**Agradecimentos**

Gostaria de agradecer o Prof. Dr. Meliço-Silvestre, a oportunidade de fazer este trabalho e a sua secretária a Dra. Marisa pela disponibilidade e facilitação na elaboração e término deste trabalho, também um muito abrigado aos meus pais e irmãos no apoio que me deram durante esses longos anos e por fim aos meus colegas que foram sempre grandes companheiros durante estes anos e por fim uma palavra ao corpo docente da faculdade de medicina que nos guiaram e orientaram na nossa formação académica.

**Índice**

Resumo 4

Introdução 5

Epidemiologia do VIH 7

Definição de VIH 8

Etiologia VIH 9

Replicação VIH 10

Transmissão VIH 13

Epidemiologia VHC 16

Co-infecção 19

A influência do VIH na infecção por VHC 19

A influência do VHC na infecção por HIV 21

Diagnóstico VHC 21

Diagnóstico VIH 22

Tratamento 25

Transplante 30

Monitorização 32

Conclusão 34

Bibliografia 35

**Resumo**

Sabendo que a infecção pelo vírus da hepatite C é de uma prevalência elevada em todo o mundo, e que as suas complicações ao longo do tempo como a hepatite aguda, a cirrose e o carcinoma hepatocelular, podem agravar o quadro clínico dos doentes com o vírus da imunodeficiência humana. E levando em consideração que a via de transmissão dos vírus da hepatite C, e do vírus da imunodeficiência humana são semelhantes, é de suma importância o diagnóstico precoce da co-infecção destes virus, de modo a evitar que o quadro hepático destes doentes evolua de maneira que a última opção passe pelo transplante hepático. Apesar de na actualidade o tratamento antiretroviral estar a ter uma eficácia cada vez maior, o tratamento de insuficiência hepática nos doentes infectados com o virus da imunodeficiência humana, tornou-se um assunto de grande importância, visto que, alguns retrovirais têm efeitos adversos para o parênquima hepático e têm interacção farmacológica com os farmacos usados na erradicação da infecção pelo VHC, agravando a evolução da hepatite crónica. Como actualmente o número de coinfectados com o vírus de imunodeficiência humana e com os virus da hepatite C, tem vindo a aumentar em todo o mundo, este trabalho tem como objectivo, abordar o tratamento e monitorização da co-infecção VHC/VIH.

**Palavras Chave:** Vírus da imunodeficiência humana; Vírus da Hepatite C; Co-infecção; Tratamento e Monitorização.

**summary**  
Knowing that infection by hepatitis C virus is a highly prevalent throughout the world and its complications over time as acute hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, may worsen the clinical condition of patients with virus human immunodeficiency virus. And taking into account the route of transmission of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus are similar, it is extremely important in the early diagnosis of virus co-infection, to prevent the frame of hepatic patients will develop so that the latter pass through the liver transplant. Although at present be antiretroviral therapy have an increased effectiveness, the treatment of liver failure in patients infected with human immunodeficiency virus has become a matter of great importance, as some retroviral have adverse effects on the hepatic parenchyma and have drug-drug interaction with drugs used in the eradication of HCV infection, worsening the evolution of chronic hepatitis. As the number of currently coinfected with human immunodeficiency virus and the hepatitis C virus, has been increasing worldwide, this paper aims to approach the treatment and monitoring of co-infection HCV / HIV.

**Keywords:** Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis C Co-infection, treatment and monitoring.

**Introdução**

A co-infecção pelos vírus da hepatite C (VHC) e o vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um problema de saúde pública mundial com consequências a nível económico e social nos paises onde essas duas patologias são consideradas como endémicas, como é o caso dos paises de África a sul do sáara e os paises asiáticos, que representam cerca de 70 % de prevalência da infecção por VIH e 20% destes infectados com VIH estão também co-infectados com VHC. Com o emergir de novos tratamentos para os doentes com HIV, e com a introdução do HAART ( highly active antiretroviral therapy) em meados da década de 90 esses doentes passaram a ter uma maior longevidade, o que veio fazer que com que outras patologias que estão associadas aos doentes com VIH emergissem, e entre essas esta a infecção por VHC, levando a um aumento da morbilidade e mortalidade associadas a essa patologia em doentes infectados com HIV. O risco de morte em indivíduos com patologia hepática é elevado nos doentes com co-infecção VHC/VIH comparando com aqueles que padecem de infecção por apenas um dos vírus isoladamente. Diversos estudos sugerem que a melhor maneira de actuar face a doentes co-infectados VHC/VIH é impedindo a progressão da doença hepática, principalmente em doentes que a infecção pelo VIH esta controlada.

A co-infecção pelo VHC é a infecção mais comum entre os vírus que causam patologia hepática e entre as pessoas infectadas com o VIH. A transmissão do VHC é feita na sua maior parte pelo uso de seringas partilhadas nos individuos toxicodependentes, enquanto a transmissão do VIH é feita por pela partilha de material injectável ou comportamento sexual de alto risco, no entanto a quantidade de pessoas co-infectadas vária de acordo com o modo como foi adquirida a infecção por VIH, sendo o grupo com maior prevalência os toxicodependentes, seguido pelos homossexuais ,os heterossexuais e os hemofílicos que receberam transfusões de sangue contaminado.

