

VIH
SIDA

A Doença Hepática

na Infecção VIH



**VIH
SIDA**

A Doença Hepática

na Infecção VIH

1. Dimensão do Problema

Estima-se que quase 10% da população mundial seja portadora crónica de pelo menos um dos vírus hepatotrópicos: 370 a 400 milhões para o vírus da hepatite B (VHB) e 170 milhões para o vírus da hepatite C (VHC).¹ A importância destes portadores crónicos reside em dois factores: probabilidade de evolução para doença hepática crónica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, além de constituírem também um reservatório ambulante de dois vírus oncogénicos, capazes de propagar a infecção. Para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) calcula-se que existam cerca de 50 milhões de infectados. Por outro lado, prevê-se que o número de mortes relacionadas com o VHC continue a aumentar nos próximos 25 anos devido às infecções ocorridas nos anos 70-80.²

Os modos de transmissão do VHC, do VHB e do VIH são semelhantes,³ o que explica a elevada frequência da chamada co-infecção: o VHC está fortemente associado à toxicod dependência intravenosa, já que 80% dos consumidores de drogas estão infectados pelo VHC. O VHB, por outro lado, transmite-se no mundo ocidental predominantemente por via sexual.

Calcula-se que na Europa cerca de 25-40% dos infectados pelo VIH estejam co-infectados com o VHC e cerca de 8% com VHB. Todos aqueles que têm o ARN-VHC positivo e o AgHBs positivo são potencialmente infecciosos.

A morbidade e a mortalidade por doença hepática são hoje uma realidade bem evidente nos co-infectados. O VIH acelera de modo muito significativo a progressão da doença hepática.⁴ Nos co-infectados com o VHC, a probabilidade de evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular é mais elevada e com um curso clínico mais rápido quando em comparação com o mono-infectado. A probabilidade de resposta à terapêutica antivírica da hepatite C é também inferior.⁵

Nos co-infectados pelo VHB existe uma taxa mais elevada de cronicidade e um aumento da replicação vírica, medida pelo ADN-VHB. Sabe-se também que no mono-infectado a evolução da doença hepática para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular é tanto maior quanto mais elevados forem os níveis de ADN-VHB.⁶

A probabilidade de evolução é mais elevada naqueles com graus mais elevados de imunodeficiência i.e. CD4+ inferiores a 200 cél/mm³.

Por outro lado, os dados apontam para que a infecção pelos vírus das hepatites víricas não terão um agravamento significativo na progressão clínica da infecção VIH.

Os medicamentos mais recentes para a infecção VIH/sida vieram alterar profundamente o prognóstico desta. Com efeito, até há alguns anos, esta infecção era de péssimo prognóstico, particularmente quando se entrava na fase da doença mais avançada, isto é, quando começavam a surgir as infecções oportunistas e os tumores com ela relacionados.

Nessa fase pouco havia a fazer, para além de se tentar tratar da melhor forma possível as complicações.

Na actualidade, a perspectiva e o prognóstico desta doença modificaram-se de forma muito evidente. O prognóstico é hoje mais favorável, e é frequente assistir a indivíduos infectados há longa data, seguidos e controlados do ponto de vista médico, fazendo a sua vida sem limitações de maior.

Este facto, veio trazer algumas alterações ao espectro da infecção VIH/sida: a par da significativa melhoria do prognóstico, tem-se constatado uma importância crescente da doença hepática. Assim, não é raro ver indivíduos co-infectados com menos de 40 anos morrerem, não de SIDA, mas de cirrose hepática.⁷

Em conclusão, na infecção VIH/sida, sabemos que cerca de 25 a 40% estão infectados com o vírus da hepatite C e ~8% com o vírus da hepatite B (os chamados co-infectados). Estas infecções, particularmente a hepatite C, têm vindo a agravar de forma muito significativa o prognóstico da doença. Nalguns centros, uma das principais causas de morte é já a doença hepática provocada pelo vírus da hepatite C.

2. O Papel da Hepatologia na Infecção VIH

Em Portugal morrem por ano cerca de 1000 pessoas pelo VIH. A mortalidade por doença hepática na infecção VIH parece ser cada vez mais relevante, sendo em alguns centros europeus a segunda causa de morte a seguir à SIDA propriamente dita, próximo dos 15% em França,^{8,9} 20% em Espanha¹⁰ e no Canadá.¹¹ Logo, em Portugal, estima-se que possam morrer por doença hepática 150 a 200 portugueses infectados pelo VIH. A grande maioria talvez pela associação VIH/VHC e álcool, já que a população infectada pelo VIH recorre frequentemente aos chamados policonsumos. No entanto, o sofrimento e a morte por doença hepática já não são uma fatalidade, como acontecia há anos atrás.

Com efeito, existem medidas preventivas comprovadamente eficazes não só quanto à prevenção primária, mas também quanto à prevenção secundária do agravamento da doença hepática.

Mesmo em casos de cirrose hepática descompensada ou de carcinoma hepatocelular existe algo a fazer. Nestes casos a única terapêutica curativa a longo prazo passa pelo transplante hepático: a infecção pelo VIH já não constitui hoje em dia uma contra-indicação para o transplante hepático. Os resultados em termos de sobrevivência e de qualidade de vida são excelentes e semelhantes a outros doentes não infectados pelo VIH.¹²

No entanto, na Europa, apenas uma minoria de co-infectados são tratados para as suas hepatites B ou C.

A infecção crónica pelo VHC ou pelo VHB tem especificidades muito próprias. A evolução/melhoria da abordagem dos doentes hepáticos é notória nos últimos 15 anos: a inclusão da vacina da hepatite B no Programa Nacional de Vacinação (1994), a vacina da hepatite A, a identificação do VHC em 1989, o rastreio do VHC nos dadores (1992), a terapêutica antivírica para a hepatite C (com taxas de erradicação vírica persistente de 60%), e a terapêutica para a hepatite B (que controla a carga vírica em grande número de doentes; neste momento existem comercializados em Portugal quatro medicamentos com eficácia comprovada no VHB). Outra revolução de monta foi o transplante hepático, iniciado em Portugal em 1992. Estas medidas têm permitido salvar muitas vidas. Portugal é dos países do mundo com uma das taxas mais elevadas de transplante hepático *per capita*, com um número próximo dos 200 por ano.

É de promover esforços no sentido de, através de equipas multidisciplinares, melhorar a acessibilidade do doente infectado pelo VIH aos melhores cuidados hepatológicos possíveis e desejáveis, não só médicos como também cirúrgicos.

O conhecimento e a experiência na abordagem do doente hepático poderão ser de extrema utilidade do doente co-infectado. A experiência na prevenção, no tratamento das infecções crónicas pelo VHC e VHB, o lidar com a doença hepática crónica descompensada (ascite, encefalopatia hepática, síndrome hepato-renal, hemorragia digestiva alta, peritonite bacteriana espontânea, sepsis). O transplante hepático poderá ser altamente benéfico para os co-infectados.¹³

Por outro lado, nunca é demais, aproveitando o grande impacto na sociedade da temática da infecção VIH e a propósito da doença hepática, transmitir ideias claras sobre prevenção das hepatites víricas e consumo excessivo de álcool.

