividade ou de qualquer sinal ou sintoma clínico inespecífico da infecção pelo HIV

O tempo de duração do tratamento de pacientes co-infectados HIV-HCV será determinado em virtude do tipo de genótipo infectante, sendo que a terapêutica atingirá o período de 48 semanas (12 meses) para os portadores do genótipo 1. Já os pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 com CD4 = 350 cel/mm³, o prazo é de 24 semanas (seis meses); naqueles com a taxa de CD4 = 200 e < 350, o tratamento poderá se estender de 24 a 48 semanas, ficando a critério médico o tempo de duração.

As drogas de escolha serão o interferon peguilado (dosagem de 1,5 mcg/kg/semana para o interferon peguilado alfa-2b e de 180 mcg/semana para a formulação do interferon peguilado alfa-2a), ambos associados à ribavirina na posologia de 11 a 15 mg/kg/dia.

No caso dos pacientes que tenham alguma contra-indicação para o uso de ribavirina, eles deverão receber interferon peguilado monoterapia, de acordo com as posologias indicadas. Porém, é importante enfatizar a necessidade da associação deste antiviral princi-

palmente nos três primeiros meses do tratamento, podendo se utilizar de recursos outros que não a interrupção do uso da ribavirina.

Segundo o Consenso, ainda não existem dados de literatura definitivos sobre o tempo adequado de tratamento para os pacientes co-infectados, que apresentem genótipos 2 ou 3. A recomendação de menor tempo de tratamento proposta teve por base a experiência com pacientes mono-infectados.

O documento salienta ainda que há estudos que indicam que a recaída da hepatite C tem sido maior naqueles pacientes co-infectados com genótipo 3 do que na população mono-infectada. Acredita-se que isso seja decorrente de uma cinética viral do HCV, diferente nessa população. Em virtude dessa constatação, há especialistas que propõem estender o tratamento dos pacientes co-infectados até 48 semanas, mesmo naqueles com genótipos 2 e 3.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica C, do Ministério da Saúde, chama a atenção para a interação entre os medicamentos utilizados na terapia anti-retroviral e no tratamento da hepatite C. Recomenda-se cautela no uso simultâneo de ribavirina e ddI, que pode aumentar o risco de acidose láctica e pancreatite. Também sugere cau-

tela na associação de zidovudina com ribavirina, pois as duas drogas têm como efeito adverso a anemia. Sempre que possível, durante o tratamento com ribavirina, deve-se utilizar esquema anti-retroviral que não contenha essas drogas.

Efeitos colaterais

O Consenso da SPI chama a atenção para alguns possíveis efeitos colaterais:

▲ **Anemia:** ao observar queda de pelo menos 2g de Hb inicial e Hb < 10g, deve-se introduzir eritropoetina, mantendo até o limite dos três primeiros meses; após esse período, se necessário, diminuir a ribavirina para 50% da dose e aumentar progressivamente de acordo com a tolerância do paciente.

▲ Em caso de neutropenia abaixo de 1.000 neutrófilos, deve-se adicionar G-CFS (granuloquine®). Se a queda se mantiver inferior a 500 neutrófilos, suspender o tratamento.

▲ Havendo queda do CD4 maior que 25% do valor inicial e elevação da carga viral acima de 1 log, deve-se reavaliar riscos, com eventual suspensão do tratamento do HCV e/ou revisão da terapia do HIV.

▲ Não é recomendada a monoterapia com a ribavirina pelos dados disponíveis atualmente.

Rotina de monitoramento ambulatorial

Na primeira consulta, com sorologia positiva para HCV, devem ser solicitados os exames: PCR qualitativo; bioquímica com perfil hepático (AST, ALT, GGT, FA, BTF, glicose, colesterol, amilase, ácido úrico); eletroforese de proteína; coagulograma; hemograma e USG abdominal.

Na segunda consulta, anterior ao início do tratamento, os exames devem ser: positividade para o PCR; genotipagem; biópsia hepática; TSH, T4 livre; teste de gravidez (com termo de compromisso); coagulograma (TP/INR); eletroforese de proteínas; eletrocardiograma; alfa fetoproteína; FAN e fator reumatóide; fundo de olho (se diabético ou HAS).