Existem evidências de que a co-infecção agrava o prognóstico da patologia hepática associada ao VHC, mas o impacto da co-infecção não se deve apenas a progressão rápida da patologia hepática na presença do VIH, mas há outros factores como o estado do doente na altura da infecção em relação a infecção por HIV, o sexo, a raça e a resposta a terapêutica antiretroviral e as suas consequências a nível hepático que influênciam a progressão da doença hepática e a escolha do momento de iniciar o tratamento nestes doentes co-infectados, e qual a infecção que devemos tratar primeiro.

Actualmente no mundo 170 milhões de pessoas estão infectadas com VHC e destas cerca de 7 milhões estão também co-infectadas com o binômio VHC/VIH. Embora as vias de transmissão do VIH e do VHC sejam similares a efectividade com que cada contágio é feito não é a mesma para os dois vírus. O VHC a sua via de transmissão mais eficaz é a parentérica através do uso de produtos contaminados com secrecções, a partilha de agulhas e outros produtos usados para injectar, e também a transfusão sanguinea de dadores de sangue que não são examinados para despiste da infecção para o VHC, isso ocorre com maior incidência nas áreas de maior prevalência, a transmissão por via sexual do VHC é rara embora actualmente tenha havido um aumento na comunidade homossexual da prevalência de VHC na sua forma aguda e pensasse que possa ser por via sexual devido a relações sexuais traumáticas e desprotegidas, doenças sexualmente transmitidas ulcerativas e o uso de drogas injectáveis.

Outros estudos realizados mostraram que os doentes co-infectados têm niveis elevados de virémia VHC em outros fluídos como por exemplo a saliva, no colo do utero e no semén e estes são inversamente relacionados com o número de células CD4 e o grau de imunocompetência presente.

**Epidemiologia do VIH**

A infecção pelo VIH é uma pandemia global, com casos em todo o mundo. No final de 2009 uma estimativa dava como infectados por VIH aproximadamente 33.3 milhões de individuos infectados, e metade desses são mulheres e 2.5 milhões têm menos de 15 anos.

Em 2009 foram identificados 2.6 milhões de novos casos de infecção por VIH no mundo, incluindo 370,000 em crianças com menos de 15 anos. A redução global de incidência do VIH, deve-se aos programas de prevênção que resultaram numa mudança de comportamento. Uma rápida expansão nos acessos a medicação antiretroviral o que ajudou a reduzir o número de mortes relacionados com o VIH nos anos recentes. Desde o início da pandemia o total de mortes excede os 25 milhões.

Apesar de o VIH ter sido diagnósticado nos Estados Unidos da América e depois na Europa, é muito provável que a sua origem tenha ocorrido no continente africano, a sul do sáara, que foi particularmente devastado por esta epidemia.

Mais de dois terços (22.5 milhões) das pessoas infectadas com o VIH, vive nesta região. E nesta região a Africa do Sul é o pais com o maior número de infectados. Nos dados obtidos de nove dos paises desta região, indicam que a seroprevalência é superior a 10% da população adulta da região, desde os 15 aos 49 anos esta infectada com VIH.

Na Asia cerca de 4.9 milhões de pessoas estão infectadas com o VIH desde o final de 2009. Aproximadamente 1.6 milhões de pessoas na America do sul e central estão infectadas com o VIH. Cerca de 2.4 milhões de pessoas estão infectadas com o VIH na America do norte, Oceania e na Europa central e ocidental, com o número de infectados na comunidade homossexual a aumentar, na comunidade heterosexual a estabilizar e nos utilizadores de drogas injectáveis esta a diminuir.

**Definição de VIH**

A actual definição de infecção pelo vírus VIH, categoriza adolescentes e adultos infectados com VIH, tendo como base a condição clínica associada a contagem de Celulas T CD4+. Usando este sistema, por definição qualquer pessoa infectada com VIH e com a contagem de células T CD4< 200µL tem SIDA, mesmo que não apresente sintomas ou doenças oportunistas. Essas categorias são divididas em três letras; A, B, e C, sendo que uma vez estando na categoria B não pode reverter para a A e o mesmo se passando com a C, uma vez estando nesta categoria não pode reverter para B, esta definição foi estabelicida com o propósito de vigilância.

Apesar destas categorias o clínico deve ver a infecção por VIH como uma primoinfecção, com ou sem o síndrome águdo, desde o estadio assimptomático até ao mais avançado associado com doenças oportunistas.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Categorias Clínicas | | |
| Categoria das células T CD4+ | A  assintomático | B  Sintomático não A e não C | C  Indicadores de SIDA |
| >500/µL | A1 | B1 | C1 |
| 200-499/µL | A2 | B2 | C2 |
| <200/µL | A3 | B3 | C3 |

Tabela I – Sistema de classificação da infecção do VIH

**Etiologia VIH**

O agente etiológico da SIDA é o VIH; ele pertence a família dos retróvirus humanos e a subfamília dos lentívirus. Os quatro retróvirus conhecidos e que causam doenças nos humanos pertencem a dois grupos distintos: o vírus linfotrópicos T humano (HTLV-I) e HTLV-II, que são retrovirus transformados; e os virus da imunodeficiência humana, VIH-1 e VIH-2, que directa ou indirectamente causam efeitos citopatológicos. O agente mais comum na infecção pelo mundo é o VIH-1, que tem vários subtipos com diferentes distribuições geograficas. O VIH-2 foi identificado pela primeira vez em 1986 no continente africano no qual é endémico. Actualmente estes dois vírus estão divididos em grupos com o VIH-1 de (M, N, O, P) e o VIH-2 (A a G). A pandemia da SIDA é causada principalmente pelo grupo M dos virus VIH-1. Entretanto também o Grupo O do VIH-1 e o VIH-2 têm sido encontrados em numerosos paises, incluindo os paises desenvolvidos, sendo relacionados em epidemias localizadas.