Vírus da Hepatite C (VHC)

Todo o doente infectado pelo VIH tem que ser obrigatoriamente testado para o anti-VHC. O teste empregue deve ser de terceira geração. Se o teste for positivo deve ser pedido o ARN-VHC. Não se justifica na actualidade confirmar o anti-VHC pela determinação do RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*).

A detecção do ARN-VHC implica doença activa. Se o ARN-VHC for negativo a hepatite C fica excluída, se bem que em alguns raros casos da hepatite aguda C o ARN-VHC pode ser temporariamente negativo, bem como o período janela ou no período de incubação. Se a resposta imunitária estiver deficiente, particularmente a humoral, o anti-VHC pode ser negativo, a chamada seroreversão.¹⁴ Nesta situação, se persistirem dúvidas deve ser pedido o ARN-VHC.

O anti-VHC de terceira geração é um teste com uma excelente acuidade diagnóstica apresentando sensibilidade e especificidade superiores a 99%.

Como acima se referiu em Portugal morrem cerca de 1000 pessoas por SIDA e talvez cerca de um terço por doença hepática, o que é um número significativo.

No entanto, existem várias atitudes que se podem adoptar para minimizar a morte por doença hepática: evitar a contaminação pelo VHC não partilhar seringas ou qualquer outro material utilizado no consumo de drogas, incluindo carca, algodão, filtro, etc. Não existe vacina para a hepatite C nem se prevê a sua produção a médio prazo.

Para a hepatite B existe uma vacina muito eficaz, empregue em mais de 160 países: deve promover-se amplamente a vacinação contra o VHB no infectado pelo VIH. Além destas medidas, nunca é de mais insistir no uso do preservativo em relações sexuais de risco, já que a hepatite B e a hepatite C são vírus que se transmitem por via sexual, a B mais do que a C. O risco de transmissão sexual do VHC em casais monogâmios ronda os 2-3%. Outra medida de importância fundamental é evitar o consumo excessivo de álcool, já que este acelera também, à semelhança do VIH, a progressão da doença hepática associada ao VHC.

O tratamento da hepatite C na infecção VIH deve seguir de um modo geral as recomendações da monoinfecção. No entanto, a utilização de nevirapina deve ser efectuada com cuidado e de um modo geral o início da terapêutica do VIH deve preceder o da hepatite C, dado o risco de diminuição dos CD4+ durante a terapêutica da hepatite C.

Quando a doença hepática chega a uma fase muito avançada só existe uma solução: o transplante hepático. Há alguns anos, a infecção VIH era considerada por si só uma contra-indicação para o transplante do fígado. Hoje em dia já não o é, de modo algum. Existem muitos casos de sucesso.

É no entanto necessário que o VIH esteja controlado, com cargas víricas negativas ou em vias de negatificação. O VHC constitui a principal indicação para transplante hepático a nível europeu, fora do contexto da infecção VIH.

Vírus da Hepatite B (VHB)

Todos os doentes VIH positivos devem ser obrigatoriamente testados para o AgHBs, anti-HBc e anti-HBs. No caso do anti-HBc ser positivo de forma isolada deverá ser considerada a presença de infecção dita “oculta” pelo VHB e proceder à determinação do ADN-VHB. A infecção oculta é mais frequente no contexto da co-infecção VIH-VHB. Se os marcadores forem negativos está indicada a vacinação contra a hepatite B. A vacinação deverá ser considerada também, em defesa de uma maior segurança, nos indivíduos positivos de forma isolada para o anti-HBs ou anti-HBc. Com efeito, a probabilidade de evolução para a cronicidade é muito superior na infecção por VIH, cerca de 20% para uma taxa inferior a 5% no monoinfectado.

Os que são AgHBs positivos devem ser submetidos a avaliação hepatológica mais exaustiva: serologia para a hepatite delta (anti-VHD). A hepatite delta é hoje em Portugal uma raridade e a terapêutica antivírica tem eficácia limitada. Deve ser determinado o AgHBe e o anti-HBe para precisão do tipo de hepatite B crónica: vírus nativo (hepatite B crónica AgHBe positivo) ou mutante do pré-core (hepatite B crónica AgHBe negativo). Deve aconselhar-se a determinação dos marcadores do VHB nos familiares mais directos bem como a sua vacinação caso esteja indicada.

A indicação para tratamento da hepatite B é baseada em três factores: alaninaminotransferase (ALT), valor do ADN VHB e gravidade da lesão histológica.

Consumo de Álcool

Em Portugal, fruto de hábitos culturais muito enraizados, entre outras razões, a percentagem da população que consome bebidas alcoólicas de forma excessiva e desregrada é das mais elevadas do Mundo e da Europa. São hábitos culturais com implicações muito graves para a saúde dos portugueses.

O consumo continuado e excessivo de álcool aumenta a replicação do VHC e do VHB, acelera a progressão da fibrose na doença hepática associada ao VHB e VHC e reduz também a adesão e a resposta ao tratamento, particularmente na hepatite C.

As doses tóxicas do álcool por dia e de acordo com a Organização Mundial de Saúde são de 24 gramas no homem e de 16 gramas na mulher. Está bem comprovado o maior risco evolutivo da doença hepática com doses mais elevadas de álcool. Isto é particularmente evidente a partir dos 50 gr/dia.^{15, 16}

As recomendações vão no sentido da abstenção completa quando existe doença hepática (hepatite B ou C). Com efeito, não existem ainda certezas se pequenas doses diárias de álcool influenciam a evolução da doença hepática, no sentido do aumento do ARN-VHC e do agravamento da fibrose hepática. O co-infectado deve abster-se do consumo regular diário de álcool.¹⁷

Por outro lado, o consumo excessivo de álcool prejudica a inclusão dos doentes no tratamento da hepatite C crónica, já que a maioria dos centros requer abstenção de pelo menos 6 meses. Também no contexto do transplante hepático, é habitualmente considerado uma contra-indicação o consumo excessivo até 6 meses antes da data do transplante hepático.

A abordagem do doente alcoólico é por si só muito complexa nas suas várias vertentes (física, mental e socio-familiar). Na realidade, não é nada raro a persistência dos consumos excessivos, mesmo naqueles em quem a doença hepática é muito avançada.

Com efeito, o risco de morte é muito superior nos indivíduos com cirrose alcoólica que continuam a beber e naqueles que têm hepatite C. Não é raro ver morrer indivíduos com idade inferior a 40 anos, infectados pelo VIH, pelo VHC, consumindo também álcool em excesso.

A idade média em que os jovens portugueses se iniciam na bebida é na actualidade os 13 anos! Metade dos jovens portugueses já se embebedaram e as raparigas consomem quase tantas bebidas destiladas como os rapazes. O consumo do tipo de “bebedeira ao fim-de-semana até cair” ou “*binge drinking*” é cada vez mais frequente. As consequências deste comportamento são diversas, desde os acidentes de viação até à violência física e às relações sexuais de risco. Muitos jovens não o sabem, mas vão ficar dependentes do álcool para toda a vida se continuarem neste tipo de consumos. Vão tornar-se alcoólicos.

