

Ministério da Saúde  
Secretaria de Políticas de Saúde  
Coordenação Nacional de DST e Aids  
Programa Nacional de Hepatites Virais

**Recomendações para Tratamento da Co-Infecção  
entre HIV e Hepatites Virais**

Brasília 2002

© 2002. Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Série manuais; nº 55

Tiragem: 10.000

**Barjas Negri**

Ministro de Estado da Saúde

**Silvândira Paiva Fernandes**

Chefe de Gabinete

**Cláudio Duarte da Fonseca**

Secretário de Políticas de Saúde

**Paulo R. Teixeira**

Coordenador Nacional de DST e Aids

**Antônio Carlos de Castro Toledo Jr.**

Programa Nacional de Hepatites Virais

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Políticas de Saúde

Coordenação Nacional de DST e Aids

Programa Nacional de Hepatites Virais

Av. W3 Norte, SEPN 511, bloco C

CEP: 70750-000, Brasília – DF

E-mail: [aids@aids.gov.br](mailto:aids@aids.gov.br)

Home Page: <http://www.aids.gov.br>

E-mail: [hepatites.virais@saude.gov.br](mailto:hepatites.virais@saude.gov.br)

Home Page: <http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/hepatite>

Disque Saúde / Pergunte Aids: 0800 61 1997

Edição: Assessoria de Comunicação/ CN – DST/AIDS

Responsável: Eliane Izolan

Editor: Dario Almeida Noleto

Equipe de Elaboração e Revisão: Antonio Carlos Toledo Jr. e Marco Antonio de Ávila Vitória

Capa, projeto gráfico e direção de arte: Masanori Ohashy

Diagramação e arte-final: Alexandre Estevan

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Catálogo na fonte – Editora MS

---

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. Programa Nacional de Hepatites Virais.

Recomendações para tratamento da co-infecção entre HIV e Hepatites Virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Coordenação Nacional de DST e Aids. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

60p.: il. – (Série Manuais; n. 55)

ISBN 85-334-0641-X

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida – Complicações. 2. Hepatite Viral Humana. I. Brasil. Ministério da Saúde. II. Brasil. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. III. Título. IV. Série.

NLM WC 503.5

---

# *Ministério da Saúde*

**Antonio Carlos de Castro Toledo Jr.**

*Programa Nacional de Hepatites Virais - DF*

**Marco Antônio de Ávila Vitória**

*Coordenação Nacional de DST e Aids - DF*

## *Comitê Assessor para Co-infecção HIV-Hepatites Virais*

**Ana Maria Coimbra Gaspar**

*Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz - RJ*

**Antonio Alci Barone**

*Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo - SP*

**Celso Ferreira Ramos Filho**

*Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ*

**Cristiane Rapparini**

*Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro - RJ*

*Secretaria do Estado da Saúde - RJ*

**Cristine Ferreira**

*Coordenação Nacional de DST e Aids - DF*

**Edgard de Bortholi Santos**

*Instituto de Infectologia Emílio Ribas - SP*

**Gerusa Maria Figueiredo**

*Programa Estadual de Hepatites - SES - SP*

**Hoel Sette Júnior**

*Disciplina de Transplante e Cirurgia de Fígado - USP - SP*

**João Galizzi Filho**

*Universidade Federal de Minas Gerais - MG*

**João Silva de Mendonça**

*Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - SP*

**Maria Cássia Jacintho Mendes Côrrea**

*Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina - USP - SP*

**Raymundo Paraná**

*Universidade Federal da Bahia - BA*

**Roberto Focaccia**

*Instituto de Infectologia Emílio Ribas - SP*

**Rosana Del Bianco**

*Instituto de Infectologia Emílio Ribas - SP*

*Centro de Referência DTS/Aids - SES - SP*

# *Sumário*

Apresentação.....	07
Aspectos Epidemiológicos.....	09
Diagnóstico Clínico.....	13
Diagnóstico Laboratorial.....	16.
Tratamento.....	25
Efeitos Colaterais.....	37
Interações Medicamentosas.....	45
Anexo.....	51
Referências Bibliográficas.....	53



## *Apresentação*

A utilização do tratamento anti-retroviral combinado potente (HAART) trouxe grandes benefícios aos pacientes infectados pelo HIV ou com aids. A redução da incidência de infecções oportunistas, diminuição da necessidade e da complexidade das internações hospitalares, bem como o aumento da qualidade e da expectativa de vida são evidentes, particularmente a partir do final da década de 90. No entanto, a melhora da sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV ou com aids, os expõe a complicações não evidenciadas anteriormente, como os efeitos colaterais a longo prazo dos anti-retrovirais.

Estudos recentes indicam também importante impacto das hepatites virais crônicas em pacientes infectados pelo HIV/aids. Estima-se que até 40% destes pacientes apresentam co-infecção com o vírus da hepatite B e/ou C. Ao contrário de outras doenças oportunistas clássicas, tem-se observado aumento da incidência das complicações crônicas das hepatites virais nessa população. Nos últimos anos, estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa têm mostrado que as hepatopatias (insuficiência hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma) estão se tornando importante causa de hospitalização e de óbito entre estes pacientes.

Este documento destaca as peculiaridades no diagnóstico, acompanhamento e tratamento das hepatites virais em pacientes infectados pelo HIV. As informações científicas sobre este tema são recentes

e existem poucos ensaios-clínicos controlados já concluídos. Logo, o conhecimento ainda se encontra em fase inicial de consolidação e, portanto, sujeito a mudanças e inovações. Assim, a Coordenação Nacional de DST/Aids e o Programa Nacional de Hepatites Virais do Ministério da Saúde sintetizaram as informações mais importantes disponíveis até o presente momento, para melhor orientação das condutas a serem tomadas pelos profissionais envolvidos na assistência de indivíduos co-infectados na rede pública de saúde.

***Antonio Carlos de Castro Toledo Jr.***

*Programa Nacional de Hepatites Virais*

***Paulo R. Teixeira***

*Coordenação Nacional de DST e Aids*



## *Aspectos Epidemiológicos*

### **Hepatite A**

A infecção pelo vírus da hepatite A (HAV), por ter evolução autolimitada e não se cronificar, parece não ter impacto significativo sobre a evolução da infecção pelo HIV. Não há evidência consistente, até o momento, de agravo de doença hepática aguda pelo vírus A em pacientes com HIV. Entretanto, existem relatos na literatura de hepatite fulminante em pacientes infectados pelo HIV ou com aids, portadores de hepatite C, que apresentaram quadro agudo de hepatite A. Alguns trabalhos relatam risco aumentado de infecção pelo HAV entre usuários de drogas e homens que fazem sexo com homens na Europa e nos Estados Unidos. No Brasil, isto parece não ocorrer de forma importante, pois a transmissão do HAV atinge grande parcela da população ainda na infância e adolescência, antes da infecção pelo HIV. O diagnóstico sorológico do HAV não apresenta dificuldades nesta situação, a não ser eventualmente em fases muito avançadas da infecção pelo HIV, quando a produção de anticorpos contra qualquer agente infeccioso pode estar comprometida.

### **Hepatite B**

O HIV e o HBV compartilham as mesmas vias de transmissão, parenteral e sexual, havendo risco elevado de co-infecção. Tem-se demonstrado que 70% a 90% dos pacientes com HIV ou aids possuem algum marcador sorológico da hepatite B, evidenciando infecção

atual ou antiga pelo HBV, sendo que 10% a 15% são portadores de infecção crônica. Estudos sugerem que a aquisição do vírus B por indivíduos já infectados pelo HIV aumenta significativamente o risco cronificação do HBV.

Há muitas evidências que sugerem a ação do HBV sobre o HIV. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que a proteína X, produto de uma porção genômica do HBV, é capaz de atuar concomitantemente sobre o HIV, exacerbando a sua replicação. Além dos hepatócitos, o HBV tem sido observado em linfócitos T periféricos e outras células linfóides, sugerindo que ambos os vírus possam infectar as mesmas células. Tal fenômeno parece indicar que o HBV pode se comportar como co-fator para aumento da carga viral do HIV. Entretanto, o assunto é ainda controverso e não existe evidência clara que a infecção do HBV influencia na progressão da infecção pelo HIV.