A microscopia eletrônica mostra que o VIH é um virus com uma estrutura icosaedrica que contém numerosas espiculas externas formando por um invólucro externo com duas proteinas, a externa gp120 e a transmembranar gp41. O vírus liga-se a superficie da célula infectada e incorpora uma variedade de proteinas do hospedeiro, incluíndo os antigenes do Complexo Major de Histocompatibilidade classe I e II.

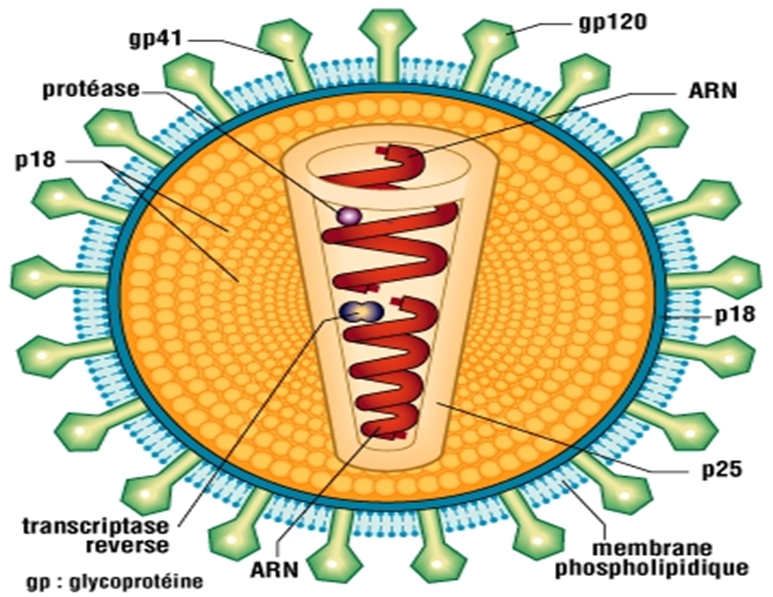


Fig.1 – Estrutura molecular do VIH

**Replicação VIH**

O VIH é um vírus RNA cujo o cunho é a transcriptação reversa do genoma RNA para DNA pela enzima transcriptase reversa. O ciclo de replicação começa com a ligação de alta afinidade do VIH com a ligação da proteina gp120 pela via V1 região perto do seu termino N a superficie da célula hospedeira, a molécula CD4. A molécula CD4 é uma proteina com 55-Kda, é encontrada predominantemente num sub-conjunto de linfócitos T que são responsáveis pela função helper no sistema imunitário. Está também presente na superficie dos monócitos/macrófagos e células dendríticas e Langerhans. Uma vez que a gp120 se liga a molécula CD4, a gp120 sofre uma mudança na sua conformação que facilita a sua ligação para um ou dois co-receptores major. Os dois co-receptores major para o VIH-1 são o CCR5 e o CXCR4. Os dois fazem parte da familia das sete proteinas G transmembranares duplo receptor celular, e o uso de um ou dos dois receptores pelo vírus para entrar na célula é determinante para o tropismo do vírus. Algumas células dendríticas expressam uma diversidade de receptores de lectina tipo C na sua superficie, um dos quais é designado de DC-SIGN, que também tem uma alta afinidade para a proteina do invólucro gp120 do VIH, permitindo a célula dendritica a facilitar a ligação do vírus a célula T CD4+ uma vez ligada a célula dendritica a célula T CD4. Depois da ligação da proteína do invólucro a molécula CD4, associada a alteração conformacional de gp120, a fusão com a célula hospedeira ocorre pela exposição da gp41, penetrando a membrana plasmatica da célula alvo, e depois enrolando-se sobre si e unindo a célula e o vírus. Depois da fusão, o complexo de pré-integração formado pelo RNA viral e as enzimas virais rodeadas pelo revestimento de proteina capsídeo, é libertado para o citoplasma da célula alvo. Durante a passagem do complexo de pre-integração pelo citoplasma da célula para atingir o núcleo, a enzima transcriptase reversa cataliza a transcriptação reversa do genoma RNA para DNA, e o invólucro proteico abre para libertar a dupla cadeia VIH-DNA próviral que resulta desta acção. Neste ponto do ciclo de replicação, o genoma viral encontra-se vulnerável aos factores celulares que podem bloquear o progresso da infecção. Com a activação da célula , o DNA viral acessa o poro do núcleo e é introduzido no núcleo, onde é integrado nos cromossomas da célula hospedeira, pela acção de outra enzima viral a integrase. O VIH próvirus integra o DNA nuclear preferencialmente pelos intrões dos genes activos e ‘hotspots’ regionais. Este próvirus pode permanecer latente ou pode manifestar-se expressando genes a vários niveis , até a produção activa de vírus.

A activação celular tem um papel importante no ciclo de replicação do vírus e é um passo crítico para a patogênese da doença pelo VIH.