A grande questão das bebidas alcoólicas reside apenas na promoção do “beber seguro”. Beber de forma segura consiste em ingerir bebidas alcoólicas apenas a partir dos 18 anos. Por dia, a mulher não deve ingerir mais do que duas bebidas e o homem mais do que três. Numa ocasião festiva, que deve ser muito rara e ocasional, a mulher não deve beber mais do que quatro bebidas e o homem cinco. Uma bebida equivale a um copo de vinho, uma cerveja, um *shot*, um uísque, etc. Apesar das diferentes bebidas terem graduações diversas a sua quantidade é também variável. Ou seja, em termos práticos, contêm a mesma quantidade de álcool puro, que é o que tem mais interesse em termos de saúde.

Estas mesmas normas têm também aplicação em quem está infectado pelo VIH. No entanto, quem tem doença do fígado, hepatite C ou alcoólica, deve abster-se de consumir bebidas alcoólicas. O prognóstico e o risco de evolução da doença hepática é bem superior naqueles que continuam a consumir bebidas alcoólicas.

3. Avaliação do Doente Hepático

Laboratorial

A avaliação hepática do doente infectado pelo VIH deve incluir: hemograma, plaquetas, AST, ALT, fosfatase alcalina, GGT, bilirrubina total e directa, tempo de protrombina, proteinograma, glicemia, creatinina, ureia, ionograma, colesterol, triglicéridos, além da serologia para as hepatites víricas A, B, e C. O doente AgHBs positivo deve ser investigado quanto à infecção pelo vírus da hepatite delta (anti-VHD total, anti-VHD IgM).

No caso do anti-VHC ser positivo deve ser pedido o ARN-VHC quantitativo por PCR bem como determinar o genótipo.

No caso do AgHBs ser positivo, ou se suspeitar de infecção oculta (anti-HBc isolado) deve ser pedido o ADN-VHB por PCR.

Ecografia Abdominal

É mandatório a realização de ecografia abdominal que pode revelar a presença de litíase vesicular, esteatose hepática, cirrose hepática (contornos crenados, bosselados) com ou sem hipertensão portal, esplenomegalia, ou nódulos hepáticos.

Rastreio do Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Naqueles doentes com cirrose hepática ou doença hepática crónica (DHC) o risco de carcinoma hepatocelular é muito elevado, pelo que se deve proceder ao seu rastreio através da determinação da alfa-fetoproteína e de uma ecografia abdominal de 6/6 meses.¹⁸ O risco ronda os ~4% por ano, pelo que ao fim de 10 anos quase metade dos doentes, se fossem vivos, teriam carcinoma hepatocelular. A alfa-fetoproteína é frequentemente normal nas fases iniciais, pelo que a ecografia é o exame mais sensível para o diagnóstico precoce do CHC.¹⁹ A única terapêutica curativa para o CHC e com capacidade de resolver a doença hepática é o transplante hepático. De uma forma geral está indicado quando o nódulo é inferior a 5 cm ou no caso de 3 nódulos cujas dimensões máximas individuais não ultrapassem os 3 cm.²⁰ O estudo MORTAVIC demonstrou que 25% das mortes por doença hepática na era pós-HAART são devidas ao CHC.²¹

Endoscopia Digestiva Alta

Os doentes com cirrose hepática, suspeita ou confirmada, devem ser investigados quanto à presença de varizes esófago-gástricas através de endoscopia digestiva alta a cada 2 - 3 anos.

Cirrose Hepática Descompensada

A cirrose hepática dita compensada tem melhor prognóstico do que a cirrose descompensada. A doença hepática pode descompensar por ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esófago-gástricas, encefalopatia hepática, icterícia.

A PBE é a infecção mais comum no cirrótico, a sua mortalidade ronda os 30-40% e recidiva em 50-70% dos casos. A toda a ascite diagnosticada deve ser realizada paracentese diagnóstica para despiste de PBE. O item mais importante para o diagnóstico de PBE é o número de neutrófilos no líquido ascítico. Entende-se por PBE a infecção bacteriana do líquido ascítico, caracterizada pelo crescimento de uma bactéria associada a número aumentado de neutrófilos neste líquido ($> 250/\text{mm}^3$) na ausência de foco intra-abdominal de infecção. Não é necessário o isolamento bacteriano para o diagnóstico de certeza. A técnica que permite obter melhores resultados de cultura consiste na colocação do líquido nos frascos de hemocultura para aeróbios logo após a paracentese, de preferência à beira do leito. Os agentes mais frequentes são bactérias aeróbias gram-negativas, o antibiótico mais indicado é a cefotaxima (2 gramas de 8/8 horas IV durante 5 dias associado a albumina intravenosa).^{22, 23} A sua profilaxia secundária deve ser efectuada com norfloxacina na dose de 400 mg/dia PO indefinidamente.

A probabilidade de morte nos doentes internados por ascite é superior a 40%.

Uma das formas de descompensação mais grave é a hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas que tem uma mortalidade de cerca de 30% e um risco de recidiva de 30%. O método mais eficaz a longo prazo e com menor grau de complicações para a erradicação das varizes é a laqueação elástica.

Qualquer episódio de descompensação deve implicar de forma clara a avaliação para transplante hepático caso não existam contra-indicações.

CHILD-PUGH e MELD

A avaliação da reserva hepática e do prognóstico (sobrevivência) é baseada na classificação de CHILD-PUGH. Esta permite a classificação dos doentes em três classes prognósticas: A, B e C. Boa, média e má reserva hepática respectivamente. A sobrevivência é de 85%, 60% e 35% aos 2 anos. O risco de morte no decurso de qualquer cirurgia é de 10%, 30% e 90%. A classificação de CHILD-PUGH inclui a caracterização de encefalopatia hepática, ascite, valores de bilirrubina, tempo de protrombina e albumina.²⁴ Mais recentemente, tem sido usado o sistema MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) que é um modelo matemático para prever a sobrevivência de um doente com doença hepática baseado em simples valores laboratoriais (bilirrubina, INR e creatinina). É mais objectivo e mais preciso que a classificação de CHILD-PUGH. A sua escala é de 6 a 40; com menor pontuação, melhor prognóstico. Actualmente é usado nos Estados Unidos da América para atribuição da prioridade em lista de transplante hepático (doentes com maior pontuação, têm prioridade mais elevada para receber um órgão).²⁵

Biopsia Hepática

A biopsia hepática fornece informação sobre dois aspectos histológicos: a actividade necroinflamatória (grau) e a fibrose (estádio), além de outras co-morbilidades como sejam a toxicidade medicamentosa, presença de álcool e de esteatose. É um exame invasivo, necessita de internamento, cujos riscos de complicações graves, se bem que raros (1/10.000) não deixam de estar presentes.

A biopsia, à semelhança do que se recomenda no monoinfetado, não está indicada em todos os doentes com hepatite C. Deve ser individualizada caso a caso. Pode estar indicada por exemplo quando existirem dificuldades no diagnóstico preciso, bem como quando se suspeita da presença de cirrose hepática e com a avaliação clínica, ecográfica ou laboratorial não se consegue ter uma indicação precisa de tal diagnóstico. O diagnóstico preciso de cirrose hepática é importante por duas razões: prognóstico a médio-longo prazo bem como devido ao facto de que a cirrose hepática tem um risco oncogénico muito elevado implicando o rastreio do CHC.