No decorrer do tratamento, os exames a serem solicitados serão: a) hemograma semanal nas duas

primeiras semanas, após mensal; b) exame clínico e bioquímico mensal e seis meses pós-tratamento; c) TSH, T4 livre no 3º, 6º e 12º mês e seis meses pós-tratamento; d) endoscopia digestiva alta (se F3/F4); e) USG no 6º e 12º mês e seis meses pós-tratamento; f) acompanhamento do CD4, se possível a cada dois meses durante o tratamento; g) dosagem de amilase e lactato durante o tratamento; h) coagulograma (TP/INR) no 6º e 12º mês e seis meses pós-tratamento, se o paciente apresentar F3/F4, o exame deve ser mensal; i) alfa fetoproteína no 6º e 12º mês (se F3/F4); j) eletroforese de proteínas no 3º, 6º e 12º mês e seis meses pós-tratamento; k) refazer o PCR no 12º mês da terapêutica e, se negativo, repetir após seis meses do término do tratamento.

Terapêutica da co-infecção HIV-HBV dispõe de drogas com atuação comum

A história natural da hepatite B demonstra a evolução para a cronicidade em 5% a 10% dos indivíduos adultos imunocompetentes. Os estudos têm demonstrado que esse quadro evolui de forma mais frequente – cerca de cinco vezes – nos pacientes co-infectados pelo HIV. Acredita-se que esta situação está relacionada ao comprometimento de células T associado à infecção pelo HIV.

Esses pacientes apresentam um aumento da imunotolerância, devido à baixa contagem de linfócitos T CD4, uma elevada carga viral do HBV e uma atividade citolítica pequena, apesar de um substancial número de pacientes desenvolverem grave fibrose e cirrose na presença de mínima atividade inflamatória.

Dados recentes indicam que fatores virais específicos - tais como a intensidade da viremia, genótipos (A-H) ou a emergência de cepas mutantes -, não resultam em diferenças entre pacientes co-infectados HIV-HBV e indivíduos mono-infectados pelo HBV. No entanto, há demonstração quanto à importância da genotipagem do HBV no prognóstico e na resposta terapêutica no paciente co-infectado, com identificação do genótipo G como indutor de uma rápida progressão da fibrose hepática.

Dados epidemiológicos indicam que o genótipo A do HBV acomete indivíduos de comportamento de risco, principalmente homens que fazem sexo com homens, que tendem a ser HBeAg positivos. O genótipo D aparece mais associado aos usuários de drogas endovenosas e portadores do vírus mutante HBeAg negativo.

Entre os pacientes co-infectados submetidos à terapia anti-retroviral de alta potência, alguns desenvolveram hepatite reagudizada grave, decorrente da restauração imune e de alta carga viral intra-

hepática. Para evitar essa situação, sempre que possível cogitar-se do tratamento prévio da hepatite B antes da introdução dos anti-retrovirais. Havendo também indicação de terapia para o HIV, então a utilização de medicamentos de ação comum a ambos os vírus torna-se obrigatória na introdução do tratamento da infecção pelo HIV.

A terapia em soropositivos com hepatite B crônica tem sido insuficientemente pesquisada. Muitos dos estudos publicados não foram randomizados, tiveram uma amostra pequena, não consideraram os aspectos histológicos dentro dos parâmetros de resposta terapêutica e foram realizados principalmente no período que antecedeu a adoção da terapia anti-retroviral de alta potência.

Terapêutica da co-infecção HIV-HBV

O objetivo primeiro da terapêutica para a infecção da hepatite B é deter a progressão da doença hepática, já que a infecção não é erradicável, prevenindo o desenvolvimento da cirrose e do hepatocarcinoma. Geralmente utilizam-se cinco parâmetros diferentes para valorizar o dano hepático e monitorizar a resposta terapêutica: DNA do HBV sérico, perfil sorológico com HBsAg, HBeAg, Anti HBe, alaninoaminotransferase (ALT) e a histologia hepática.