A seguir a ligação inicial e a penetração do vírus na célula alvo, intermediários reversamente incompletos transcritos de DNA estão instavéis nas células queiscentes e não integram eficientemente o genoma da célula hospedeira a não ser que ocorra activação celular pouco depois de ocorrer a infecção. Além disso é necessário um certo grau de activação da célula hospedeira para que se dê inicio a transcrição do DNA proviral integrado quer no seu RNA genómico ou mRNA. Este último processo pode não estar necessariamente associado com a detecção da activação da expressão dos marcadores celulares classicos de superficie. Ou seja a activação da expressão do VIH do seu estado latente depende de uma série de factores celulares e virais. A seguir a transcriptação, o mRNA do VIH é traduzido em proteinas que são modificadas por glicosilação, fosforilação e clivagem. A particula viral é formada pela união de proteinas VIH, enzimas e RNA genómico na membrana plasmática das células. A formação dos virus descendentes ocorre em regiões especializadas, na camada bilipidica da membrana celular da célula hospedeira designadas por jangadas lipidicas, onde o núcleo adquire o seu invólucro externo. A progressão da replicação do virus é profundamente influenciada por uma genes reguladores de produtos virais. De modo que qualquer ponto da replicação do ciclo do VIH é um real ou potencial alvo para a intervênção terapêutica. Até agora, a transcriptase reversa, protease e a enzima integrase tal como o processo do vírus de se ligar a célula alvo e fusão provaram ser clinicamente susceptiveis a intervênção terapêutica.

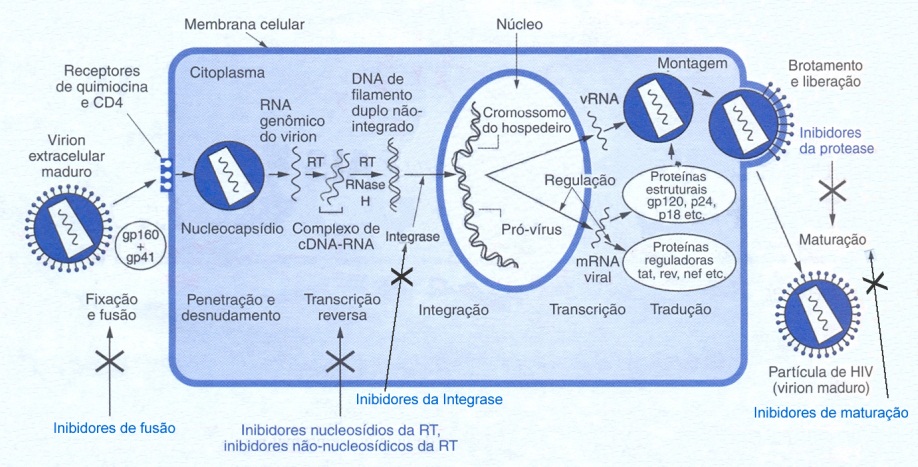


Fig. 2 - Ciclo de replicação VIH

**Transmissão VIH**

O VIH é transmitido por via sexual, sangue, secrecções misturadas com sangue e por mães infectadas para os seus filhos no parto, ou pelo leite materno. Depois de 30 anos não há qualquer evidência de transmissão do VIH por contacto casual ou que o vírus possa ser propagado por picada de insecto.

A infecção por VIH no mundo é feita principalmente por via sexual. Sendo predominante essa via de infecção nos paises em desenvolvimento entre heterosexuais, apesar de nos paises ocidentais estar a surgir um pico na transmissão por via sexual na comunidade homossexual. Pensasse que devido a uma variedade de factores, incluindo a carga viral e a presença de doenças ulcerativas genitais que influenciam a eficiência da transmissão do VIH entre heterosexuais e também entre os homossexuais.

O VIH já foi identificado no líquido seminal juntamente com células mononucleares infectadas e em material sem a presença de células. O vírus aparece concentrado no líquido semínal, principalmente em situações de em que fluído semínal tem a presença de monócitos e linfócitos, ou seja em situações de caracter inflamatório como uma uretrite ou epidídimite, situações associadas a doenças sexualmente transmissiveis. O vírus também foi identificado no colo cervical e líquido vaginal. Há um elevado risco de transmissão do VIH nas relações sexuais que envolvem sexo anal desprotegido entre os homens e as mulheres quando comparado com o sexo vaginal. O risco de transmissão do VIH pelo sexo anal desprotegido deve ser devido a fina mucosa rectal que separa as células susceptíveis a infecção pelo vírus e o trauma associado a pratica do sexo anal. Apesar da mucosa vaginal ser muito mais fina do que a mucosa rectal é menos susceptível de ser traumatizada durante as relações sexuais, o vírus pode ser transmitido para ambos parceiros nas relações sexuais por via vaginal. Estudos revelaram que a transmissão do homem para mulher é mais eficiênte do que o inverso. As diferenças reportadas entre a transmissão entre o homem e a mulher deve ser porque a mulher fica exposta ao fluido seminal infectado durante mais tempo na vagina, mucosa cervical e endométrio. Enquanto que o pênis e a uretra ficam exposto ao fluido vaginal infectado durante menos tempo.

A quantidade no plasma de VIH-1 é um factor determinante no risco de tranmissão do VIH. A potencial de transmissão do VIH é maior durante a fase inicial de infecção quando os niveis de VIH RNA estão muito altos e nos estados mais avançados da doença quando este atinge o ponto mais alto.