Alguns métodos não invasivos para determinar o grau de inflamação e o estágio de fibrose têm sido investigados:²⁶ o Fibrotest® e o FibroScan®.²⁷ O Fibrotest® engloba um conjunto de cinco marcadores serológicos indicativos de fibrose e inflamação. Além de caro, é efectuado num número restrito de laboratórios. O FibroScan® (Echosens, FSC®) é uma nova técnica não invasiva que usa um sistema de ultrasons, sendo empregue para quantificar a fibrose hepática. É indolor, reproduzível, não dependente do operador, tendo poucas contra-indicações (ascite, pace-maker, gravidez). É susceptível de repetição, não necessitando da intervenção de outras especialidades como sejam a imagiologia e a anatomia patológica para a avaliação hepática. O resultado é imediato, apresentado numa variável numérica, sendo o tempo necessário para a sua execução inferior a 5 minutos.

O FSC é composto por uma sonda, um sistema electrónico e uma unidade de controlo. A sonda contém um vibrador de baixa frequência que no seu eixo tem um transdutor de ultrasons com frequência superior à das ecografias correntes, sendo de 3,5 MHz. O dispositivo é baseado na elastografia transitória unidimensional (1-D), uma técnica que utiliza ondas elásticas (50 Hz) e de ultrasons de baixa frequência medindo a elasticidade hepática. A velocidade de propagação está directamente relacionada com a elasticidade. É um exame muito bem aceite pelos doentes, mesmo aqueles que recusam a biopsia, não necessitando de internamento.

Um valor superior a 12-14 kPa tem um elevado valor preditivo positivo de cirrose hepática.²⁸ Pensa-se que a utilização do FSC venha a dispensar de forma clara a biopsia hepática em alguns casos, não só para o diagnóstico como também para a monitorização da fibrose.

O FSC, já disponível em Portugal, inicialmente destinado a ser aplicado na hepatite C, tem sido empregue na avaliação da fibrose na co-infecção VIH/VHC, com resultados bem sobreponíveis à biopsia hepática.^{29, 30} Um estudo recente sugere até que o FSC possa ser utilizado em predir as complicações da cirrose hepática, como sejam a ascite e hipertensão portal: doentes com valores mais elevados de kPa teriam doenças mais avançadas. Foucher *et al* encontraram valores de 27,5 kPa para a presença de varizes esofágicas grandes, 37,5 kPa para os doentes com doença mais avançada (i. e. CHILD-PUGH B e C), 49,1 kPa com história passada de ascite e 62,7 kPa com carcinoma hepatocelular.³¹

A avaliação da actividade necroinflamatória e da fibrose na hepatite crónica B é fundamental para definir o estágio da doença e o risco de progressão. Estes parâmetros são essenciais para a decisão de iniciar tratamento. O exame complementar mais relevante para tal ainda é a biópsia hepática. A aplicação de métodos não invasivos serológicos ou através do FibroScan® ainda não estão totalmente validados para tal, se bem que este último levanta algumas esperanças no sentido dispensar nalguns casos a biópsia hepática.^{32, 33}

4. Prevenção das Hepatites Víricas

Programa de Troca de Seringas (PTS)

É hoje bem aceite que os programas de troca de seringas, são de extrema utilidade na redução dos riscos associados ao consumo de drogas: infecção VIH, hepatite C, overdoses, infecções cutâneas, etc.^{34,35} Existe, no entanto, a ideia de que os programas de troca de seringas, necessitam de ser acompanhados por outras medidas adicionais para se caminhar no sentido de uma maior eficácia, no que diz respeito à hepatite B e à hepatite C.

O programa existente em Portugal “Diz não a uma seringa em segunda mão”, implementado pela Comissão Nacional de Luta contra a SIDA, pelo Ministério da Saúde e pela Associação Nacional das Farmácias, deve ser ampliado, já que apenas pouco mais de metade das farmácias aceitaram integrá-lo: “A redução de riscos não se esgota no acto de troca de seringas. Passa também pela transmissão de mensagens que contribuam para a educação/informação do utilizador de drogas injectáveis, de modo a que este adquira comportamentos de menor risco para a transmissão do VIH, e outras doenças de transmissão por via endovenosa”.

Deseja-se igualmente que os PTS sejam alargados ao Sistema Prisional. Com efeito, o seu benefício clínico suporta esta ideia.³⁶

Transmissão Sexual

Dado que o VHB, o VIH e mais raramente o VHC se transmitem por via sexual o uso do preservativo deve ser fortemente recomendado no contexto da co-infecção. O risco de transmissão sexual em casais monogâmicos em que um dos parceiros é portador do VHC é de cerca de 2-3%.

Vacinação

Os infectados pelo VIH devem ser rastreados para o vírus da hepatite A (anti-VHA IgG) e para o vírus da hepatite B (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs). Aqueles negativos para estes marcadores, bem como os que têm o anti-HBs ou anti-HBc positivos de forma isolada devem ser vacinados. Se bem que a resposta à vacina da hepatite B possa estar prejudicada naqueles com CD4 <500 células/mm³, a vacinação deve ser activamente promovida.

Aqueles com cirrose hepática devem ser vacinados contra a pneumonia pneumocócica com a vacina pneumocócica polivalente (Pneumovax 23®). A imunização consta de uma dose inicial seguida de reforços de 5/5 anos.

Existem em Portugal três tipos de vacinas para as Hepatites Víricas:

Vacina da hepatite A – Havrix® adulto, que deverá ser administrada de forma intramuscular em duas doses, aos 0 meses e 6 a 12 meses depois. Não é necessário proceder ao controlo da resposta imune à vacinação e não se justifica reforço.

Vacina da hepatite B – Engerix B® 20µg, administrada de forma intramuscular em três doses na região deltoideia aos 0, 1 e 6 meses. A eficácia da resposta pode ser avaliada 1 mês após a terceira dose. Considera-se que existe resposta se o título de anticorpos for superior a 10 UI/L. Se o título do anti-HBs estiver entre 10 e 100 UI/L considera-se resposta fraca e dever-se-á efectuar uma dose de reforço. Se o título for inferior a 10 UI/L, deve repetir-se as três doses da vacina. Está hoje bem demonstrado que não se justificam doses de reforço aos 5 ou 10 anos. Naqueles que não respondem à vacina os marcadores serológicos do VHB devem ser determinados com a periodicidade anual. A vacina da hepatite B é uma vacina segura, utilizada há cerca de 20 anos, fazendo parte do Programa Nacional de Vacinação desde 1994, empregue em 160 países.

Vacina combinada – Twinrix® (hepatite A e hepatite B na mesma ampola) em três doses intramusculares aos 0, 1 e 6 meses.

