

TRATAMENTO DA CO-INFEÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B E C

Resposta Excedida

João BARBOSA, Filipe CALINAS

RESUMO

Os vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) constituem a causa mais frequente de doença hepática crónica. A partilha de vias de transmissão contribui para o risco de co-infecção VHB-VHC. Nos doentes co-infectados com o VHB e VHC verifica-se uma progressão mais rápida para a cirrose hepática e existe um risco aumentado para o carcinoma hepatocelular.

A terapêutica da co-infecção VHB/VHC é empírica, consistindo na indicada para a infecção exclusiva pelo VHC, o qual, na maioria dos casos, é o vírus dominante. A utilização do tratamento padrão para a hepatite C, nomeadamente interferão alfa peguilado e ribavirina, não mostra diferenças significativas na resposta virológica sustentada ao VHC comparativamente com a dos monoinfectados pelo VHC. É incerto o benefício da associação de análogos dos nucleós(t)idos.

A acção terapêutica pode modificar a interacção entre os dois vírus e, designadamente, exacerbar a doença por reactivação do VHB.

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com co-infecção VHB-VHC, sem reconhecimento de vírus dominante, em que a resposta à terapêutica instituída superou a expectativa da evidência científica disponível.

SUMMARY

TREATMENT OF HBV/HCV CO-INFECTION

Exceeded Response

Hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) are the most common causes of chronic liver disease. Due to shared routes of transmission, co-infection with HBV and HCV is not uncommon. Higher rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma have been demonstrated in HBV/HCV co-infected patients.

No treatment standard has been established for HBV/HCV co-infected patients. Treatment decisions must be made based upon identification of the dominant virus, usually HCV, thus patients should receive pegylated interferon alpha with ribavirin as for HCV mono-infection. Sustained virological response rates for HCV are broadly comparable with HCV mono-infected patients. There is limited information regarding the benefit of combination with nucleos(t)ide analogues.

Treatment decisions may modify the complex interaction between HBV and HCV, as flares of the untreated virus may occur, namely with reactivation of HBV.

The authors report a case of HBV/HCV co-infection, without a dominant profile, in which the treatment response exceeded expectations regarding the available evidence.

J.B., F.C.: Serviço de Gastrenterologia. Hospital Santo António dos Capuchos (CHLC). Lisboa

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

Os vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) constituem a causa conhecida mais frequente de doença hepática crónica. A partilha de vias de transmissão contribui para o risco de co-infecção VHB-VHC. Devido à inexistência de estudos populacionais alargados o número exacto de indivíduos co-infectados com o VHB e VHC não é conhecido, mas estima-se que seja uma situação frequente em regiões endémicas para o VHB e VHC, e em indivíduos com risco aumentado para infecções parentéricas¹⁻³. A caracterização epidemiológica da co-infecção VHB-VHC é ainda dificultada pela possibilidade de existência de infecção oculta VHB em indivíduos com hepatite C crónica.

A co-infecção VHB-VHC é um processo dinâmico com interferência viral recíproca em que pode ocorrer supressão da actividade viral por qualquer um dos vírus sobre o outro ou mesmo inibição recíproca³. A hepatite crónica no contexto da infecção simultânea ao VHB e VHC tem uma progressão mais rápida para a cirrose hepática e associa-se a um risco acrescido de carcinoma hepatocelular^{1,3}.

A informação disponível na literatura é escassa e não existem recomendações formais publicadas para o tratamento dos doentes co-infectados com o VHB e VHC. A terapêutica da co-infecção VHB/VHC é empírica, consistindo na indicada para a infecção exclusiva pelo VHC, o qual, na maioria dos casos, é o vírus dominante⁴. A utilização do tratamento padrão para a hepatite C, nomeadamente interferão alfa peguilado e ribavirina, não mostra diferenças significativas na resposta virológica sustentada ao VHC comparativamente com a dos mono-infectados pelo VHC³. No entanto, foram detectados casos de reactivação da Hepatite B em doentes com DNA VHB baixo ou indetectável antes do tratamento com aqueles fármacos^{2,3}.

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com co-infecção VHB-VHC, sem reconhecimento de vírus dominante, em que a resposta à terapêutica instituída superou a expectativa da evidência científica disponível.