Quanto à ação do HIV sobre a hepatite B, parece que o HIV influencia a história natural da infecção pelo HBV. Publicações recentes sugerem altos níveis de replicação do HBV, aumento da lesão hepática e alta prevalência de cirrose induzida pelo HBV em pacientes HIV positivos.

Pacientes co-infectados apresentam maior positividade para exames de biologia molecular (HBV-DNA, DNA-polimerase) e do HBeAg (sérico e tecidual) do que os portadores de hepatite B isolada. Observa-se alta prevalência do anti-HBc isoladamente positivo em usuários de drogas infectados pelo HIV (em especial quando o  $CD_4$  é  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>), o HBV-DNA pode ser detectado em até 50% das vezes, mantendo

a infecção latente. A reativação é capaz de determinar piora da lesão hepática, podendo evoluir para forma fulminante, insuficiência hepática aguda e até morte. A reativação do HBV é, entretanto, menos freqüente em pacientes infectados pelo HIV do que na vigência de outros processos que levam a imunossupressão, como a quimioterapia e transplantes de fígado e medula óssea.

## **Hepatite C**

Da mesma forma que a hepatite B, a hepatite C ocorre em grande número de pessoas infectadas pelo HIV devido às formas semelhantes de contágio, em especial a transmissão através de sangue contaminado. Alguns trabalhos também têm citado o uso de cocaína inalada como fator de risco para infecção pelo HCV. A prevalência de HCV em pacientes infectados pelo HIV varia de acordo com os fatores de risco de contágio do HCV e HIV, atingindo em média cerca de 40%. A prevalência em hemofílicos gira em torno de 60% a 85% e em usuários de drogas intravenosas de 50% a 90%. A transmissão sexual do HCV pode ocorrer, mas é bem menos freqüente que a do HBV e do HIV. Estudos sugerem que a presença da infecção pelo HIV é um cofator importante no aumento da transmissão sexual do HCV. Em pacientes co-infectadas, a probabilidade de transmissão vertical do HCV é maior (variando de 5% a 35%) do que em gestantes não-infectadas pelo HIV (de 0% a 25%) e parece estar associada ao genótipo e a carga viral elevada do HCV.

Os pacientes com hepatite C crônica não infectados pelo HIV podem ser classificados em relação à

produção de fibrose hepática em progressores rápidos, intermediários e lentos. Cerca de 30% evoluem com progressão rápida, desenvolvendo cirrose em cinco a 10 anos. Outros 30% são progressores intermediários, com intervalo para cirrose entre 20 a 30 anos. Os demais desenvolvem fibrose após 40 a 50 anos. Uma vez estabelecida a cirrose, a taxa de descompensação é de 5% a 10% ao ano e a de hepatocarcinoma de 3% ao ano.

A hepatite C, em pacientes co-infectados, evolui de forma rápida para cirrose. Nesta condição, a prevalência de cirrose é de aproximadamente 10% em até oito anos, sendo que a falência hepática ocorre em 6% a 20% dos pacientes num período de 15 anos. Cerca de 25% dos usuários de drogas ilícitas co-infectados desenvolvem cirrose após 15 anos, em comparação a 6,5% em não-infectados pelo HIV.

Estudos recentes sugerem que o HCV possa ser um cofator para a evolução da infecção HIV/aids, acelerando a queda das células CD4. O HCV induz células CD4 a se proliferarem no tecido hepático, podendo levar a facilitação da replicação do HIV, especialmente nos pacientes com altos títulos de HCV. Isto também é possível com a interação direta entre o HCV e o HIV através da interferência na produção de citocinas celulares. Tais efeitos podem levar ao aumento dos níveis dos dois vírus.

A co-infecção com outras hepatites virais pode alterar a história natural da co-infecção HIV-HCV. Pacientes portadores de hepatite C crônica, que apresentam superinfecção pelo HAV parecem ter maior risco de hepatite fulminante e de morte.

## *Diagnóstico Clínico*

Não existem diferenças clínicas que permitam identificar o agente etiológico envolvido em um caso de hepatite aguda ou crônica. O diagnóstico definitivo é realizado através dos marcadores sorológicos e/ou exames de biologia molecular. A maioria dos quadros agudos de hepatite viral é assintomática ou inespecífica e o diagnóstico é realizado retrospectivamente através de exames de rotina. Diante de caso de suspeita de hepatite, aguda ou crônica, em paciente infectado pelo HIV, deve-se avaliar a história pregressa de hepatite, os exames sorológicos já realizados e o passado de imunizações contra HAV e HBV. A Tabela 1 apresenta os principais diagnósticos diferenciais das hepatites virais em pacientes infectados pelo HIV. Deve-se ter sempre em mente que não é raro observar-se nestes pacientes quadros infecciosos distintos e simultâneos.

### **Tabela 1** Diagnóstico diferencial das hepatites virais em pacientes infectados pelo HIV

Alterações enzimáticas inespecíficas	Hepatite por drogas (nevirapina, inibidores da protease, paracetamol, rifampicina+isoniazida, etc)
Acidose láctica associada a anti-retrovirais	Hepatite por substâncias tóxicas (álcool, solventes, etc)
Angiomatose bacilar	Herpes simples
Citomegalovírus	Hipoxia
Colecistite acalculosa	Linfomas
Colangite esclerosante	<i>Mycobacterium avium</i>
Colestase reacional	Sarcoma de Kaposi
Criptococose	Septicemia
Doença venoclusiva	Síndrome de Gilbert
Estenose papilar	Vírus Ebstein-Barr
Leptospirose	

A Tabela 2 apresenta as principais manifestações extra-hepáticas das hepatites virais. Muitas delas podem confundir-se com manifestações do próprio HIV ou de afecções oportunistas.

**Tabela 2** Manifestações extra-hepáticas

<b>Manifestação</b>	<b>Hepatite</b>
Anemia aplástica	HBV, HDV, HCV
Anemia hemolítica (Coombs +)	Inespecífico (rara)
Artralgia	HAV, HBV, HCV
Artrite	HBV, HCV
Auto-anticorpos antinúcleo	HCV, HDV
Auto-anticorpos antitreóide	HCV
Auto-anticorpos LKM-1 (hepático-renal microssomal)	HCV
Auto-anticorpos LKM-3 (hepático-renal microssomal)	HDV
Colecistite acalculosa e obstrução do ducto biliar	HAV
Crioglobulinemia	HAV, HBV, HCV
Doença de Kawasaki-simile	HBV
Eritrema nodoso	HBV
Exantema, urticária e púrpura	Inespecífico
Fenômeno de Raynaud	HBV
Glomerulonefrite membranoproliferativa	HBV, HCV
Linfadenomegalia regional	Inespecífico
Líquen plano, eritema multiforme	HBV (inespecífico)
Miocardite	Inespecífico
Pericardite	HBV
Poliarterite nodosa	HBV, HCV (?)
Polineuropatia	HBV
Porfiria cutânea tarda (esporádica)	HCV
Sialoadenite	HCV (inespecífico)
Síndrome de Guillain-Barré	Inespecífico
Vasculite	HAV, HBV, HCV

\* *HAV* – hepatite A; *HBV* – hepatite B; *HCV* – hepatite C; *HDV* – hepatite D (delta)

## *Diagnóstico Laboratorial*

### **Diagnóstico etiológico**

Em todos os pacientes infectados pelo HIV ou com aids, é fundamental a solicitação dos testes sorológicos para as hepatites virais A, B e C na avaliação inicial. De modo geral, não se observa dificuldades para o diagnóstico sorológico das hepatites virais nestes pacientes. Eventualmente, pacientes com imunodeficiência significativa ( $T\text{-CD4}^+ < 200$  céls/ $\text{mm}^3$ ) ou em fases avançadas da doença podem apresentar resultados falso-negativos. Devido a isto, pode-se solicitar exames de biologia molecular (HBV-DNA ou HCV-RNA) em pacientes infectados pelo HIV que apresentem quadro clínico e/ou laboratorial sugestivo de hepatite viral, com sorologias repetidamente negativas e após descartar outros diagnósticos. A Tabela 3 lista os exames utilizados para o diagnóstico etiológico.