5. Terapêutica Antivírica

Hepatite C

O tratamento de escolha para a hepatite C é o interferão peguilado alfa-2 (PEG-INF) utilizada em associação com a ribavirina (RBV). A ribavirina utilizada de forma isolada não tem eficácia.³⁷

O objectivo do tratamento consiste na chamada resposta virológica mantida ou sustida que é definida pela negatificação do ARN-VHC 24 semanas após o final da terapêutica. O ARN-VHC deve ser detectado por um teste sensível (PCR de preferência qualitativo). Esta resposta mantida é considerada “cura” se observada cinco anos após a terapêutica e corresponde à erradicação vírica.

A “resposta mantida ou sustida” corresponde a várias ocorrências no doente monoinfectado: normalização das aminotransferases, negatificação persistente do ARN-VHC, melhoria das lesões histológicas, por vezes regressão da cirrose hepática, melhoria da qualidade de vida,³⁸ redução do risco de progressão para CHC, aumento da sobrevivência, negatificação do ARN-VHC no tecido hepático, avaliação positiva do custo-benefício.

Como é evidente, muitos co-infetados são consumidores de drogas.³⁹ Se bem que não seja uma contra-indicação absoluta para o tratamento antivírico, a terapêutica de substituição com metadona, recomenda-se, em nome de uma maior segurança clínica, que a terapêutica, particularmente a da hepatite C,⁴⁰ que se inicie após a suspensão da metadona.⁴¹

Com efeito, é de extrema complexidade, adicionar à terapêutica com metadona, o PEG-IFN, principalmente pelos seus efeitos neuropsiquiátricos.⁴²

O tratamento é benéfico na hepatite C aguda, se ao fim de 2 a 3 meses, não se verifica a eliminação espontânea do ARN-VHC. O tratamento é eficaz na redução da evolução para a cronicidade. Se bem que a maioria dos estudos são efectuados apenas com o PEG-IFN pensa-se que o ideal será tratar com PEG-IFN em associação com a RBV, durante pelo menos 6 meses.

O tratamento da hepatite C crónica deve ser iniciado tão cedo quanto possível. É recomendável que os CD4+ sejam superiores a 200 células/mm³.⁴³

O tratamento pode iniciar-se sem biopsia hepática e a sua indicação não deverá basear-se no valor das aminotransferases.⁴⁴ Os doentes com ALT dentro dos valores normais devem ser tratados.⁴⁵

É recomendável a abstenção de bebidas alcoólicas e do consumo de drogas pelo menos 6 meses antes do início do tratamento. O consumo de haxixe agrava também a fibrose hepática.

As reacções adversas mais importantes são: febre, mialgias, mal-estar, após as primeiras injeções (50%), irritabilidade, instabilidade emocional, insónia, por vezes depressão (25%), emagrecimento, por vezes acentuado, alopecia ligeira, alterações da função tiroideia, anemia provocada pela RBV (10%), leucopenia, neutropenia (20%), alterações dermatológicas.

As mais relevantes são aquelas do foro neuropsiquiátrico. A terapêutica pode revelar ou agravar de modo significativo a depressão. Existem casos descritos de suicídios e mesmo homicídios, de tal modo que a terapêutica só deverá ser iniciada de preferência no contexto de equipa multidisciplinar (enfermagem, psicólogo, psiquiatra, assistente social, farmacêutico) que envolva também a família de forma muito directa.

Os doentes com história de cirrose hepática descompensada, habitualmente CHILD-PUGH B ou C não devem ser tratados, mas referenciados a centros de transplante hepático.⁴⁶

O tratamento padrão consiste na administração de uma dose semanal de PEG-IFN alfa-2a na dose de 180 µg ou PEG-IFN alfa-2b na dose de 1,5 µg/Kg de peso durante 48 semanas, independentemente do genótipo. Se bem que a dose recomendada da RBV seja 800 mg/dia (duas vezes por dia às refeições)⁴⁷ aconselha-se uma dose de 1000-1200 mg^{48, 49} (consoante o peso for superior ou inferior a 75 Kg), nos genótipos 1 ou 4 com virémias elevadas (i.e. ARN-VHC superiores a 800.000 UI/ml).

Deve ser avaliada a resposta virológica às 12 semanas através da determinação do ARN-VHC quantitativo. Se não se verificar a redução em pelo menos 2 logaritmos de base 10, a terapêutica deverá ser suspensa já que o valor predizente negativo de não resposta é de 99-100%. O ARN-VHC deve ser novamente determinado às 24 semanas e se se mantiver positivo o tratamento deve ser suspenso, já que o valor predizente negativo é próximo dos 100%.

O tratamento de manutenção ainda não está aprovado. Incluído em regime de ensaios clínicos poderá estar indicado naqueles doentes com fibrose avançada ou cirrose que não respondem às 12 ou 24 semanas. Nestes casos o PEG-IFN deverá ser usado em monoterapia.

Não há indicação para repetição da terapêutica, com o outro interferão peguilado, quando não se verifica resposta à terapêutica com o esquema combinado de PEG-IFN e RBV. Existem factores modificáveis que podem melhorar a taxa de resposta, como sejam a abstenção de álcool, redução do peso, mas o principal reside na regra dos 80-80-80: Os doentes devem efectuar pelo menos 80% da dose de RBV, 80% da dose de PEG-IFN, durante pelo menos 80% do número de semanas recomendável. No entanto, o factor mais importante parece ser a dose de RBV.

Relativamente ao tratamento anti-retrovírico durante a terapêutica combinada estão contra-indicadas a didanosina, a estavudina e a zidovudina.

Os testes de ARN-VHC devem ter uma sensibilidade de pelo menos 50 U/ml (por PCR) e existe indicação para serem efectuados antes do início da terapêutica (quantitativo), às 12 e 24 semanas (quantitativo) e 24 semanas após o final da terapêutica (qualitativo).

Os doentes devem ser monitorizados na fase inicial à semana 1, 2 e 4 com hemograma, ALT e bilirrubina). A vigilância pode ser alargada em fases posteriores, com intervalos de 4-8 semanas consoante indicado, incluindo avaliação mais completa (lipídica, renal, função hepática mais alargada). As provas tiroideias devem ser efectuadas de 3/3 meses.

Recomenda-se o uso de paracetamol em pequenas doses na fase inicial para controlo da síndrome gripal, se bem que a sua frequência se tenha reduzido com os interferões peguiliados.

Em cerca de 10% dos casos poderá estar indicado a utilização de eritropoietina alfa (40.000 UI por semana) caso a hemoglobina se reduza abaixo de 10 g/dl ou de factor de crescimento (filgrastim 300 µg 2 a 3 vezes por semana) no caso de neutropénias graves (neutrófilos < 750 mm³). Encontra-se já em ensaios clínicos de fase III um fármaco oral utilizado uma vez por dia, para a trombocitopenia, agonista dos receptores da trombopoietina (Eltrombopag®, GlaxoSmithKline plc).

Como atrás foi referido um dos factores mais importantes para dificultar o tratamento são as reacções do foro psiquiátrico (instabilidade emocional, dificuldades conjugais, profissionais, ansiedade, depressão) pelo que devem ser atentamente monitorizadas. Em caso de necessidade poderão ser empregues a fluoxetina, paroxetina, sertralina. A taxa de abandonos no co-infectado é superior ao mono-infectado, cerca de 25% em comparação com 10%.