Pacientes HIV+ com hepatite B crônica que apresentam transaminases elevadas são candidatos à terapia para o HBV. As melhores respostas terapêuticas são alcançadas em indivíduos que expressam níveis de carga viral acima de 10⁵ cópias/mL pela técnica do PCR, presença de HBeAg, transaminases elevadas e lesão hepática com alta atividade necroinflamatória.

Uma expressiva redução da carga viral em pacientes tratados,

Comitê Científico de Hepatites Virais da SBI e Grupo de Consenso editam recomendações para diagnóstico e manuseio da Hepatite B e Delta. Confira as principais orientações em relação à terapia do paciente soropositivo co-infectado pelo HBV

preferencialmente com sua indetectabilidade, correlaciona-se com a melhora histológica, soroconversão do HBeAg ou HBsAg e redução do risco de desenvolvimento de resistência aos medicamentos. Na prática clínica, o objetivo de erradicação do HBV é praticamente inalcançável devido à presença no núcleo dos hepatócitos dos ccc-DNA do HBV (do inglês “covalently circular closed” DNA - covalentemente fechado e circular, que funciona como um *template* para permanente formação de vírus). Uma proposta para avaliação da indicação do tratamento da hepatite B em co-infectados é apresentada abaixo.

Tratamento da hepatite B crônica em pacientes co-infectados HIV/HBV

Indicação para terapia anti-viral	HBeAg/PCR	Regime preferido	Evitar
Somente HBV (cepa selvagem/ mutante pré-core)	a) HBeAg® b) HBeAgT HBeAg® / T+	INF (PEG) ADF*, ETV ADF*, ETV	LAM, FTC, TDF LAM, FTC, TDF
Somente HIV	a) DNA-HBV < 10 ⁴ cop/ml b) DNA-HBV > 10 ⁴ ou 5 ⁵ cop/ml	monitorizar HAART c/ TDF + LAM ou FTC*	— monoterapia com LAM ou FTC
HIV e HBV (cepa selvagem / mutante pré-core)	HBeAg® ou T	HAART c/ TDF + LAM ou FTC	monoterapia com LAM ou FTC
HBV resistente LAM (YMDD)	HBeAg® ou T	HAART c/ TDF	Descontinuar LAM

(*) Para prevenir “flare” devido à restauração imune, particularmente em cirróticos. Fonte: Zoulim, 2006. In: FERREIRA, M.S. et al. (2006)

Opções de tratamento

Na ausência de terapia anti-retroviral

Interferons

A droga de escolha é o interferon alfa, agente antiviral e imunomodulador, com administração subcutânea na mesma dose preconizada para o monoinfetado, de 5 milhões de UI/diária ou 10 milhões UI/3 vezes por semana. Para os portadores de HBeAg recomenda-se o tratamento pelo período de quatro a seis meses. Já para os pacientes HBeAg negativos, com menor experiência com esta modalidade de terapia, não há parâmetros definidos que permitam determinar o melhor programa terapêutico (dose e duração do tratamento). Esta terapêutica é mais efetiva nos indivíduos com altos títulos de ALT (> 2 x LSN - limite superior da normalidade), baixa carga viral (< 107 cópias/mL), HBeAg positivo e portadores do genótipo A.

Estudos em pacientes co-infetados HIV-HBV são limitados, mas sugerem uma resposta inferior a esta terapêutica, com registros da possibilidade de soroconversão de HBeAg para Anti-HBe ao redor de 6% a 15% quando comparados aos grupos controle; frequentemente tanto o HBV-DNA como o HBsAg permanecem detectáveis nessa população. Uma vantagem na escolha deste tratamento é o tempo pré-estabelecido de início e término.

O interferon peguilado alfa 2a foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de pacientes com hepatite crônica B HBeAg negativos. Sua administração como monoterapia ou em associação com a lamivudina foi significativamente mais eficaz que a monoterapia com a lamivudina em termos de resposta virológica sustentada após 48 semanas de tratamento. Resultados semelhantes foram obtidos com uso deste interferon nos pacientes HBeAg positivos, em comparação ao uso da lamivudina isoladamente.