**Tabela 3** Exames utilizados no diagnóstico das hepatites virais

Fase clínica	HAV	HBV	HCV
Infecção aguda	anti-HAV IgM	HBsAg anti-HBc IgM	anti-HCV*
Replicação viral	Não se aplica	HBeAg HBV-DNA	HCV-RNA
Infecção crônica	Não se aplica	HBsAg HBeAg HBV-DNA	anti-HCV + HCV-RNA
Infecção anterior	anti-HAV IgG ou ante-HAV total	anti-HBs anti-HBc IgG**	anti-HCV (associado a HCV-RNA negativo)

HAV – vírus da hepatite A, HBV – vírus da hepatite B, HCV – vírus da hepatite C;

\* não está disponível exame específico para fase aguda, o anti-HCV deve ser utilizado como exame de triagem, sendo a infecção persistente confirmada pelo HCV-RNA. Cerca de 15% dos pacientes eliminam o vírus. A persistência do HCV-RNA por mais de 6 meses caracteriza infecção crônica;

\*\* com pouca disponibilidade comercial, pode-se utilizar o anti-HBc total.

Pacientes co-infectados pelo HIV-HBV podem apresentar reativação do HBV em até 50% dos casos, com positivação do HBV-DNA.

Pacientes co-infectados pelo HIV-HCV podem apresentar soroconversão tardia, principalmente com contagem de linfócitos T-CD4 < 200 céls/mm<sup>3</sup>. Em caso de exposição potencial, esses pacientes devem realizar anti-HCV semestralmente, por pelo menos 12 meses, até o diagnóstico definitivo de infecção ou não pelo HCV.

Devido a complexidade e custo dos exames de biologia molecular, os riscos de procedimentos invasivos, como a biópsia hepática, e a morbidade potencial associada ao tratamento, a propedêutica só deve ser aprofundada em pacientes que não apresentem contra-indicação para realização de biópsia hepática, nem contra-indicações para o tratamento com interferon e/ou ribavirina.

## **Biópsia hepática**

A biópsia hepática é um procedimento importante para o estadiamento da hepatite crônica e para definição da necessidade de tratamento ou não. A biópsia de agulha é a preferida, 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 dispensa anestesia geral e reduz o custo do procedimento. O procedimento deve ser realizado com agulhas descartáveis apropriadas (Trucut® , Hepafix®). Os cilindros hepáticos obtidos por biópsia de agulha

devem ter de 1 a 4 cm. O número ideal de espaços porta representados é 10, sendo quatro o mínimo. Quando for necessário o uso de via laparoscópica para retirada cirúrgica de fragmentos é recomendável que esses tenham cerca de 1 x 0,5 x 0,5 cm, garantido-se que se vá além da área imediatamente subcapsular. O material deve ser imediatamente fixado em formol salino a 10% à temperatura ambiente (uma parte de formol à 37%-40% diluído em nove partes de soro fisiológico). O volume do líquido fixador deve ser 10 vezes o volume do fragmento.

#### **Tabela 4** Critérios para indicação da biópsia hepática

Hepatite B crônica (HBsAg positivo por mais de seis meses)
Hepatite C crônica (anti-HCV positivo + HCV-RNA positivo)
Doença hepática compensada (Child A ou B)
Contagem de plaquetas > 90.000/mm <sup>3</sup>
Atividade de protrombina > 50% e RNI < 1,5
Transaminases alteradas (AST/ALT > 2,0 vezes o limite superior da normalidade), em pelo menos duas datas distintas, com no mínimo 30 dias de diferença, nos últimos seis meses
Ausência de contra-indicações ao uso de interferon e/ou ribavirina

**Tabela 5 Critérios para contra-indicação de biópsia hepática**

Diagnóstico não confirmado de hepatite crônica

Doença hepática descompensada (Child C)

Contagem de plaquetas  $< 90.000/\text{mm}^3$

Atividade de protrombina  $< 50\%$  ou RNI  $> 1,5$

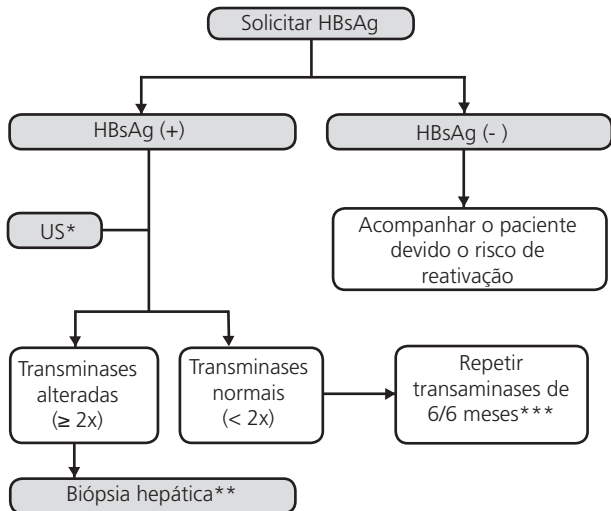
Transaminases normais

Hemofilia ou outros distúrbios da coagulação (hereditários ou adquiridos) não controláveis

Presença de contra-indicações ao uso de interferon e/ou ribavirina

## Diagnóstico e acompanhamento laboratorial da hepatite B

### Fluxograma de diagnóstico da hepatite B



\* *Ultra-som - em caso de imagens sugestivas de nódulos ou hepatopatia crônica, o paciente deve ser submetido a propedêutica específica;*

\*\* *Avaliar indicações de tratamento, contra-indicações de biópsia hepática e método de imagem prévio;*

\*\*\* *Caso o paciente apresente sinais de acometimento hepático,*

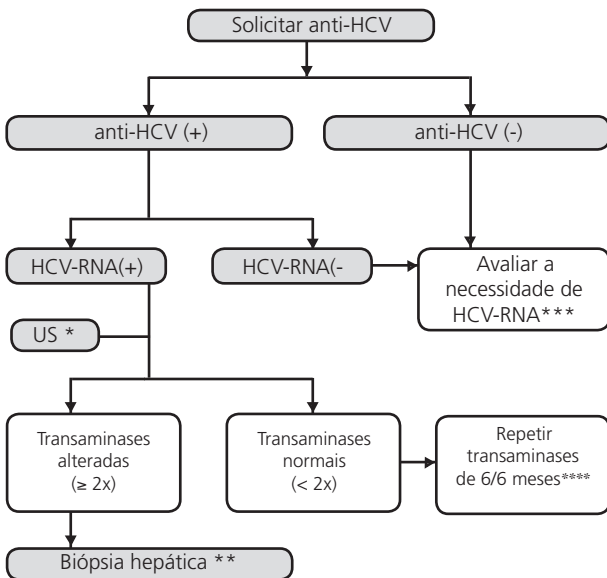
**Tabela 6** Resumo do acompanhamento de pacientes co-infectados pelo HIV-HBV tratados com interferon

Procedimento	Consulta Pré tratamento		Tratamento (meses)		Pós-tratamento
	1 <sup>a</sup>	Pré-trat.	1 <sup>o</sup>	2 <sup>o</sup> -5 <sup>o</sup>	
Consulta clínica	X	X	X	Mensal	X 3, 6, 9, 12 meses
Carga viral HBV	X†				
Bioquímica *	X		X	Mensal	X 3, 6, 9, 12 meses
HBeAg/Anti-HBe	X		X		X 3, 6, 9, 12 meses
Coagulograma **	X		15/15 dias	Mensal	X 3, 6, 9, 12 meses
Hemograma	X		15/15 dias	Mensal	X 3, 6, 9, 12 meses
Plaquetas	X				
US abdominal		X			
T <sub>4</sub> livre/THS		X			
Teste de gravidez		X			
ECG		X			
Biópsia hepática		X***			
Contagem T-CD4+					
Lactato					

‡ solicitar apenas para pacientes HBsAg(+) e HBeAg(-) com transaminases alteradas ( $\geq 2,0 \times$  o limite superior a normalidade); \* transaminases, bilirrubina total e frações, glicemia de jejum, colesterol total, amilase, ácido úrico; \*\* tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada; \*\*\* solicitar biópsia se transaminases  $\geq 2,0$  vezes o limite superior da normalidade. Pedir exames pré-biópsia (hemograma com plaquetas e coagulograma) pelo menos 15 dias antes do procedimento.