Hepatite B

Os critérios para se iniciar tratamento são baseados em três factores:⁵⁰

- > Níveis de ADN-VHB
- > Valor de ALT
- > Lesões histológicas

No entanto, é de considerar que a hepatite B crónica engloba duas entidades: hepatite B crónica AgHBe positivo e hepatite B crónica AgHBe negativo. Esta última é também denominada mutante, pré-core. Oitenta por cento das hepatites B crónicas na área mediterrânica são AgHBe negativos.

Quanto ao ADN-VHB, o seu resultado deve ser expresso em Unidades Internacionais (UI) por mililitro. Devem ser abandonados a quantificação em cópias/ml ou em equivalentes do genoma/ml. A conversão entre os diferentes modos de expressão depende dos testes empregues. Os resultados devem também ser expressos em logaritmos de base dez de UI por ml (log). O valor de ADN-VHB pode ter oscilações particularmente nos doentes AgHBe negativos. Deve ser utilizado sempre o mesmo teste para o mesmo doente e os laboratórios onde se realizam devem obedecer a padrões de qualidade que incluam controles de qualidade externos.

Os testes devem ser quantitativos, de elevada sensibilidade, cobrindo um espectro elevado de quantificação (50-10¹⁰ UI/ml). Os ideais são aqueles que empregam a tecnologia da amplificação dos ácidos nucleicos em tempo real (*real-time nucleic acid amplification PCR tests*).

Os limiares de ADN para as diferentes situações são meramente indicativos dado a variabilidade dos testes existentes no mercado. Este assunto será resolvido com as UI e aplicação do PCR em *real-time*.

O ADN-VHB deve ser determinado antes do início da terapêutica e aos 6 meses. Considera-se que existe resposta terapêutica se se verificar a descida de dois logs no período de 6 meses. Não resposta se não se verificar esta descida. *Breakthrough*,

se após um período de resposta se verifica a subida da carga vírica em um log, confirmada em duas determinações intervaladas de pelo menos um mês de intervalo.

No caso de suspeita de infecção oculta (anti-HBc isolado com AgHBs negativo) deve ser determinado o ADN VHB. Desconhece-se ainda o verdadeiro significado deste tipo de infecção mas poderá ter relevância clínica por exemplo no caso de imunossupressão (quimioterapia) em que existem casos de reactivação graves. Nestes casos está indicado terapêutica antivírica o mais precocemente possível mesmo antes do início da quimioterapia.

As indicações para tratar baseiam-se em três factores: ALT, ADN-VHB e biopsia hepática (se se verificar a presença de lesões histológicas moderadas ou graves). Valores baixos de transaminases associam-se a má resposta, de modo que se recomenda o início da terapêutica se a ALT for superior a pelo menos 2 vezes o limite superior do normal. Os níveis de ADN que indicam o início de terapêutica dependem do estado serológico e da situação clínica: no doente mono infectado e AgHBs positivo o ADN VHB deve ser superior a 20 000 UI/ml, na hepatite B crónica AgHBs negativa superior a 2 000 UI/ml, na doença hepática crónica descompensada 200 UI/ml. Na cirrose compensada deve tratar-se ainda que o ADN-VHB seja inferior a 2 000 UI/ml particularmente se a ALT estiver elevada.

No co-infectado VIH/VHB não existem dados relativos a ensaios controlados, randomizados e aleatorizados para determinar a eficácia e segurança dos fármacos anti-VHB.⁵¹ O objectivo principal e mais ambicioso deverá assentar na eliminação do AgHBs com seroconversão para anti-HBs e a consequente negatificação persistente do ADN-VHB. Mas este objectivo é praticamente impossível de conseguir. Mesmo no mono infectado só ocorre em menos de 10% dos doentes nas terapêuticas com PEG-IFN alfa. De tal modo que o objectivo mais realístico é pretender a supressão mantida, ainda que se tenha que manter a terapêutica por tempo indefinido, do ADN VHB, reduzindo assim o risco de evolução para cirrose, descompensação, CHC e morte.

Os fármacos aprovados na Europa para o tratamento do VHB em mono infecção são o IFN-a 2a, o IFN- a 2b, o PEG IFN alfa-2a,⁵² a lamivudina (LAM), o adefovir (ADV),^{53, 54} o entecavir (ENT),^{55, 56} e mais recentemente a telbivudina. Todos estes fármacos têm acção antivírica e os interferões também imunomoduladora e antiproliferativa. Outros dois fármacos têm uma dupla acção antivírica (VIH e VHB) como sejam o tenofovir⁵⁷ e a emtricitabina. Fármacos com actividade contra o VHB mas não contra o VIH são o entecavir, a clevudina e a telbivudina. Nos co-infectados VIH/VHB o entecavir não deve ser usado sem tratamento concomitante para o VIH.

A experiência no tratamento dos co-infectados VIH/VHB é muito limitada devido ao reduzido número de doentes tratados, de modo que as indicações de tratamento para este grupo de doentes são baseados nos doentes mono infectados.⁵⁸

A maioria dos doentes com hepatite B aguda cura espontaneamente, de modo que não necessita de tratamento antivírico. No entanto, o tratamento com lamivudina, entecavir pode ser considerado, no contexto de hepatite B fulminante ou hepatite grave e arrastada.

Na hepatite crónica B, as recomendações relativamente aos níveis de ADN-VHB são semelhantes às do monoinfectado.

Não há indicação para tratamento se os níveis de ADN-VHB forem inferiores ao recomendado e a ALT estiver dentro dos valores normais. Estes doentes devem ser vigiados do ponto de vista hepatológico de 6/6 meses ou de 12/12 meses.

Se o ADN-VHB estiver em níveis elevados e existir evidência de doença avançada do ponto de vista histológico, com actividade inflamatória moderada ou intensa e e/ou fibrose moderada (por FSC ou biopsia hepática) a terapêutica anti-VHB está indicada.

É preciso ter em atenção que a emtricitabina (FTC), a lamivudina (LAM) e o tenofovir (TDF) têm actividade contra dois vírus, VHB e VIH. A sua suspensão pode desencadear a reactivação do VHB com necrose hepatocelular grave. Nestes casos deve ser considerado o uso do ADV para prevenir a reactivação do VHB.

A resistência à LAM é superior no co-infectado, atingindo os 90% aos 4 anos. Tanto os Inibidores da Proteases (IPs) como os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI) estão associados a uma elevada taxa de elevação das aminotransferases. No entanto, só se recomenda a sua suspensão no caso da ALT se elevar para 5 – 10 vezes o limite superior do normal.

Os Esquemas Preconizados São os Seguintes:

A – Tratar apenas o VHB: naqueles em quem não está indicado a terapêutica HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) nem se prevê que o esteja a curto prazo, de acordo com correcção às guidelines mais recentes,⁵⁹ devem ser tratados com um fármaco que não iniba directamente o VIH como sejam o PEG-IFN, ADV (10 mg/dia) ou ENT. O ENT deve ser empregue com precaução nestes casos segundo a AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*). Segundo o painel *Office of AIDS Research Advisory Council* (OARAC) ligado ao *National Institute of Health*, EUA, o ENT não deve ser empregue para o tratamento da hepatite B sem tratamento concomitante para o VIH. O uso da FTC, LAM, e TDF deve ser evitado em quem não está a fazer HAART devido a induzirem mutações de resistência ao VIH.