Ainda não há dados definitivos quanto ao uso do interferon peguilado na terapia do HBV nos pacientes HIV+ co-infetados; porém em virtude dos resultados obtidos em pacientes monoinfetados, acredita-

se que a utilização deste fármaco deverá ser uma indicação natural também para os soropositivos.

Análogos do nucleosídeo e do nucleotídeo

Estes medicamentos podem ser usados tanto no paciente HBeAg positivo e também no negativo. A lamivudina e o tenofovir, respectivamente análogos do nucleosídeo e do nucleotídeo, são medicamentos ativos contra os dois vírus (HIV e HBV), não sendo recomendada a utilização de nenhum dos dois fármacos em pacientes sem indicação para terapia anti-retroviral de alta potência, em virtude do risco de resistência precoce do HIV.

Estudos utilizando essa classe de medicamentos têm demonstrado uma importante queda da carga viral sérica, normalização das transaminases e melhora histológica. No entanto, os resultados ainda são desanimadores quanto à obtenção da soroconversão de HBeAg para Anti-HBe, negatificação do HBeAg e do HBsAg e eliminação do cccDNA do HBV.

Devido a estes fatores e também ao desconhecimento quanto ao tempo transcorrido até o surgimento de resistência do HBV aos análogos, não há até o momento dados para definir o período recomendado para o seu uso. Os análogos do nucleotídeo adefovir e tenofovir possuem a vantagem de alta barreira genética ao desenvolvimento de resistência, se comparadas aos análogos do nucleosídeo lamivudina e entricitabina.

◆ *Entecavir*

Trata-se de um análogo nucleosídeo da guanosina recentemente aprovado para o tratamento da hepatite B. Esta droga não possui ação sobre o HIV. Não há até o momento nenhum estudo que tenha demonstrado resistência cruzada com outros análogos anti-retrovirais, assim como não se demonstrou emergência de mutações de resistência em pacientes virgens de tratamento após dois anos de uso do medicamento.

Esta droga se apresenta como uma opção válida em pacientes virgens de tratamento para o HIV; está recomendada também àqueles que, por qualquer motivo, não pos-

sam utilizar interferon. Embora o entecavir aja em pacientes portadores de vírus lamivudina-resistentes, alguma resistência cruzada entre estas duas drogas existe; dessa forma a melhor eficácia do entecavir poderá ser obtida em pacientes sem uso prévio da lamivudina.

◆ *Adefovir*

A escolha do análogo do nucleotídeo adefovir poderá ser preconizada nesta população, principalmente em pacientes não respondedores ao interferon ou naqueles que apresentem contra-indicação ou intolerância ao seu uso. A terapêutica do VHB nesse grupo de pacientes poderá ser modificada em função da indicação de tratamento para a infecção pelo HIV, com a ressalva que o adefovir possui a possibilidade teórica de indução de resistência ao tenofovir, embora os dados já disponíveis não confirmam tal preocupação.

◆ *Telbivudina e clevudina*

As drogas telbivudina e clevudina são potentes na terapia anti-HBV com nenhuma atividade contra a infecção pelo HIV. Em um futuro próximo, estes fármacos poderão ser opções úteis para pacientes co-infetados ainda virgens de tratamento.

Pacientes HIV+ em terapia com anti-retrovirais

Análogos do nucleosídeo e do nucleotídeo

◆ *Lamivudina*

A lamivudina, análogo do nucleosídeo, que faz parte do arsenal terapêutico contra o HIV, pode agir sobre o HBV reduzindo os níveis séricos de DNA e as aminotransferases, apesar de apresentar níveis baixos de soroconversão para anti-HBeAg, semelhante à maioria dos análogos.

O tempo de tratamento com a lamivudina dentro do esquema de terapia anti-retroviral de alta potência contra o HIV é geralmente prolongado, favorecendo o surgimento de vírus mutantes resistentes à droga. Em caso de troca do esquema anti-retroviral devido à falha de tratamento para o HIV, deve se manter a lamivudina na dose de 150 mg/dia associada aos novos anti-retrovirais.