## Diagnóstico e acompanhamento laboratorial da hepatite C

### Fluxograma de Diagnóstico da Hepatite C



\* *Ultra-som - em caso de imagens sugestivas de nódulos ou hepatopatia crônica, o paciente deve ser submetido a propedêutica específica;*

\*\* *Avaliar indicações de tratamento, contra-indicações de biópsia hepática e método de imagem prévio;*

\*\*\* *Considerar fatores epidemiológicos para repetição do exame*

\*\*\*\* *Caso o paciente apresente sinais de acometimento hepático, encaminhar para Centro de Referência.*

**Tabela 7** Resumo do acompanhamento de pacientes com co-infectados pelo HIV-HCV

Procedimento	Consulta Pré tratamento		Tratamento (meses)		Pós-tratamento
	1ª	Pré-trat	1º	2º-11º	
Consulta clínica	X	X	X	Mensal	X 3, 6, 12 meses
HCV-RNA	X				6 meses
Bioquímica*	X		X	Mensal	X 3, 6, 12 meses
Eletroforese de proteína	X				
Coagulograma**	X				
Hemograma	X		15/15 dias	Mensal	X 3, 6, 12 meses
Plaquetas	X		15/15 dias	Mensal	X 3, 6, 12 meses
US abdominal					
T <sub>4</sub> livre/THS					
Teste de gravidez		X			
ECG		X			
Biópsia hepática		X***			
Contagem T-CD4+			Bimensal, ou a critério do médico assistente		
Lactato			A critério do médico assistente		

\* *transaminases, bilirrubina total e frações, glicemia de jejum, colesterol total, amilase, ácido úrico; \*\* tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada; \*\*\* solicitar biópsia se transaminases  $\geq 2,0$  vezes o limite superior da normalidade. Pedir exames pré-biópsia (hemograma com plaquetas e coagulograma) pelo menos 15 dias antes do procedimento.*



## *Tratamento*

### **Considerações Gerais**

O tratamento com interferon e ribavirina normalmente é bem tolerado pela população em geral e sua interrupção ocorre numa minoria dos casos. Entretanto, o uso concomitante da terapia anti-retroviral pode potencializar os efeitos colaterais, aumentando a necessidade de interrupção do tratamento. Existem efeitos colaterais potencialmente graves, como depressão com tendência a suicídio, anemia grave, que pode desencadear episódios de insuficiência coronariana aguda e leucopenia grave. Alguns efeitos colaterais se sobrepõem ao de algumas drogas anti-retrovirais, além do risco de interações medicamentosas. É muito importante a avaliação das indicações e contra-indicações do tratamento (Tabelas 8 e 9) antes de se aprofundar a propedêutica e do início do tratamento propriamente dito. O uso regular de drogas ilícitas pode comprometer a adesão ao tratamento das hepatites virais e do próprio HIV. Embora não seja uma contra-indicação, a intensidade do uso e sua influência potencial na adesão deve ser analisada cuidadosamente pelo médico assistente antes do início do tratamento para hepatite C, se o mesmo for indicado. O consumo regular de álcool pode agravar o acometimento hepático e deve ser evitado durante o tratamento.

## **Tabela 8** Critérios de indicação de interferon em pacientes infectados pelo HIV

- Idade 18 a 70 anos
- Contagem de linfócitos T-CD4+  $\geq 200$  céls/mm<sup>3</sup>
- Carga viral do HIV  $\leq 10.000$  cópias/ml\*
- Hemoglobina  $\geq 11g\%$
- Neutrófilos  $\geq 1.500$  mm<sup>3</sup>
- Plaquetas  $\geq 60.000$  mm<sup>3</sup>
- Pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV, sem indicação de tratamento anti-retroviral
- Pacientes em uso da medicação anti-retroviral, com boa adesão ao tratamento e doença estabilizada por pelo menos seis meses (ausência de doenças oportunistas neste período), sem nenhuma infecção oportunista ativa, com células T-CD4+  $\geq 200$  céls/mm<sup>3</sup> e carga viral para HIV indetectável ou estabilizada ( $\leq 10.000$  cópias/ml)
- Mulheres não-grávidas e que se comprometam a evitar a gravidez durante o período do tratamento

*\* Pacientes com contagem de células T-CD4+  $> 500$  céls/mm<sup>3</sup> podem ser tratados para HCV, independentemente do valor da carga viral.*

**Tabela 9 Critérios de contra-indicação de interferon em pacientes infectados pelo HIV**

- Plaquetas < 60.000/mm<sup>3</sup>
- Neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup>
- Hemoglobina < 11g/dl
- Contagem de células T-CD4+ < 200 céls/mm<sup>3</sup>\*
- Deficiência de glico-6-fosfato, hemoglobinopatias ou antecedente de anemia hemolítica.
- Doença hepática descompensada (icterícia, sangramento esofágico, ascite, Child C)
- Doenças metabólicas (diabetes mellitus, doenças da tireóide, etc) descompensadas ou não-controladas
- Cardiopatias severas, história pregressa ou atual de doença arterial coronariana (DAC) ou fatores de risco para DAC
- Insuficiência renal crônica grave (clearance de creatina < 50 ml /min)
- Consumo abusivo de álcool nos últimos seis meses
- Alterações hematológicas (talassemias, linfomas, anemias, leucemias)
- Doenças auto-imunes (colagenoses e outras), a critério médico
- Gestação ou amamentação
- Parceiros sexuais de mulheres grávidas ou pretendendo engravidar
- Antecedente de doença psiquiátrica: distúrbio bipolar, depressão grave (história de internação ou tentativa de suicídio), psicose ou qualquer outro antecedente considerado grave (pode haver necessidade de acompanhamento psiquiátrico)
- 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 médico assistente do paciente exija investigação apropriada

*\* Pacientes com contagem de células T-CD4+ entre 100 e 200 céls/mm<sup>3</sup> podem ser tratados em Centros de Referência desde que preencham os outros critérios elencados na Tabela 8.*

## Hepatite B

O esquema de tratamento da hepatite B em pacientes infectados pelo HIV deve ser escolhido de acordo com a necessidade ou uso de medicamentos anti-retrovirais. Na população em geral, a taxa de resposta virológica ao tratamento da hepatite B é de 15% a 40%. Em indivíduos co-infectados, essa proporção geralmente é mais baixa.

### Paciente sem anti-retroviral

A indicação para tratamento da hepatite B nesse grupo de pacientes poderá ser modificada em função da indicação do tratamento para a infecção causada pelo HIV. Dessa forma, os pacientes sem indicação de tratamento específico para o HIV e HBsAg positivos (por período mínimo de seis meses) deverão realizar pesquisa de HBeAg e anti-HBe. Pacientes HBsAg (+) e HBeAg (-) com transaminases persistentemente elevadas ( $\geq 2,0$  vezes o limite superior da normalidade), devem realizar pesquisa de HBV-DNA. Caso o HBV-DNA seja maior que 30.000 cópias/ml existe indicação de tratamento.