O VIH também pode ser transmitido por transfusões sanguineas com sangue infectado, ou produtos derivados de sangue infectado ou por transplantação de orgãos infectados, tal como por material infectado com VIH, seringas, agulhas, e material no qual o produto injectavel esta contaminado. Esta forma de contágio é de maior prevalência na comunidade que consome drogas injectáveis e que partilham as agulhas, sendo maior a probabilidade quanto maior for o número de partilha das agulhas e o tempo de consumo de drogas injectáveis.

O primeiros casos de SIDA entre os recipientes de tranfusões sanguineas e individuos hemofilicos, foram reportados em 1982. A grande maioria das infecções ocorreram por tranfusões sanguineas, de derivados de produtos sanguineos ou transplantes de produtos infectados com VIH, por isso em 1985 todos os dadores de sangue, orgãos passaram a ser testados para o VIH. Mais de 90% dos individuos expostos aos material infectado tornaram-se eles também portadores do VIH. Infelizmente nos paises em desenvolvimento esta forma de infecção continua a ocorrer devido a falta de material para testar os dadores de sangue e orgãos. A transfusão de sangue, de eritócitos, plaquetas, leucocitos e plasma são todas capazes de transmitir VIH.

Nos paises desenvolvidos foram tomadas medidas de forma a reduzir o risco de transmissão pelo VIH pelas transfusões sanguineas ou produtos derivados do sangue, através da pesquisa de anticorpos VIH, antigenio VIH p24 e ácido nucleíco VIH nos doadores de sangue, e através de um questionário sobre o historial de saúde e excluindo individuos com comportamento de risco e testando individuos HIV negativos para pesquisa de outras infecções que partilham os mesmos factores de risco com o VIH tal como a Hepatite B e C.

Apesar dos esforços aplicados pela ciência, não conseguimos eliminar completamente o risco de transmissão do VIH pela transfusão sanguinea, uma vez que a tecnologia actual não permite detectar o VIH RNA nos primeiros 10 a 15 dias de infecção devido ao baixo nivel de virémia. Não tem sido relatado infecção por VIH-2 nos paises desenvolvidos, mas casos de VIH-2 têm sido relatados nos paises sub-desenvolvidos especialmente na África a sul do saara, onde a pesquisa de VIH, sangue de dadores não é feita de uma forma rotineira.

A um pequeno mas definido risco de infecção pelo VIH nos funcionários de saúde, de laboratorios que lidam com material contaminado, principalmente se há material cortante envolvido. O principal modo de infecção do pessoal de saúde ser infectado se deve a picadas com agulhas, cortes acidentais ou contacto com fluidos, sangue ou tecido infectado através de soluções de continuidade. Se tal acontecer a pessoa deve iniciar tratamento antiretroviral nas próximas 24h. Actualmente, todas as picadas ou ferimentos causados nos professionais de saúde envolvendo sangue de doentes infectados com o VIH são tratados profilaticamente com uma combinação terapêutica antiretroviral. Este método reduziu de forma dramática a transmissão do VIH nos pessoal de saúde com picada acidental de sangue infectado com VIH. Para além do sangue e fluidos misturados com sangue, o semén e o fluido vaginal são potencialmente contaminantes, mas não há relatos de pessoal de saúde infectado por estes fluidos. Os fluidos que também estão implicados na transmissão da infecção do VIH são o líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial, líquido peritoneal, derrame pericardico e o líquido amniótico. Outros produtos como fezes, secrecções nasais, saliva, suor, lagrimas e urina ou vómitos não são considerados produtos susceptíveis de transmitir o vírus a menos que seja visivel sangue misturado com tais produtos.

O risco é maior se o sangue envolvido é de um paciente em estadio adiantado de infecção ou se tratar de paciente na fase aguda de infecção devido ao niveis elevados de VIH nestas circunstâncias no sangue.

Outra forma de transmissão do VIH é atraves da mãe para o feto ou para o latente, geralmente pode ser transmitido ainda in-utero, durante o parto ou durante a amamentação com leite materno. Alias esta é uma das formas de transmissão nos paises em desenvolvimento, em que a proporção de mulheres infectadas para homens infectados é aproximadamente 1:1. A infecção do feto geralmente ocorre durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez. Na ausênsia de profilaxia antiretroviral, durante a gravidez, durante o parto e para o feto logo a seguir ao nascimento, a probabilidade de transmissão do VIH da mãe para o filho é de 15 a 25% nos paises industrializados e de 25 a 35% nos paises em desenvolvimento. Estas diferenças nos niveis de transmissão estão relacionados com estadio de infecção e estado geral da mãe durante a gravidez. Elevados riscos de transmissão estão relacionados com a elevada viremia no plasma da mãe.

Não há evidências de que a saliva possa ser um meio de transmissão do VIH. A saliva contém factores antivirais endogenos, entre eles, imunoglobulinas A, G isotipos da M, são detectados nas secreções de individuos infectados. No entanto o vírus pode ser identificado, se não isolado em qualquer liquido corporal, não existem evidências de transmissão do VIH por exposição a lagrimas, suor ou urina, se tal aconteceu deveu-se a presença de sangue misturado com esses líquidos.