A telbivudina não deve ser utilizada. No caso do PEG-IFN alfa-2a deve ser empregue na dose de 180 µg/semana durante 48 semanas, independentemente do AgHBe ser positivo ou negativo. Considera-se resposta se ocorrer seroconversão para anti-HBe com normalização da ALT e redução do ADN VHB para valores inferiores a 2000 UI/ml naqueles AgHBe negativo. O PEG-IFN está contraindicado nos doentes com reduzida reserva hepática i.e. CHILD-PUGH B ou C, sem condições psíquicas estáveis ou com consumos de drogas e/ou álcool há menos de 6 meses, entre outros factores. Nestes casos será de considerar o início do adefovir com 10mg/dia (se bem que exista risco teórico de se desenvolver resistência ao VIH) ou em alternativa o entecavir e a telbivudina.

B – Tratar o VHB e o VIH: Naqueles com indicação para HAART deve usar-se fármacos com dupla actividade antivirica (tenofovir com lamivudina ou tenofovir com emtricitabina).

C –Tratar o VIH e não o VHB: Deve considerar-se o uso de tenofovir + lamivudina ou tenofovir + emtricitabina).

A taxa de resposta no AgHBe positivo ronda os 30% e no AgHBe negativo 20%.

Nos doentes AgHBe positivo a LAM ou o ADV poderão ser descontinuados 6 meses após ter ocorrido a seroconversão.

Naqueles doentes com cirrose descompensada, o tratamento indicado deverá ser o transplante hepático, o mais precoce possível, colocando-se a hipótese teórica de se adicionarem de forma empírica dois antivíricos orais a LAM e o ADV, já que a resposta antivírica poderá ser mais eficaz.

Naqueles que já estão com a terapêutica HAART que não inclua um fármaco com actividade contra o VHB devem iniciar PEG-IFN ou adefovir consoante as situações.

Nos resistentes à LAM, deve adicionar-se o ADV ou o tenofovir (TDF).

A resistência deverá ser equacionada no caso da elevação do ADN VHB em mais de um log, em duas confirmações com o intervalo de um mês, pela elevação da ALT (mais tardia do que o ADN VHB) e pela detecção da mutação específica em determinada região da polimerase por genotipagem.

Esquema de Monitorização das Resistências

Todos - ALT e ADN VHB (PCR) basal e aos 3 meses

Doença ligeira - ALT e ADN VHB 6/6 meses durante dois anos e depois de 3/3 meses

Doença avançada/cirrose - ALT e ADN VHB de 3/3 meses

O risco de reactivações graves (*flare-up*) com elevações marcadas da ALT (> 10 vezes) e descompensação grave poderá ocorrer em duas situações: durante a reconstituição imune após o início da terapêutica HAART e se se suspender de modo brusco a terapêutica no caso de resistência à LAM. Nesta última situação o risco é tanto maior quanto mais grave for a lesão hepática, por exemplo em casos de cirrose. A atitude mais correcta a tomar consiste em sobrepor o ADV à LAM (*add-on*) ou manter a LAM ainda durante 2 a 3 meses depois de iniciado o ADV (*switch*).

6. Transplante Hepático

A simples positividade para o VIH não constitui *per se* contra-indicação para o transplante hepático.^{60, 61}

Com efeito, a morte por doença hepática é de tal modo relevante que tem que ser equacionado cada vez de modo mais frequente, o recurso ao transplante hepático no doente VIH.⁶²

As indicações para transplante são semelhantes às demais patologias:⁶³ insuficiência hepática fulminante, doença hepática crónica descompensada (ascite, encefalopatia excluindo a demência relacionada com o VIH) rotura de varizes esófago-gástricas, má função de síntese hepática e.g. albumina <30g/l, INR >1,5 e aumento da bilirrubina sérica >50 mmol/l) e carcinoma hepatocelular de acordo com os seguintes critérios:^{64, 65} um nódulo com menos de 5 cm ou três, não ultrapassando nenhum deles 3 cm bem como invasão macroscópica da veia porta. Não está indicado a biopsia de modo sistemático quando existe suspeita de carcinoma hepatocelular. Com efeito, a execução de dois métodos de imagem (TAC ou RMN) tem valor diagnóstico e dispensar a execução da biopsia que tem sempre riscos de implantação no local do trajecto.⁶⁶

Relativamente ao VIH, os CD4 devem ser superiores a 200 células/mm³ ou 100 células/mm³ no caso de hipertensão portal: o ARN-VIH deve ser indetectável, deve verificar-se a ausência de infecção oportunista ou tumor relacionado com o VIH; devem existir opções terapêuticas se o VIH reactivar.⁶⁷

As contra-indicações são várias mas as principais: doença hepática relacionada com o consumo excessivo de álcool com abstenção há menos de 6 meses, toxicodependência intravenosa activa, sepsis extrahepática não controlada, neoplasia extrahepática (intervalo livre de tumor entre 1 a 5 anos), trombose total do sistema porto-mesentérico.

Em Portugal existem três Centros de Transplante Hepático: Lisboa (Hospital Curry Cabral), Porto (Hospital Geral de Santo António) e Coimbra (Hospitais da Universidade de Coimbra).

Em Portugal, realizam-se aproximadamente 200 transplantes hepáticos por ano, o que constitui uma das melhores taxas do mundo. Em 2006, realizaram-se no Hospital Curry Cabral cerca de 100 transplantes e no Hospital Geral de Santo António cerca de 70 o que os coloca no grupo dos centros de dimensão internacional.

A sobrevivência dos doentes hepáticos ronda os 70-80% aos 5 anos, semelhante aos melhores centros estrangeiros.

7. Ideias-Chave

A co-infecção pelos vírus das hepatites víricas é um facto, em aproximadamente 30% pelo VHC e em 10% pelo VHB.

A hepatite C é quase “epidémica” nos toxicodependentes por via intravenosa nos países industrializados já que 80% deles estão infectados.

Deve promover-se mais e melhor informação quanto ao impacto da doença hepática no infectado VIH.

A doença hepática (cirrose ou cancro do fígado) é uma das principais causas de morte no infectado pelo VIH.

O VIH acelera a progressão da doença hepática no co-infectado para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.

Os profissionais de saúde diferenciados em hepatologia (hepatologista/gastroenterologista/alguns internistas) devem ser chamados a colaborar nos planos estratégicos de saúde para a infecção VIH e para a avaliação precoce da doença hepática no infectado pelo VIH.

A avaliação e seguimento da doença hepática obedecem a protocolos específicos. A prevenção primária da doença hepática e do seu agravamento é possível.

Deve promover-se a vacinação das hepatites víricas (A e B), principalmente a vacina da hepatite B.

Tem que existir informação correcta quanto ao modo de consumir bebidas alcoólicas. O consumo de álcool deve ser desaconselhado de forma bem clara em quem tem doença hepática.

Qualquer forma de descompensação da cirrose hepática acarreta mau prognóstico.

A biopsia hepática não está sempre indicada.

Os Programas de Troca de Seringas/Redução de Riscos devem ser ampliados.