Os pacientes HBsAg (+) e HBeAg (+) ou HBeAg (-) com HBV-DNA  $> 30.000$  cópias/ml devem submetidos à biópsia hepática, para o estabelecimento do diagnóstico histológico de hepatite crônica.

Os pacientes que apresentem elevação do nível de ALT/AST ( $\geq 2,0$  vezes o limite superior da normalidade), em pelo menos duas datas distintas, com no mínimo 30 dias de diferença, nos últimos seis meses, serão

submetidos a tratamento se apresentarem à biópsia hepática (pelo método da Sociedade Brasileira de Patologia/METAVIR), qualquer alteração estrutural maior ou igual a F2 E/OU alteração necroinflamatória maior ou igual a A2.

Os pacientes que não preencherem os critérios histológicos para a indicação de tratamento deverão ser submetidos a nova biópsia em um período de três a cinco anos, ou mesmo antes dessa data, a critério do médico assistente. Pacientes que apresentem ALT/AST em níveis dentro da normalidade (< 2,0 vezes o limite superior da normalidade) devem repetir o exame semestralmente. Caso apresentem alguma manifestação sugestiva de acometimento hepático, devem ser encaminhados ao Centro de Referência para avaliação mais detalhada.

Nessa situação, pacientes co-infectados sem indicação de uso de anti-retroviral, a droga de escolha é o interferon na dose de cinco milhões de unidade/dia ou 10 milhões unidades/três vezes semana por seis meses. O tempo de tratamento poderá ser prolongado a critério do médico assistente. **Nestes pacientes, o uso isolado de lamivudina como tratamento da hepatite B deve ser evitado devido ao risco de indução de resistência do HIV.**

## **Paciente em uso de anti-retroviral**

A indicação para tratamento da hepatite B nesse grupo de pacientes poderá ser modificada em função da indicação do tratamento para a infecção causada pelo HIV.

Dessa forma, os pacientes com indicação de tratamento específico para o HIV e com HBsAg positivo (por período mínimo de seis meses) deverão realizar pesquisa do HBeAg e anti-HBe. Pacientes HBsAg (+) e HBeAg (-) com transaminases persistentemente elevadas ( $\geq 2,0$  vezes o limite superior da normalidade), devem realizar pesquisa de HBV-DNA. Caso o HBV-DNA seja maior que 30.000 cópias/ml existe indicação de tratamento.

Os pacientes HBsAg (+) e HBeAg (+) ou HBeAg (-) com HBV-DNA  $> 30.000$  cópias/ml devem submetidos à biópsia hepática, para o estabelecimento do diagnóstico histológico de hepatite crônica.

Os pacientes que apresentem elevação do nível de ALT/AST ( $> 2,0$  vezes o limite superior da normalidade), em pelo menos duas datas distintas, com no mínimo 30 dias de diferença, nos últimos seis meses, serão submetidos a tratamento se apresentarem à biópsia hepática (pelo método da Sociedade Brasileira de Patologia/METAVIR), qualquer alteração estrutural maior ou igual a F2 E/OU alteração necroinflamatória maior ou igual a A2.

Os pacientes que não preencherem os critérios histológicos para a indicação de tratamento deverão ser submetidos a nova biópsia em um período de três a cinco anos, ou mesmo antes dessa data, a critério do médico assistente do paciente. Pacientes que apresentem ALT/AST em níveis dentro da normalidade ( $< 2,0$  vezes o limite superior da normalidade) devem repetir o exame semestralmente. Caso apresentem alguma manifestação sugestiva de acometimento

hepático, devem ser encaminhados aos Centros de Referência para avaliação mais detalhada.

Neste caso, pacientes co-infectados em uso de anti-retrovirais, a droga de escolha é a lamivudina, que deve fazer parte do esquema anti-retroviral em uso, nas doses preconizadas nessa situação (150 mg a cada 12 horas). Em caso de troca do esquema anti-retroviral por falha terapêutica ou intolerância/toxicidade aos anti-retrovirais, deve-se manter a lamivudina, na dose de 100 mg uma vez ao dia, em adição ao novo esquema de anti-retroviral, por um período mínimo total de um ano. **Deve-se estar atento a possibilidade de exacerbação do quadro da hepatite B quando da suspensão da lamivudina.**

A associação de interferon com lamivudina encontra-se em avaliação, sem resultados definitivos que permitam a sua recomendação fora de ensaios clínicos.

## Hepatite C

### Relação entre tratamento anti-retroviral e o tratamento da hepatite C

A hepatotoxicidade das drogas anti-retrovirais na co-infecção HIV-HCV não é descrita em todos os estudos. Parece que este fenômeno ocorre particularmente com a nevirapina, os inibidores de protease e as drogas antituberculose. A maneira pela qual estas drogas causam hepatotoxicidade ainda não é bem conhecida, mas pode decorrer de diferentes mecanismos, como hipersensibilidade a drogas (p.ex: abacavir), reconstrução imune (pelo aumento da atividade citolítica anti-HCV) ou resultar

da toxicidade mitocondrial (associada ao uso de análogos nucleosídeos). Entretanto, as evidências disponíveis sugerem que a terapêutica anti-retroviral possa ser administrada com segurança na maioria dos pacientes co-infectados, desde que haja monitoramento cuidadoso dos níveis de ALT e ácido láctico. Alguns autores têm enfatizado a importância de tratar a doença hepática crônica causada pela HVC antes do surgimento de imunodeficiência significativa ou da necessidade de administração do esquema HAART, quando possível.

## Tratamento

A contagem de células T-CD4+ e a carga viral para o HIV são importantes parâmetros em indivíduos co-infectados pelo HIV-HCV e devem ser avaliados em conjunto na tomada de decisão de se iniciar o tratamento para a hepatite C. Pacientes com contagem T-CD4+ acima de 500 céls/mm<sup>3</sup>, são bons candidatos a tratamento independentemente do valor da carga viral. Já indivíduos com contagem de T-CD4+ entre 200 e 500 céls/mm<sup>3</sup> podem melhor se beneficiar da terapia anti-HCV se a carga viral plasmática para HIV estiver abaixo de cópias/ml. Pacientes com contagem de células T-CD4+ abaixo de 200/mm<sup>3</sup> ou com doença oportunista clássica indicativa de AIDS em atividade apresentam uma contra-indicação relativa para o tratamento. Nesses casos, a terapia anti-retroviral potente deve ser considerada como prioridade e, uma vez obtendo-se estabilidade clínico-laboratorial, com a contagem de T-CD4+ acima de 200 céls/mm<sup>3</sup> e carga viral do HIV



estabilizada, esses pacientes podem ser novamente considerados como candidatos ao tratamento para o HCV.

O tratamento de pacientes co-infectados pelo HIV-HCV deve ser realizado por período de 12 meses, independentemente do genótipo infectante, não sendo necessária a realização de genotipagem. Os critérios de contra-indicação de biópsia hepática e de indicação e de contra-indicação do uso do interferon e da ribavirina devem ser bem avaliados. Caso o paciente não apresente possibilidade de realizar a biópsia hepática ou o tratamento com interferon ou ribavirina, não se deve aprofundar a propedêutica.

O tratamento é realizado com interferon alfa na formulação convencional, na dose de três milhões de unidades, por via subcutânea, três vezes por semana, associado à ribavirina na dose de 11 a 15 mg/kg/dia (600 a 1.200 mg/dia), dividida em duas tomadas, por período de 12 meses.

Estudos com o uso de interferon na formulação peguilada em pacientes co-infectados estão em andamento, sendo que sua indicação ainda não está estabelecida nesta situação.

A taxa média de resposta virológica sustentada em pacientes com infecção isolada pelo HCV é de 30% a 40% com interferon convencional, sendo geralmente um pouco mais elevada em pacientes com genótipos 2 ou 3 (55% a 70%). Entretanto, estudos recentes sugerem que essas taxas são frequentemente mais baixas em indivíduos co-infectados, independentemente do genótipo do HCV, embora exista evidências de benefício clínico com redução da fibrose.