A ocorrência de mutação YMDD (caracterizada pela elevação das transaminases e o reaparecimento do DNA-HBV) nos co-infectados é superior aos monoinfectados, sendo estimada em 20% ao ano. As conseqüências clínicas para os pacientes com resistência do HBV à lamivudina são desconhecidas. No entanto, como observado nos pacientes monoinfectados, casos de evidências de replicação viral na hepatite B crônica e falência hepática têm sido demonstrados nos pacientes resistentes à lamivudina.

A interrupção da lamivudina pode acarretar uma exacerbação da atividade inflamatória hepática, por vezes fatal. Desta forma, sua retirada em pacientes co-infectados deve ser realizada cuidadosamente, monitorando-se os níveis de transaminases e DNA-HBV séricos.

A substituição da lamivudina por outros análogos (por ex.: tenofovir ou adefovir) em pacientes que desenvolveram mutação YMDD pode ser uma opção terapêutica. Muitos autores recomendam manter a lamivudina, já que os mutantes YMDD são sensíveis ao adefovir e ao tenofovir, e os mutantes do adefovir mantém sensibilidade à lamivudina.

◆ *Tenofovir*

O análogo do nucleotídeo tenofovir é um anti-retroviral pertencente ao esquema da terapia anti-retroviral de alta potência, com ação também sobre o vírus da hepatite B. É uma droga preconizada na terapêutica dos pacientes co-infectados em associação com a lamivudina, principalmente naqueles virgens de tratamento. Em princípio, este fármaco é ativo aos vírus mutantes do adefovir e da lamivudina.

Apesar dos resultados de estudos recentes, ainda não se tem conhecimento se o melhor uso é como monoterapia ou associado à lamivudina, ou entricitabina ou entecavir. Trabalhos têm demonstrado em pacientes virgens de tratamento uma superioridade do esquema de associação tenofovir e lamivudina, quando comparado ao uso de lamivudina isoladamente; porém não está claro o benefício dessa associação frente ao uso do tenofovir como monoterapia.

◆ *Adefovir*

O adefovir, análogo do nucleotídeo, já licenciado e disponível comercialmente para o tratamento da hepatite B crônica, possui atividade sobre o vírus HBV resistente à lamivudina, podendo ser administrado em monoterapia ou em associação com a lamivudina.

Vírus B mutantes ao adefovir são incomuns, mas mutações na polimerase do HBV (N236T) foram detectadas *in vitro*, induzindo uma queda de 5 a 23 vezes na sensibilidade dessa cepa a este fármaco, porém não apresentando resistência cruzada à lamivudina. Em estudo realizado em co-infectados com HBV resistentes à lamivudina, após dois anos de tratamento, aproximadamente 2,5% dos pacientes desenvolveram resistência, não apresentando alteração na sensibilidade à lamivudina.

Em relação a mutações que induzam resistência ao HIV, mesmo em baixas doses, ainda será necessário um tempo maior de investigação. A importância deste fato está na possibilidade de comprometer a utilização do tenofovir no futuro esquema da terapia anti-retroviral de alta potência. Cabe salientar que a possibilidade de evolução para um quadro clínico de hepatite aguda, após suspensão do adefovir, é similar à descontinuidade da lamivudina.

◆ *Entricitabina*

Análogo do nucleosídeo, destinado à terapia do HIV (mas ainda não licenciado pela Anvisa), tem demonstrado resultados promissores no tratamento da hepatite B. Deve ser considerada como substituta da lamivudina, pois apresentam resistência cruzada e são muito semelhantes em termos de características e tolerabilidade. A entricitabina é bem tolerada e não apresenta efeitos adversos importantes. Resultados preliminares sugerem que a resistência à entricitabina pode ser menos freqüente em comparação à lamivudina.