A terapêutica antivírica para a hepatite C e para a hepatite B está indicada e é benéfica. As reacções adversas à associação Interferão Peguilado/Ribavirina são de considerar, principalmente as neuropsiquiátricas (ansiedade, instabilidade emocional, depressão). A taxa de abandono é superior neste grupo em comparação com os mono-infectados, ~25% para ~10%.

A infecção pelo VIH já não constitui por si só contra-indicação ao transplante hepático. Os resultados em termos de sobrevivência a médio prazo são idênticos a outros grupos de doentes transplantados, i.e. 70-80%.

Referências Bibliográficas

- 1 Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-24.
- 2 Deuffic-Burban S, Poynard T, Sulkowski MS, Wong JB. Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in the United States. *J Viral Hepat* 2007;14:107-15.
- 3 Vallet-Pichard A, Pol S. Hepatitis viruses and human immunodeficiency virus co-infection: pathogenesis and treatment. *J Hepatol* 2004;41:156-66.
- 4 Thimme R, Spangenberg HC, Blum HE. Hepatitis B or hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol* 2005; 42 (S1):S37-S44.
- 5 Kozlowski MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med* 2007;356:1445-54.
- 6 Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
- 7 Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bévillacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005;42:799-805.
- 8 Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, Rey D, Bentata M, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat* 2007;14:183-8.
- 9 Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bévillacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005;34:121-30.
- 10 Aldaz P, Castilla J, Moreno-Iribas C, Irisarri F, Floristan Y, Sola-Boneta J, et al. Trends in mortality and causes of death among persons with HIV infection, 1985-2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:5-10.
- 11 Krentz HB, Kliwer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med* 2005;6:99-106.
- 12 Castells L, Escartin A, Bilbao I, Len O, Allende H, Vargas V, et al. Liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patients: a case-control study. *Transplantation* 2007;83:354-8.
- 13 Soriano V, Barreiro P, Nunez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfecting patients. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:815-8.
- 14 Ragni MV, Ndimbie OK, Rice EO, Bontempo FA, Nedjar S. The presence of hepatitis C virus (HCV) antibody in human immunodeficiency virus-positive hemophilic men undergoing HCV "seroreversion". *Blood* 1993;82:1010-5.
- 15 Becker U, Grønbaek M, Johansen D, Sørensen TIA. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002;35:868-75.
- 16 White IR, Altmann DR, Nanchahal K. Alcohol consumption and mortality: modelling risks for men and women at different ages. *BMJ* 2002;325:191-8.
- 17 Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717-22.
- 18 Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999;85:2132-7.
- 19 Sherman M. Alpha-fetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-5.
- 20 Bruix J, Sherman M; Management of hepatocellular carcinoma. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
- 21 Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003;17:1803-9.

- 22 Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
- 23 Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403-9.
- 24 <http://www.hepatitis.cl/child-pugh.htm> Acesso em Julho 2007
- 25 <http://www.hepatitis.cl/meld.htm> Acesso em Julho 2007
- 26 Mukherjee S, Sorrell MF. Noninvasive tests for liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2006;26:337-47.
- 27 Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Horikawa H, Kurita S, et al. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004;29:97-103.
- 28 Marinho R, Serejo F, Velosa J, Carneiro de Moura M. Utilidade da elastografia hepática transitória (fibroscan®) na cirrose hepática. *GE – J Port Gastroenterol* 2007 ; 14:15-20.
- 29 de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:175-9.
- 30 Barreiro P, Martin-Carbonero L, Nunez M, Rivas P, Morente A, Simarro N, et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. *Clin Infect Dis* 2006;42:1032-9.
- 31 Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
- 32 Marcellin P, de Ledinghen V, Dhumeaux D, Poupon R, Zioli M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B using FibroScan®. *Hepatology* 2005;42(Suppl):715A-716A.
- 33 F. Serejo, R. Marinho, J. Velosa, A. Costa, M. Carneiro de Moura. Elastografia hepática transitória, um método não invasivo para avaliação da fibrose em doentes com hepatite C crônica. *GE – J Port Gastroenterol* 2007 ; 14:8-14.
- 34 Des Jarlais DC, Perlis T, Arasteh K, Torian LV, Hagan H, Beatrice S, et al. Reductions in hepatitis C virus and HIV infections among injecting drug users in New York City, 1990-2001. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S20-5.
- 35 Parsons J, Hickman M, Turnbull PJ, McSweeney T, Stimson GV, Judd A, et al. Over a decade of syringe exchange: results from 1997 UK survey. *Addiction* 2002;97:845-50.
- 36 Stark K, Herrmann U, Ehrhardt S, Bienzle U. A syringe exchange programme in prison as prevention strategy against HIV infection and hepatitis B and C in Berlin, Germany. *Epidemiol Infect* 2006;134:814-9.
- 37 Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.
- 38 Hornberger J, Torriani FJ, Dieterich DT, Brau N, Sulkowski MS, Torres MR, et al. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a (40kDa) plus ribavirin in patients with HIV and hepatitis C virus co-infection. *Clin Virol* 2006;36:283-91.
- 39 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- 40 Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-64.
- 41 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- 42 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
- 43 Sulkowski MS. Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV-coinfected persons. *J Hepatol* 2006; 44 (1 Suppl):S49-55.

- 44 Sterling RK. Role of liver biopsy in the evaluation of hepatitis C virus infection in HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 5:S270-5.
- 45 Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724-32.
- 46 Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl):S44-8.
- 47 Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2839-48.
- 48 Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18:F27-36.
- 49 Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-9.
- 50 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:507-39.
- 51 Benhamou Y. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV-infected patients. *J. Hepatol.* 2006;44(1 Suppl): S90-4.
- 52 Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
- 53 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-7.
- 54 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.
- 55 Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
- 56 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
- 57 Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006;44:1110-6.
- 58 Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf> Acesso em Julho 2007.
- 59 Lok A, McMahon B. Corrections to AASLD Guidelines on chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;51347.
- 60 Fung J, Eghtesad B, Patel TK et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 2):S39-53.
- 61 Neff G, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff R et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003;9:239-47.
- 62 Norris S, Taylor C, Muiesan P, Portmann B, Knisely A, Bowles M et al. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. *Liver Transpl* 2004;10:1271-8.
- 63 O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection (2005). <http://www.bts.org.uk/Forms/liver%20transplant.PDF> Acesso em Julho 2007
- 64 Ravaoli M, Ercolani G, Cescon M, Vertrone G, Voci C, Grigioni W et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: further considerations on selection criteria. *Liver Transpl* 2004;10:1195-202.
- 65 Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher N, Roberts J et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002;8:765-74.
- 66 Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
- 67 O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection (2005). *HIV Med* 2005;6 Suppl 2:149-53.

Anexo

Anexo

Autor	Conflito de Interesses
Rui Tato Marinho	Colabora pontualmente com os seguintes laboratórios no âmbito de “advisory boards”, formação para delegados de informação médica e outros médicos, ensaios multicêntricos: Roche, Schering-Plough, Gilead, Bristol-Myers Squibb



Coordenação Nacional para a
Infecção VIH/sida



Alto Comissariado
da Saúde



Ministério da Saúde