A monoterapia com ribavirina não é recomendada. A monoterapia com interferon pode ser utilizada, à critério médico, em pacientes com contra-indicação ao uso de ribavirina, mas o índice de resposta virológica sustentada geralmente é muito baixo com este esquema, cerca de 10% a 15%. Casos especiais devem ser analisados em Centros de Referência previamente designados.

A indicação de tratamento específico será realizada levando-se em consideração duas variáveis, a elevação dos níveis de ALT/AST e o diagnóstico histológico.

Pacientes que apresentem elevação do nível de ALT/AST ( $> 2,0$  vezes o limite superior da normalidade), em pelo menos duas datas distintas, com no mínimo 30 dias de diferença, nos últimos seis meses, serão submetidos a tratamento se apresentarem, à biópsia hepática (pelo método da Sociedade Brasileira de Patologia/META VIR) qualquer alteração estrutural maior ou igual a F2 E/OU alteração necroinflamatória maior ou igual a A2.

Os pacientes que não preencherem os critérios histológicos para a indicação de tratamento deverão ser submetidos a nova biópsia em um período de um a dois anos, ou mesmo antes dessa data, a critério do médico assistente. Pacientes que apresentem ALT/AST em níveis dentro da normalidade ( $< 2,0$  vezes o limite superior da normalidade) devem repetir o exame semestralmente. Caso apresentem alguma manifestação sugestiva de acometimento hepático, devem ser encaminhados ao Centro de Referência para avaliação mais detalhada.

## Co-infecção HIV-HBV-HCV

Os pacientes que apresentarem HCV-RNA(+), HBsAg (+) e HBeAg(+) deverão ser submetidos a biópsia hepática para definição de doença hepática crônica.

O tratamento instituído dependerá do tipo de lesão histológica predominante e da presença ou não de marcadores de replicação viral tecidual referentes ao HBV.

Nos casos em que houver evidências histológicas de replicação do HCV, e não houver evidência de replicação tecidual para HBV, o tratamento deverá ser aquele recomendado para a infecção pelo HCV.

Todos os casos de co-infecção HIV-HBV-HCV devem ser encaminhados para Centros de Referência, preferencialmente.

## Imunizações

### Hepatite B

- Usar o dobro da dose recomendada pelo fabricante em quatro aplicações (meses 0, 1, 2 e 6 ou 12)

### Hepatite A

- Realizar triagem sorológica antes da imunização (anti-HAV total)
- Vacinar pacientes co-infectados com HBV ou HCV com sorologia negativa para HAV conforme esquema habitual

*\* Não deve ser usada a vacina combinada (hepatite A + hepatite B) devido a diferença de dose.*

**Tabela 10** Resumo dos esquemas terapêuticos para pacientes co-infectados HIV HBV ou HIV-HCV

Situação	Marçador	Medicamento	Dose	Via	Duração
Hepatite B sem HAART	HBsAg(+) + HBeAg(+)*	Interferon convencional	5 MUI/dia ou 10 MUI 3x/sem	SC	6 meses
Hepatite B com HAART	HBsAg(+) + HBeAg(+)*	Lamivudina	150 mg 12/12 h ou 100 mg/dia**	VO	12 meses
Hepatite C	anti-HCV(+) + HCV-RNA(+)	Interferon convencional + ribavirina	3 MUI 3x/sem 11 a 15 mg/kg/dia (600 a 1.200 mg em duas tomadas)	SC VO	12 meses 12 meses

\* ou HBV-DNA > 30.000 cópias/ml

\*\* caso a lamivudina não faça parte do esquema anti-retroviral

## *Efeitos Colaterais*

### **Interferon**

O interferon normalmente é bem tolerado, apesar do número de efeitos colaterais já relatados. Além do risco elevado de precipitação de insuficiência hepatocelular em pacientes com reserva funcional hepática comprometida, foram descritos efeitos adversos graves, como leucopenia severa e depressão importante com ideação suicida.

Os efeitos colaterais durante o tratamento com interferon podem ser divididos, cronologicamente, em função de tempo de tratamento, ou ainda por órgãos e sistemas atingidos. No primeiro caso, subdivide-se os efeitos colaterais como precoce (primeiras semanas), intermediários (do segundo ao quarto mês) e tardios (após o quarto mês). Apesar desses efeitos serem mais freqüentes nas fases descritas, eles podem surgir em qualquer fase do tratamento.

Dentre os efeitos precoces destacam-se a leucopenia, a plaquetopenia, e a síndrome gripal. Esta última perdura habitualmente entre a primeira e a sexta dose da medicação e tende a diminuir progressivamente.

Os efeitos intermediários são mais freqüentes na esfera psiquiátrica, mormente ansiedade, depressão e insônia. Neste grupo, observam-se também os efeitos endocrinológicos, como diabetes e alterações tireoideanas.

Nos efeitos tardios destacam-se a alopecia, a hiperreatividade brônquica e alterações oftalmológicas, destacando-se a retinopatia.

### **Tabela 11** Efeitos colaterais do interferon de acordo com órgão ou sistema

Órgãos e Sistemas	Efeitos colaterais
Cardiovascular	Aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, exacerbação de insuficiência cardíaca, arritmias, insuficiência coronariana
Endócrino	Auto-anticorpos antiilhota pancreática, auto-anticorpos antitireóide, auto-anticorpos anti-suprarenal, hipertireoidismo, hipotireoidismo, exacerbação de tireoidite auto-imune, exacerbação de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia
Eritropoético	Leucopenia leve, plaquetopenia leve, neutropenia
Gastrointestinais	Anorexia, náuseas, vômitos (raro), emagrecimento
Psiquiátrico	Ansiedade, depressão, irritabilidade e insônia, ideação suicida
Oftalmológico	Esclerite auto-imune, redução temporária da acuidade visual, retinopatia (rara)
Pele e anexos	Reação inflamatória no local da injeção, urticária, exacerbação de outros processos alérgicos, alopecia leve
Respiratório	Tosse seca, hiperreatividade brônquica, fibrose pulmonar progressiva
Inespecífico	Febre, cefaléia, mialgia, calafrios, fadiga muscular, astenia

## Ribavirina

Os efeitos adversos da ribavirina são geralmente leves e reversíveis após a suspensão da droga. O principal deles é anemia hemolítica, que raramente é severa o suficiente para justificar a suspensão do tratamento. Habitualmente, observa-se 10% a 15% de redução dos níveis de hemoglobina nas primeiras semanas após o início da terapêutica com ribavirina, com estabilização após este período. Raramente a redução da hemoglobina alcança patamares inferiores a 8 g/dl.

Os outros efeitos colaterais são inespecíficos ou envolvem o trato digestivo. Assim, náusea, fadiga, mialgia e diarreia são relatados com certa frequência, porém raramente ameaçam a continuidade do tratamento. Alguns casos de diarreia aparentemente podem ser explicados por estrogiloidíase, provavelmente secundária à diminuição da imunidade na mucosa gastrointestinal.

A exacerbação dos processos alérgicos, principalmente aqueles localizados na pele, além de tosse seca, hiperuricemia e irratibilidade foram também descritos.

Curiosamente, a ribavirina provoca leve aumento no número de plaquetas circulantes por mecanismo ainda não compreendido. É possível que o seu efeito imunossupressor melhore as plaquetas através da inibição de anticorpos antiplaquetários IgG. Por outro lado, a redução dos níveis de hemoglobina pode elevar a eritropoietina que tem efeito levemente estimulante da plaquetogênese.