**Epidemiologia VHC**

Para além de ser transmitido por via sanguinea, o VHC também pode ser transmitido por outras rotas percutâneas, tais como o uso de drogas injectáveis. Apesar de a transmissão do VHC ter caído desde a introdução dos testes de pesquisa para o virus, ela mantem-se a mesma desde o início dos anos 90, quando ela caiu cerca de 80% , em paralelo com a redução dos novos casos na comunidade de toxicodependentes.

Cerca de 170 milhões de pessoas estão infectadas no mundo com o VHC, em certos paises a frequência é muito alta devido ao uso de equipamentos de saúde contaminados antes do inicio dos testes de pesquisa para o VHC.

Apesar da redução em 80% de novos casos de infecção durante a decada de 90, a prevalência da infecção por VHC, na população é sustentada pelo pacientes que aquiriram a sua infecção 2 ou 3 décadas antes, como resultado de inoculação pelo uso de drogas injectavéis.

A hepatite C é responsavel por 40% de doença crónica do figado e é a mais frequente indicação para transplante hepático. A distribuição dos genótipos varia nas diferentes partes do mundo. O genótipo mais comum no mundo é o genótipo 1. Nos EUA o genótipo 1 corresponde a cerca de 70% das infecções por VHC, enquanto os genótipos 2 e 3 correspondem a 30 %; entre os afroamericanos a frequência do genótipo 1 é ainda maior cerca de 90%; o genótipo 4 predomina no Egito; o genótipo 5 esta localizado na Africa do Sul e o genótipo 6 em Hong Kong.

Tal como todas as infecções veiculadas pelo sangue, o VHC pode ser transmitido por via sexual e perinatal. No entanto essas duas vias de transmissão são ineficazes para o VHC. Embora entre 10 a 15% de individuos infectados refere a via sexual como meio de contagio, muitos estudos não identificam a via sexual como fonte de infecção deste agente. As hipoteses de se transmitir por via sexual ou perinatal são inferiores a 5% muito baixa quando comparado com o VIH e o vírus da hepatite B. Além disso a transmissão sexual esta confinada para grupos com comportamento de risco e que tenham vários parceiros sexuais. Outros grupos com frequência alta para infecção por VHC são pacientes que fazem hemodiálise e tranplantados, os que requerem transfusões devido a quimioterapia, as pessoas infectadas com o VIH e as pessoas com aminotransferase elevada sem explicação aparente.

O virus da hepatite C (VHC), que anteriormente era designado “não A, não B”, é um virus linear de cadeia única, com um RNA com 9600 nucleótidos, e um genoma que é semelhante aqueles dos flavivirus e dos pestivirus, o VHC é o único membro do gênero Hepacivirus na familia dos flaviviridae. O genoma do VHC contém um largo e único gene que codifica a poliproteina do vírus de aproximadamente 3000 aminoácidos, que é quebrada após transcrição para dar origem a 10 proteinas virícas. A parte terminal 5’ do genoma consiste na zona não transcita, adjacente a quatro genes de proteinas estruturais, a proteina do capsideo do núcleo, C; duas glicoproteinas do invólucro, E1 e E2; e a proteina de membrana p7. A região não transcrita é conservada entre os genotipos, mas as proteinas do invólucro são codificadas por uma hipervariedade de regiões que pode ajudar o virus a eludir sistema imunológico do hospedeiro. A região terminal 3’ também contém uma região não transcrita e contém genes de seis proteinas não estruturais, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. Porque o VHC não se replica por intermedio do DNA, este não integra o genoma do hospedeiro, e porque este circula com uma titulação baixa, a visualização de particulas virais continua difícil. A replicação viral é muito alta, sendo de 1012 cópias por dia; a sua vida média de 2.7 hora.

O VHC acede ao hepatócito via CD81 receptor não especifico do figado e a claudin-1 proteina especifica do figado da sua ‘tight junction’ dos hepatócitos. Sustentado pelo mesmo trajecto que as proteinas de baixa densidade, o VHC ilude o sistema imunológico disfarçado de proteina de baixa densidade.

Pelo menos seis genótipos do HVC foram identificados, e mais de 50 subtipos, por sequência do nucleótido. As diferenças entre estes genótipos vão ter um papel importante na resposta ao tratamento.

O indicador mais sensível a presença de infecção por VHC é a presença de RNA VHC, o que requer ampliação por PCR. O RNA VHC pode ser detectado alguns dias depois da infecção, bem antes de surgir o anti-VHC, e pode persitir enquanto durar a infecção. No entanto em pacientes com infecção crónica essa detecção pode ser intermitente.

**Co-infecção**

1. **A influência do VIH na infecção por VHC**

Alguns estudos mostraram que a coinfecção por HIV num individuo infectado com VHC resulta em niveis altos deVHC no sangue e uma progressão rápida para falência hepática associada ao VHC, cirrose e carcinoma hepatocelular do que nos individuos monoinfectados. Estudos revelaram que somente 20 a 30% dos individuos imunocompetentes com VHC irão evoluir para cirrose num tempo estimados entre 15 a 30 anos, evidências sugerem que nos inviduos com coinfecção, esse tempo de evolução para cirrose seja reduzido drasticamente e que esta evolução seja rápida e mais frequente nestes individuos. Um destes estudos estimou que o tempo médio para progressão para a cirrose seria de 32 anos para os individuos monoinfectados com VHC, e de 23 anos para os coinfectados com VIH. Isto está de acordo com os resultados estatísticos que sugerem um maior número de mortes causada pela insuficiência hepática terminal na comunidade com coinfecção por VHC/VIH, sendo a infecção por VHC umas das principais causas de morte nas pessoas infectadas com VIH.