Interferons

Em pacientes HIV+ submetidos ao esquema de terapia anti-retroviral de alta potência, mas ainda com importante imunodepressão, o interferon não é considerado medicamento de primeira escolha, sen-

do restrito aos pacientes que obtiveram uma recuperação imune com contagem de linfócitos T CD4 acima de 350 células/mm³. A resposta terapêutica da associação de interferon e lamivudina, nos pacientes não respondedores à monoterapia com estes fármacos, foi de 12% a 18%. Estudos iniciais com interferon peguulado associado à lamivudina demonstraram o alcance de resposta sustentada seis meses após o término do tratamento, possibilitando em futuro próximo, o uso desta opção de forma mais rotineira.

Desafios da TARV de alta potência em co-infectados

Aumentos das enzimas hepáticas em co-infectados HIV-HBV sob terapia anti-retroviral de alta potência podem ocorrer por diferentes causas, sendo necessário cautela na avaliação para identificar as possíveis etiologias e para decidir pela descontinuidade ou mudança dos anti-retrovirais. Algumas situações devem ser consideradas, a saber:

▲ Raros casos de hepatotoxicidade severa (ALT > 5 x LSN) inerente aos anti-retrovirais foram publicados, os quais se apresentaram reversíveis após seis meses do início da terapia de alta potência. Pacientes co-infectados possuem um risco maior de ocorrência de esteatose hepática e acidose láctica pelo uso dos análogos nucleosídeos, situações que podem ocorrer após anos de tratamento.

▲ O aumento das enzimas hepáticas pode ocorrer após a soroconversão do HBeAg, não sendo necessária a mudança ou interrupção da terapia anti-retroviral de alta potência diante dessa situação.

▲ Em alguns pacientes, a reconstituição imune tem sido uma evidência após a introdução terapia anti-retroviral de alta potência, com elevação das transaminases nos pacientes com hepatite B crônica.

▲ Ativação ou exacerbação do HBV após a descontinuidade do uso da lamivudina nos esquemas da terapia anti-retroviral de alta potência, assim como no surgimento de cepas resistentes a lamivudina.

▲ Reativação da replicação do HBV independente da suspensão da lamivudina ou a sua resistência.

▲ Superinfecção com outros vírus hepatotrópicos deve ser considerada.

Acompanhamento ambulatorial na terapêutica da co-infecção HIV-HBV

Veja os principais exames laboratoriais de rotina, relacionados ao controle da hepatite B, a serem solicitados aos pacientes soropositivos co-infectados:

- realização de sorologia para hepatite B em todos os pacientes;
- se todos os marcadores se mostrarem negativos e enzimas hepáticas normais, proceder à vacinação para hepatite B;

- se todos os marcadores se mostrarem negativos mas as enzimas hepáticas estiverem elevadas (afastadas outras infecções por vírus hepatotrópicos, hepatotoxicidade, etilismo e hepatite aguda pelo HBV) ou no caso de apenas o anti-HBc se mostrar positivo, submeter o paciente à realização do DNA do vírus B para afastar quadro de infecção oculta. Se o DNA-HBV for negativo, proceder à vacinação para hepatite B. Se DNA-HBV positivo, fazer seguimento do paciente como orientado para paciente HBsAg reagente.

- se o paciente apresentar HBsAg positivo mas enzimas hepáticas repetidamente normais, repetir sorologia para hepatite B, além de provas bioquímicas como ALT, albumina, RNI, bem como dosagem de bilirrubina a cada três

meses, pesquisar alfa feto proteína a cada seis meses e realizar ultrasonografia de abdome no mínimo anualmente.

- se o paciente apresentar HBsAg reagente e elevação de enzimas hepáticas, avaliar as seguintes possibilidades:

- a)** soroconversão (HBeAg para anti-HBe ou HBsAg para anti-HBs) espontânea ou decorrente de restauração imunológica secundária ao uso de terapia anti-retroviral de alta potência – observar;

- b)** ativação da doença:
 - b.1) doença ativa compensada – exame histopatológico com alterações necroinflamatórias no mínimo moderadas e/ou imunohistoquímica evidenciando replicação viral – indicar tratamento;
 - b.2) doença ativa descompensada – a indicação de terapêutica deverá ser avaliada, custo-benefício;

- c)** desenvolvimento de resistência a agente antiviral (particularmente à lamivudina, por fazer parte do esquema de terapia anti-retroviral de alta potência), há indicação de biópsia hepática para avaliação de grau de atividade e fibrose. Se o paciente fizer uso de lamivudina por mais que seis meses, pesquisar presença do vírus mutante YMDD.