## Manejo dos efeitos colaterais

### Orientações gerais

A maioria dos efeitos adversos associados ao tratamento das hepatites virais são leves, sendo necessário a suspensão do tratamento em 10% a 30% dos casos. Para a prevenção desses efeitos é muito importante o ajuste das doses das diferentes drogas em uso ao peso do paciente; respeitar as contra-indicações específicas das diferentes drogas e avaliação cuidadosa das possíveis interações medicamentosas. Na presença de efeitos colaterais, a conduta conservadora é a mais apropriada, transmitindo conforto e confiança para o paciente e procurando garantir a adesão ao esquema terapêutico. Deve-se estar atento para atuar antes que os efeitos adversos atinjam níveis que comprometam a adesão ao tratamento ou ameacem a vida do paciente. Para o controle de alguns efeitos colaterais como depressão grave, citopenia importante, psicose, arritmia, tireotoxicose ou exacerbação de doenças auto-imunes, pode ser necessária a redução temporária da dose dos medicamentos, ou mesmo suspensão do tratamento.

Os sintomas gripais são muito freqüentes (> 50%) após as primeiras doses de interferon. Pode-se recomendar o uso de paracetamol, 750 mg VO, 30 minutos antes da injeção e a cada seis a oito horas após a aplicação do interferon. O paciente deve ser alertado que esses efeitos tendem a desaparecer ou regredirem progressivamente até a oitava dose consecutiva.

Deve-se ainda recomendar ao paciente maior repouso durante as primeiras semanas da terapêutica, considerada fase de adaptação. O uso da medicação



no início da noite é uma boa estratégia para minimizar os efeitos adversos (síndrome gripal) os quais podem aparecer durante o sono.

## Efeitos hematológicos

Recomenda-se a monitorização do hemograma e da contagem plaquetária semanalmente durante o primeiro mês de tratamento. Tal recomendação se deve a necessidade de detecção precoce de citopenias graves (polimorfonucleados  $< 1.000/\text{mm}^3$  e/ou plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$ ), que podem ser reversíveis com a redução temporária da dose de interferon ou mesmo com o uso de fatores de estimulação clonal.

Após o primeiro mês do tratamento a citopenias severas são mais raras, permitindo que os exames tenham intervalo mais prolongado, devendo ser realizado a cada 15 dias, ou mensalmente nos pacientes que apresentarem boa tolerância.

Em caso de queda de hemoglobina  $\geq 4$  g em relação ao nível inicial, ou sua redução para menos de 10 g/dl, deve-se diminuir a dose de ribavirina em 50% e aumentar progressivamente de acordo com a tolerância do paciente. Caso mantenha a queda da hemoglobina suspender o seu uso ou associar eritropoetina.

Em caso de neutropenia severa (neutrófilos  $< 1.000/\text{mm}^3$ ), deve-se diminuir em 50% a dose do interferon e/ou adicionar fator estimulador de neutrófilos (p.ex. filgrastim). Se os neutrófilos atingiram níveis inferiores a  $500/\text{mm}^3$ , deve-se suspender o tratamento e avaliar sua reintrodução, posteriormente.

Em caso de diminuição dos níveis de células T-CD4+ superior que 25% do valor basal e/ou elevação da carga viral em valor igual ou superior a 1 log, deve-se avaliar o risco de infecções oportunistas, rever esquemas de profilaxias específicas e o esquema de tratamento anti-retroviral. Caso as alterações persistam, a continuidade do tratamento para hepatite viral deve ser avaliada, pois o índice de resposta é inversamente proporcional a contagem de linfócitos T-CD4+.

## Efeitos psiquiátricos

Os pacientes com história prévia de depressão, de outras doenças psiquiátricas ou história familiar rica em depressão, devem ser submetidos a avaliação psiquiátrica antes de iniciar o tratamento. Os quadros depressivos leves a moderados podem ser confundidos com a fadiga e a astenia. Os familiares do paciente devem ser orientados a observar atentamente eventuais mudança de comportamento, mormente o desinteresse pela leitura, a queda do rendimento no trabalho e diminuição da libido. A depressão leve pode ser tratada com antidepressivos, principalmente aqueles do grupo dos inibidores de recaptação de serotoninas. Entretanto, quadros mais severos necessitam de acompanhamento especializado. Não se deve hesitar no encaminhamento do paciente para avaliação psiquiátrica sempre que houver dúvida sobre o quadro depressivo, pois há relatos de suicídio durante a terapêutica com interferon.

## Efeitos endócrinos

A dosagem de TSH e T<sub>4</sub> livre são recomendáveis antes do início do tratamento, uma vez que tireoidite auto-imune subclínica pode ser exacerbada e manifestar-se clinicamente após o início do interferon. Pacientes com hipotireoidismo tendem a necessitar elevação da dose de reposição hormonal após o segundo ou terceiro mês de tratamento. A monitorização da função tireoideana deve obedecer intervalos de três a seis meses, não havendo necessidade de suspensão do tratamento em caso de aparecimento de alterações tireoideanas, excetuando-se casos severos de tireotoxicose.

## Efeitos cardiovasculares

Devido a anemia, que pode ser provocada pelos dois medicamentos e ao aumento de consumo de oxigênio induzido pelo interferon, é recomendável que pacientes idosos e aqueles com risco aumentado para doença coronariana submetam-se a avaliação cardiológica cuidadosa antes do início do tratamento. A angina do peito e o infarto do miocárdio são descritos como complicações do tratamento do interferon e da ribavirina.



## *Interações Medicamentosas*

O interferon alfa, assim como a ribavirina, pode determinar interações medicamentosas importantes, do ponto de vista clínico. Recomenda-se que durante a utilização dessas drogas para o tratamento da hepatopatia crônica, o médico assistente esteja atento às possíveis interações medicamentosas com outras drogas, mesmo as não relacionadas ao tratamento do HIV/aids e suas doenças oportunistas. Entre os anti-retrovirais, a didanosina (ddI) e a zidovudina (ZDV) podem apresentar interações farmacológicas com o interferon ou a ribavirina. As repercussões clínicas do uso concomitante dessas drogas ainda não estão bem estabelecidas, não existindo contra-indicação absoluta para tal. É recomendado o uso de outros anti-retrovirais ou, quando isso não for adequado ou possível do ponto de vista do controle terapêutico do HIV, deve-se realizar monitoramento cuidadoso durante o tratamento (p.ex: dosagem semanal ou quinzenal dos níveis de hemoglobina com ZDV e de amilase com ddI). No caso de ocorrência de doenças oportunistas graves, deve-se priorizar o seu tratamento em relação ao tratamento da hepatite.

**Tabela 12 Medicamentos que apresentam interações medicamentosas importantes com o interferon e/ou a ribavirina**

<b>Medicamento</b>	<b>Interação</b>
Ganciclovir	Seus efeitos hematológicos podem ser potencializados pela utilização do interferon
Isoniazida	Seus efeitos hepatotóxicos podem ser potencializados pelo interferon e pelos inibidores de protease
Oximetolona	Tem sido associada a importante hepatotoxicidade, esse efeito pode ser potencializado pelo interferon
Pirazinamida	Seus efeitos neurotóxicos podem ser potencializados pelo interferon. Ela pode também causar elevação das enzimas hepáticas celulares
Rifabutina	Seus efeitos hematológicos (neutropenia) podem ser potencializados pelo interferon e ribavirina
Rifampicina	Seus efeitos hematológicos (trombocitopenia) podem ser potencializados pelo interferon e pela ribavirina
Talidomida	Seus efeitos hematológicos podem ser potencializados pelo interferon e pela ribavirina