Embora estudos tenham considerado que o número de mortes por doença hepática não tenham sofrido qualquer alteração, um estudo executado na era HAART, veio confirmar um ligeiro aumento nas mortes por falência hepática em doentes com coinfecção VHC/VIH. No entanto se de verdade houve um aumento no número de mortes devido a falência hepática ou esse aparente aumento se dever ao aumento da longevidade dos individuos infectados com VIH. Estudos revelaram que as mortes relacionadas com a patologia hepática nos doentes com coinfecção é maior nos doentes com número de células T CD4 baixa, e que os doentes com coinfecção têm uma maior carga virica no sangue e em outros fluidos mesmo os que já tenham iniciado terapêutica antiretroviral. Outras variáveis que influênciam negativamente a progressão da infecção por VHC são o álcool, a idade da aquisição da infecção e a presença de infecção com o vírus da hepatite B, a raça também é um dos factores que parece influenciar no resultado final da evolução da patologia hepática assim como outras patologias associadas com a hipertensão e o genótipo do VHC presente na infecção. A coinfecção com VIH também está associada com a baixa resposta ao tratamento do VHC comparado com a resposta a mesma terapêutica num monoinfectado.

A infecção por VHC é principal causa de doença hepática crónica, cerca de 60 a 80% das pessoas ficam com hepatite crónica e 20% evolui para cirrose, o VHC é também uma das maiores causas do carcinoma hepatocelular uma das razões para o transplante hepatico.

O carcinoma hepatocelular nos doentes com VHC tem uma incidência de 1 a 4% por ano, e nos doentes com VIH isso ocorre numa idade mais precoce e num periodo de tempo mais curto. Estudos tentam fazer uma relação com a velocidade de replicação do VHC e a presença do VIH e o efeito do VIH nas células hepáticas, sendo que estabeleceram uma relação directa entre a presença do VIH e a evolução da doença hepática, num estudo realizado em doentes com coinfecção foi detectados nas suas celulas hepaticas VIH em replicação coisa que se pensava não puder acontecer porque sendo o figado um orgão capaz de eliminar a maior parte dos patogenes, incluindo virus RNA, foi demonstrado que as células hepaticas podem ser infectadas pelo VIH e que devido a presença deste e a sua interacção com o VHC estes tenham uma replicação muito rápida levando que um figado fibrosado tenha uma evolução para cirrose e consequêntemente para o carcinoma hepatocelular, levando a que a última opção seja mesmo o transplante hepático nestes doentes.

Como resultado, o VHC é actualmente tido como uma infecção oportunista em pessoas infectadas com o VIH, apesar de não ser uma doença definidora de SIDA, claramente o VIH tem um impacto negativo na patogenia do VHC.

1. **A influência do VHC na infecção por HIV**

Os níveis elevados de RNA VHC estão associados com a progressão da infecção para SIDA em doentes hemófilicos, a presença do VHC também foi associado com a baixa recuperação das celulas CD4 durante a terapêutica antiretroviral o que pode sugerir intolerância a terapêutica antiretroviral na presença do VHC ou activação imune induzida pelo VHC, que leva a progressão da infecção pelo VIH. Há estudos que sugerem que a infecção com o genótipo 1 VHC esta associado com uma progressão rápida para SIDA e consequente morte. Algumas evidências sugerem que o VHC compromete a recuperação das células T CD4 durante a terapia antiretroviral. Mas nem todos os estudos encontraram associação entre a coinfecção com VHC e a progressão da infeccção pelo VIH.

**Diagnóstico VHC**

A maioria dos infectados agudos com HVC (75 a 85%) tornam-se portadores crónicos do virus e têm presente no sangue RNA HVC o que representa virémia. O restante (15 a 25%) tem uma recuperação espontânea com desaparecimento da viremia 6 meses depois de se ter infectado. A infecção aguda é muitas vezes detectada em exames de rotina em que se verifica uma alanina aminotransferase(ALT) elevada, devendo-se dar início ao tratamento para evitar que a patologia evolua para a cronicidade. Esses resultados representam os doentes com monoinfecção e não daqueles que já padecem da infecção por HIV, para estes, estudos sugerem que tem uma maior probabildade de a infecção por VHC evolua para a cronicidade e muito raramente na coinfecção ocorre regressão da doença. Em um estudo realizado em dois hospitais de Amesterdão com doentes infectados com HIV e VHC na forma aguda com teste positivo a menos de 2 anos desde o ultimo teste negativo e o primeiro teste positivo, num universo de 50 doentes apenas dois tiveram regressão espontânea antes de iniciar a terapêutica. Este estudo foi realizado em doentes da comunidade homosexual, onde esta forma aguda de infecção por VHC tem vindo a aumentar, por isso todo o infectado com HIV deve ser rastreado para o virus da VHC.

O diagnóstico geralmente é feito com base num teste positivo para o anticorpo anti-VHC realizado com o ELISA(enzime-linked immunosorbent assay) e o RIBA (recombinant immunoblot assay) e confirmado por um teste positivo com RT-PCR (reverse transcriptase-polimerase chain reaction). No entanto alguns doentes infectados terão os niveis das enzimas hepáticas normais e teste negativo apesar de ser portador crónico do VHC.