CASO CLÍNICO

Trata-se de uma doente de 44 anos, sexo feminino, eurocaucasiana referenciada a consulta de hepatologia em Setembro de 2005 por serologia positiva para VHB e VHC, com transaminases normais. Não era conhecida história de consumo de substâncias psicotrópicas, transfusões sanguíneas ou comportamento sexual de risco e o consumo de álcool era irrelevante. Do estudo efectuado destacam-se Ag HBs +, Ag HBe -, Ac HBe +, DNA-VHB $1,9 \times 10^5$ UI/mL, genótipo D, e Ac VHC + com RNA-VHC $5,6 \times 10^5$

UI/mL (5,7 log), genótipo 4c/4d. O estudo metabólico e de auto-imunidade eram negativos. A ecografia abdominal documentou ecoestrutura hepática levemente heterogénea e a biópsia hepática realizada mostrou *fibrose moderada dos espaços porta e perivenular; infiltrado inflamatório mononuclear, com actividade ligeira*.

Decidiu-se instituir terapêutica antivírica com Peginterferão alfa-2a 180 mcg e Ribavirina 1000 mg por um período de 48 semanas tendo-se verificado negativação do RNA-VHC à 12ª semana, persistindo indetectável durante o tratamento. O DNA VHB foi negativo às 24 semanas. Verificou-se boa tolerância à terapêutica não tendo ocorrido reacções adversas durante o período de tratamento.

Constataram-se valores das transaminases persistentemente dentro dos parâmetros da normalidade durante todo o período de tratamento.

No final do tratamento a serologia para o VHB caracterizava-se por Ag HBs +, Ag HBe -, Ac HBe + e DNA-VHB negativo. A doente mantém-se em vigilância e decorrido um ano após a conclusão da terapêutica constata-se resposta virológica mantida para o VHC, permanecendo Ag HBs + e com DNA VHB de 54 UI/mL (1,7 log).

DISCUSSÃO

A co-infecção pelos VHB e VHC pode ocorrer em simultâneo, com clínica de hepatite aguda, sendo este um cenário mais provável em indivíduos com risco aumentado de infecção parentérica (i.e. toxicodependentes). Nos indivíduos com hepatite crónica VHB ou VHC conhecidas, a investigação de superinfecção deve ser realizada na circunstância de episódios de hepatite aguda². Em zonas endémicas para o VHB é mais frequente a superinfecção VHC em doentes com hepatite B crónica, o que pode resultar na supressão do VHB, no entanto, com evidência de progressão mais agressiva da doença hepática comparativamente com a mono-infecção VHB ou com a superinfecção pelo vírus Delta^{2,5}. A superinfecção VHB em doentes com hepatite C crónica pode resultar na supressão do VHC ou determinar uma hepatite fulminante. Finalmente, nos indivíduos com hepatite C crónica é importante excluir a infecção oculta pelo VHB com medições da replicação viral do VHB (DNA VHB por Polimerase Chain Reaction), na medida em que, esta forma de associação cursa com maior actividade necroinflamatória e progressão para a cirrose hepática do que a mono-infecção VHC^{3,6}. A eficácia da resposta ao tratamento com interferão alfa pode também ser menor neste contexto^{6,7}.

No caso clínico apresentado não foi possível estabelecer a cronologia da co-infecção, não se identificando a

via de transmissão e o tempo de duração da doença. O perfil serológico não permite reconhecer um vírus dominante, atendendo a que ambos tinham níveis significativos de replicação viral (DNA VHB e RNA VHC).

Existem vários cenários serológicos possíveis nos doentes co-infectados com o VHB e VHC: o VHC pode suprimir a replicação do VHB com diminuição do DNA VHB e menor expressão do Ag HBs e Ag HBc (no fígado) até alcançar mesmo a seroconversão Ac HBs nos doentes com hepatite B crónica. Outro perfil serológico possível consiste na supressão da replicação do VHC com diminuição do RNA VHC pelo VHB. Finalmente, pode ocorrer supressão simultânea de ambos os vírus, com valores mais baixos de DNA VHB e RNA VHC, quando comparados com indivíduos monoinfectados⁸⁻¹⁰. Ambos os vírus podem protagonizar dominância, suprimir-se mutuamente, ou podem alternar a dominância e, adquirirem a capacidade de induzir a seroconversão do outro. De acordo com a literatura disponível o efeito final parece favorecer a hipótese da supressão do VHC sobre o VHB^{3,8,11}, facto ocorrido nesta doente.

A co-infecção VHB-VHC constitui um desafio terapêutico devido à interacção complexa entre os dois vírus e ao maior risco de evolução para doença hepática grave – progressão para cirrose hepática e associação com carcinoma hepatocelular, o que justifica vigilância semestral com ecografia abdominal e doseamentos de alfa-fetoproteína^{2,3}.