**Tabela 13** Medicamentos que devem ser utilizados com cautela quando associados ao interferon e/ou à ribavirina

Medicamento	Interação
Alopurinol	Seus efeitos hematológicos (mielossupressão) podem ser potencializados pelo interferon e pela ribavirina
Análogos nucleosídeos	Apresentam toxicidade mitocondrial, incluindo acidose láctica
Cidofovir	Seus efeitos hematológicos (neutropenia) podem ser potencializados pelo interferon e pela ribavirina
Colchicina	Seus efeitos hematológicos (mielossupressão) podem ser potencializados pelo interferon e pela ribavirina
ddl	A ribavirina pode aumentar o risco de efeitos tóxicos mitocondriais em pacientes fazendo uso de ddl
Efavirenz, nevirapina, delavirdina	Essas drogas podem causar aumento de enzimas hepáticas. O efavirenz pode provocar alterações psiquiátricas
Primaquina	Seus efeitos hematológicos (hemólise) podem ser potencializados pela ribavirina
Sulfadiazina	Seus hematológicos (anemia hemolítica e trombocitopenia) podem ser potencializados pelo interferon e pela ribavirina
Sulfametoxazol - trimetoprima	Os hematológicos dessa combinação de drogas (trombocitopenia e granulocitopenia) podem ser potencializados pelo interferon e pela ribavirina
Teofilina	O interferon diminui a depuração de teofilina
Zidovudina	Seus efeitos hematológicos (anemia e neutropenia) podem ser potencializados pelo interferon e pela ribavirina. A ribavirina pode alterar a fosforilação intracelular da zidovudina





*Anexo*



## *Critério de Gravidade da Doença Hepática Crônica*

**Tabela 14** Classificação de gravidade da doença hepática crônica - Critério de Child-Turcotte-Pugh

(mínimo – melhor – 5 pontos, máximo – pior – 15 pontos)

Critério	Pontos		
	1	2	3
Bilirrubina ( $\mu\text{mol/l}$ )	< 25	25-40	> 40
Albumina (g/l)	> 35	28-35	< 28
Tempo de protrombina*	1-4	4-6	> 6
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada
Grau de encefalopatia**	0	I ou II	III ou IV

\* *aumento em segundos em relação ao controle;*

\*\* *Classificação de Trey-Davidson.*

**Tabela 15** Interpretação do Critério de Child-Turcotte-Pugh

Grau	Total de pontos	Risco cirúrgico
A	5-6	Pequeno
B	7-9	Moderado
C	10-15	Alto

**Tabela 16** Classificação de Trey-Davidson

<b>Grau</b>	<b>Estado mental</b>
I	Flapping, alterações posturais, inversão sono-vigília
II	Confusão mental, desorientação no tempo e no espaço, alterações comportamentais, incoordenação motora
III	Esturpor, sonolência, não comunica com o ambiente
IV	Coma, hipertonia (trismo, rigidez de nuca), abalos mioclônicos, hiper-reflexia

## *Referências Bibliográficas*

1. American Academy of Pediatrics. Red Book. 25<sup>th</sup> ed. USA, 2000.
2. Baker R, Boyle B, Dieterich D, Mitchell M. Treatment Updates on Digestive Week 2001 with special focus on therapy for co-infection with HIV/HBV, and HIV/HCV. Teleconference Panel. Transcript.
3. Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. Arch Intern Med 2000; 160:3365-73.
4. Bonacini M. Management Issues in Patients Co-infected with hepatitis C virus and HIV. AIDS Read 2002; 12:19-26. (<http://www.medscape.com/viewarticle/423529>)
5. Boyle BA. Recent advances in the management and treatment of GI and hepatic diseases associated with HIV: Part II. AIDS Read 2001; 11:387-97.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Norma para os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Brasília:Ministério da Saúde, 1994.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. Recomendações para imunização de pessoas

- infectadas pelo HIV. Brasília:Ministério da Saúde, 2001.
8. Causse X, Payen JL, Izopet J, Babany G, Girardin MF. Does HIV-infection influence the response of chronic hepatitis C to interferon treatment? A French multicenter prospective study. French Multicenter Study Group. *J Hepatol* 2000; 32:1003-10.
  9. Centers for Diseases Control and Prevention. Recommendation for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47(RR19).
  10. Cerny A, Chisari FV. Immunological aspects of HCV infection. *Intervirolgy* 1994; 37:119-25.
  11. Chung R. A Randomized, Controlled Trial of Pegylated Interferon alfa-2a with Ribavirin vs Interferon alfa-2a with Ribavirin for the Treatment of Chronic HCV in HIV Co-Infection: ACTG A5071. Late Breaker Abstract 15 (oral).
  12. Consensus Statement. EASL International Consensus Conference in hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30:956-61.
  13. Davis GL. Combination treatment with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 1999; 3:811-26.
  14. Davis GL, Rodrigue JR. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Eng J Med* 2001; 345: 215-7.

15. Dusheiko G, Main J, Thomas H et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996; 25:591-8.
16. Edlin BR, Seal KH, Kral AH et al. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit drug users? *N Eng J Med* 2001; 345:211-4.
17. Hultgren C, Milich DR, Weiland O, Sallberg M. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J Gen Virol* 1998; 79:2381-91.
18. Justice AC et al. Extrapolating long term HIV/AIDS survival in the post-HAART era 39<sup>th</sup> ICAAC 1999. Abstract 1158.
19. Khalili M, Hoffman-Terry M, Hassanein T et al. Safety and efficacy of 40kda peginteron alfa-2A (PEGASYS) in the treatment of patients co-infected with HIV and HCV: Preliminary results from a randomized, multicenter trial. Program and abstracts of the 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 9-13, 2001; Dallas, Texas. Abstract 623.
20. Landau A, Batisse D, Piketty C et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001; 15:2149-55.

21. Landau A, Batisse D, Piketty C, Jian R, Kazatchkine MD. Lack of interference between ribavirin and nucleosidic analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 1857-8.
22. Layden TJ, Lam NP, Wiley TE. Hepatitis C viral dynamics. *Clin Liver Dis* 1999; 3:793-810.
23. Lechmann M, Ihlenfeldt HG, Braunschweiger I et al. T- and B-cell responses to different hepatitis C virus antigens in patients with chronic hepatitis C infection and in healthy anti-hepatitis C virus-positive blood donors without viremia. *Hepatology* 1996; 24:790-5.
24. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132:296-305.
25. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-92.
26. Morsica G, De Bona A, Foppa CU, Sitia G, Finazzi R, Lazzarin A. Ribavirin therapy for chronic hepatitis C does not modify HIV viral load in HIV-1 positive patients under antiretroviral treatment. *AIDS* 2000; 14:1656-8.



27. Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M et al. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirin. *AIDS* 2001; 15:1783-7.
28. Peters MG, Karly Louie K, Terrault N. Update on the management of HIV and hepatitis c virus coinfection. *Medscape HIV/AIDS e Journal* 8(1), 2002. (<http://www.medscape.com/viewarticle/420681>)
29. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:1-26.
30. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352:1426-32.
31. Poynard T. Interferon alpha in hepatitis C: a cytokine for reducing fibrosis progression. *Eur Cytokine Netw* 1997; 8:319-20.
32. Raj V. Treatment of Hepatitis B. *Clin. Cornerstone* 2001; 3:24-36. (<http://www.medscape.com/viewarticle/414888>)
33. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha- 2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998; 351:83-7.

34. Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001; 357:1803-4.
35. Sauleda S, Juarez A, Esteban JI et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001; 34:1035-40.
36. Soriano V et al. 1<sup>st</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis & Treatment. Buenos Aires, July 2001(Abstract)
37. Soriano V, Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13:539-46.
38. Soriano V. Peg-Interferon alfa2b in HIV infected patients. 8<sup>th</sup> ECCATH. Abstract. 2001
39. Soriano V, Sulkovski M, Begin C et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from HIV-HCV international panel. 2002; *AIDS* 16:813-28.
40. Soriano V. Liver disease in HIV: an update. *PRN Notebook* 2002; 7:10-5.
41. Spaulding AC, Lally M, Rich JD, Dieterich DT. Hepatitis B and C in the Context of HIV Disease: Implications for Incarcerated Populations. *AIDS Reader* 1999; 9: 481-91. (<http://www.medscape.com/viewarticle/416770>)

42. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288:199-206.
43. Thomas HC. Antiviral Mechanisms of Interferon and Ribavirin. International Consensus Conference on Hepatitis C, Syllabus 2, EASL Ed: Paris, 1999.
44. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000; 47:694-7.