Leituras Recomendadas

Nesta edição, devido ao reduzido espaço, não se publicou a seção Leituras Recomendadas, que traz indicação de bibliografia pertinente à temática central de cada número do **Infectologia Hoje**, procurando subsidiar o especialista com referências adicionais. No entanto, as indicações estarão à disposição para consulta, com opção de *download* dos principais materiais, no site da SBI na internet: www.infectologia.org.br (ver publicações).

Referências bibliográficas

Os textos das páginas 1 a 7 foram editados com base nos seguintes documentos e publicações:

ALTER, M.J. *Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection*. Journal of Hepatology, vol. 44, S6–S9, 2006.

FERREIRA, M.S., FOCACCIA, R., SANTOS, E.B.; PAVAN, M.H.P. Co-Infecção HIV-VHB. In: *I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Diagnóstico e Manejo da Hepatite B (e Delta)*. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, vol. 10, supl. 1, agosto de 2006, 78p.

MENDONÇA, J.S. *Co-infecção HIV/Hepatites Virais*. Apresentação na 1ª Conferência Brasileira de HIV/Aids e Hepatites Virais, de 10 a 13/09/2006, Fortaleza/CE.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Assistência à Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica C* (Portaria nº 863/02). Brasília/DF. D.O.U., 12/11/2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de Aconselhamento em Hepatites Virais*. Brasília/DF: Ministério da Saúde, Série A - Normas e Manuais Técnicos, 52p., 2005.

ROCKSTROH, J. *Viral Hepatitis and HIV Coinfection: The Epidemic Magnitude*. Apresentação na 1ª Conferência Brasileira de HIV/Aids e Hepatites Virais, de 10 a 13/09/2006, Fortaleza/CE.

SANTOS, E.B. e CORREA, M.C.J.M. *Abordagem dos Pacientes Co-infectados*. In: II Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia para Manejo e Terapia da Hepatite C – 2004. Office Editora, São Paulo/SP, 2004, 64p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. *Consenso sobre Condutas nas Hepatites Virais B e C*. Documentos sobre hepatite B e C (São Paulo/SP, 26 e 27/08/2005) consultados no site <http://www.sbhhepatologia.org.br/> em 26/09/06.

INFECTOLOGIA HOJE Boletim trimestral de atualização técnico-científica da SBI. **Consultora técnica:** Dra. Thaís Guimarães. **Editores:** Mário Scheffer e Fernando Fulanetti (MTb 21.186). **Arte e diagramação:** José Humberto de S. Santos. **Secretaria:** Givalda Guanás. O *Infectologia Hoje* foi produzido no contexto da Cooperação Unesco e Programa Nacional de DST/Aids, do Ministério da Saúde, projeto estratégico Infectologia Hoje, contrato ED37416/05, ref. 914BRA1101. As opiniões aqui expressas são de responsabilidade do(s) autor(es) e não refletem necessariamente a visão da Unesco sobre o assunto. É permitida a reprodução do conteúdo desde que citada a fonte.

DIRETORIA DA SBI Presidente: João Silva de Mendonça Vice-Presidente: Denise Vantil Marangoni 1º Secretário: Juvencio José Duailibe Furtado 2º Secretário: Érico Antônio Gomes de Arruda 1º Tesoureiro: Roberto Márcio da Costa Florim 2º Tesoureiro: Flávio de Queiroz Telles Filho Coordenadorias: Thaís Guimarães (*Divulgação*), Vera M. C. de Moraes (*Informática*) e Eduardo A. S. Medeiros (*Científico*). **Sede da SBI:** Rua Domingos de Moraes, nº 1061 - cj. 114. CEP 04009-002 - Vila Mariana - São Paulo/SP. Tel/fax: (11) 5572-8958/5575-5647. Website na internet: www.infectologia.org.br. E-mail institucional: sbi@infectologia.org.br



Ministério da Saúde