Não existem recomendações formais publicadas para o tratamento dos doentes co-infectados pelos VHB e VHC. A terapêutica da co-infecção deve basear-se na identificação do perfil do vírus dominante e na aplicação das normas de orientação validadas para o tratamento da monoinfecção VHC e monoinfecção VHB. O interferão *standard*, a ribavirina e a lamivudina são os agentes farmacológicos mais estudados no âmbito da co-infecção VHB/VHC^{1-4,12}. Tal como na monoinfecção devem ser considerados para tratamento os doentes com hepatite crónica activa ou cirrose e, antes de se verificar uma descompensação hepática.

Nos indivíduos co-infectados pelos VHB e VHC, em que se verifica um perfil serológico de VHC dominante, a associação de interferão *standard* com ribavirina mostrou eficácia, no entanto, no que diz respeito à utilização do interferão peguilado (*standard of care* na monoinfecção VHC), os estudos são ainda escassos na co-infecção^{3,12}.

CONCLUSÃO

No caso da nossa doente encontravam-se reunidos os critérios para iniciar o tratamento da infecção pelo VHC,

por um período de duração de 48 semanas, determinado pelo genótipo identificado. Atendendo à particularidade da co-dominância neste caso clínico, a estratégia terapêutica foi decidida com base na infecção pelo VHC. Na abordagem terapêutica do VHB e na presença de critérios predictivos de não resposta ao tratamento com interferão, não seria este o fármaco de eleição neste caso concreto.

Nos indivíduos co-infectados com dominância VHB a associação do interferão com um inibidor da polimerase é uma hipótese em aberto. A lamivudina é o fármaco com mais informação disponível na literatura neste contexto. Não existe experiência com os novos análogos nucleós(t)idos que constituem actualmente a opção de primeira linha no tratamento da monoinfecção VHB^{1,4}. É necessário estudar a segurança e a eficácia da associação do interferão-alfa peguilado e da ribavirina e, a eventual combinação com os novos análogos nucleós(t)idos na co-infecção VHB/VHC.

A acção terapêutica pode modificar a interacção entre os dois vírus, designadamente, exacerbando a doença por reactivação do VHB. No caso clínico apresentado, e no que diz respeito ao VHB, a resposta excedeu a expectativa, se considerarmos a experiência nos mono-infectados VHB, genótipo D, com transaminases normais.

A *clearance* e a consequente perda do efeito de supressão exercido pelo vírus tratado pode culminar numa deterioração da doença hepática em consequência de *flares* do vírus não tratado (exacerbações do VHB mais frequentemente descritas)^{1,3,12}. Verificou-se neste caso, uma diminuição da replicação viral do VHB, apesar da perda do potencial efeito de supressão exercido pelo VHC que foi eliminado, e que justificamos com o efeito terapêutico conhecido do interferão peguilado sobre o VHB. Desconhece-se o contributo da ribavirina neste resultado.

O estágio actual da infecção ao VHB não determina uma intervenção terapêutica mas justifica monitorização regular considerando a hipótese de uma futura exacerbação com necessidade de intervenção oportuna com análogos nucleós(t)idos.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. CHU CJ, LEE SD: Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(4):512-520
2. CROCKETT SD, KEEFFE EB: Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:13-25
3. LIU CJ, CHUANG WL, LEE CM et al: Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for the Treatment of Dual Chronic Infection With Hepatitis B and C Viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496-504
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242
5. LIAW YF, CHEN YC, SHEEN IS et al: Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004;126:1024-9
6. RODRIGUEZ-INIGO E, BARTOLOME J, ORTIZ-MOVILLA N et al: Hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) can co-infect the same hepatocytes in the liver of patients with chronic HCV and occult HBV infection. *J Virol* 2005;79:15578-81
7. MRANI S, CHEMIN I, MENUAR K et al: Occult HBV infection may represent a major risk factor of non-response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007;79:1075-81
8. COPPOLA N, PISAPIA R, TONZIELLO G et al: Virological pattern in plasma, peripheral blood mononuclear cells and liver tissue and clinical outcome in chronic hepatitis B and C virus coinfection. *Antivir Ther* 2008;13:307-318
9. RAIMONDO G, BRUNETTO M, PONTISSO P et al: Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006;43:100-7
10. PONTISSO P, RUVOLETTO MG, FATTOVICH G et al: Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis infections. *Gastroenterology* 1993;105:1529-33
11. LIAW YF: Concurrent hepatitis B and C virus infection: Is hepatitis C virus stronger? *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(6):597-605
12. POTTHOFF A, WEDEMEYER H, BOECHER WO et al: The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49(5):688-694