**Diagnóstico VIH**

O VIH foi reconhecido como o causador da SIDA e dos sindromes com ele relacionado em 1984, e foi seguido por rápido desenvolvimento dos testes de rastreio para a infecção pelo VIH. Os dadores de sangue passaram a ser testados para o anticorpo para o VIH em 1985. E em 1996, foi adicionado ao rastreio a pesquisa antigénio p24, processo que veio ajudar a identificar os dadores que estariam entre o tempo de infecção e o tempo de formação dos anticorpos, até três meses. Em 2002, foi autorizado para teste de rotina aos dadores de sangue, o teste do acido nucleico que permitiu uma detecção mais atempada dos individuos recentemente infectados. Estes testes vieram reduzir a janela de detecção desde o tempo de infecção e a formação de anticorpos de 22 para 16 dias no caso do antigénio p24 e para 12 dias no caso do teste do acido nucleico. O desenvolvimento de teste sensiveis para a monitorização dos niveis de viremia no plasma, introduzidos nesta nova era veio facilitar a monitorização e o controle da evolução da doença com muito maior rigor. A utilização destes testes e a contagem do nivel dos linfócitos T CD4+ no sangue periférico, é essencial para a conduta a tomar nos infectados com o VIH.

O diagnóstico da infecção por VIH depende da demonstração de anticorpos para o VIH ou detecção do VIH ou dos seus componentes. Os anticorpos do VIH aparecem geralmente em circulação entre 3 a 12 semanas após a infecção.

O teste sanguineo padrão para detectar detectar o VIH tanto o VIH-1 como o VIH-2, é o teste ELISA, também designado *enzime immunoassay* (EIA). Este teste com fase sólida é um teste com uma sensibilidade superior a 99,5%. A quarta geração dos testes ELISA combina a detecção dos anticorpos VIH com a detecção do antigenio p24 do VIH. Os testes ELISA geralmente são classificados como, positivos, são reactivos; negativos, não reactivos; ou indeterminados, parcialmente reactivos. Qualquer pessoa com teste positivo para o VIH, deve ter o seu resultado confirmado por outro teste especifico, como o Western blot. Podemos estimar se um individuo tem uma infecção recente pelo VIH, comparando os resultados de um teste EIA padrão com um teste modificado menos sensivel e mais especifico, que apenas ira detectar aqueles com a infecção já estável. O teste Western blot tira vantagem do facto de os multiplos antigenos VIH, terem diferentes pesos moleculares e por isso esses podem ser separados com base no seus pesos moleculares e o anticorpo para cada componente pode ser detectado como uma discreta banda no teste. Um teste negativo é quando nenhuma banda esta presente ao nivel do peso molecular correspondente ao produtos do gene do VIH. E um paciente com um EIA positivo ou indeterminado e com um Western blot negativo, podemos afirmar com certeza de que a reactividade do EIA se trata de um falso positivo. Por outro lado, um Western blot com todos os anticorpos para todos os produtos dos três grandes genes do VIH (*gag, pol e env*) é conclusivo de existencia de infecção pelo VIH. Os testes de Western blot que não são nem positivos nem negativos, são considerados indeterminados. Existem duas explicações possiveis para os testes indeterminados, uma é que nos individuos de baixo risco testados têm um anticorpo que tem uma reacção cruzada com uma das proteinas do VIH. A reacção cruzada mais comum é o anticorpo que reage com o p14 ou p55. A explicação menos plausível é a de que o individuo esta infectado e que se encontra em processo de montar uma resposta anticorpo clássica. Em todo o caso o Western blot deve ser repetido um mês depois, para determinar se o resultado indeterminado é um resultado positivo em evolução ou não. No entanto deve se tentar confirmar o diagnóstico de infecção por VIH com o teste de captação do p24 ou um teste para o RNA VIH. Enquanto o Western blot é um bom teste confirmatório para infecção pelo VIH para os teste indeterminados ou positivos do EIA, é um fraco teste para rastreio.

Em individuos que se suspeita pela infecção pelo VIH, o primeiro teste a ser realizado deve ser o EIA. Se o resultado é negativo, a não ser que haja uma forte suspeita de infecção recente pelo VIH, o diagnóstico deve ser desvalorizado e novo teste deve ser realizado se houver indicação clinica. E se o EIA é indeterminado ou positivo, o teste deve ser repetido. Se o teste repetido é negativo em duas ocasiões, deve-se assumir que o teste positivo inicial, deveu-se a um erro técnico e o paciente é negativo. Se o resultado for indeterminado ou positivo, deve-se proceder o HIV-1 Western blot. Se o Western blot for positivo o diagnóstico é de infecção por HIV. Se o Western blot for negativo, o EIA pode ser dado como falso positivo e o paciente é dado como não estando infectado pelo VIH-1. Se o Western blot for indeterminado, este deveria ser repetido em 4 a 6 semanas. E também deve ser feito o teste para captação do antigeno p24, RNA VIH-1, ou teste de RNA DNA PCR e um teste serologico especifico para o VIH-2. Se os testes de p24 e o RNA VIH forem negativos e não há progressão no Western blot o diagnóstico de VIH-1 deve ser excluida. Se o teste do p24 ou RNA VIH-1 for positivo e existe progressão no Western blot, uma tentativa de diagnóstico do VIH-1 pode ser feita e confirmada mais tarde num seguimento com o Western blot, demonstrando um padrão de positivo. Em adição a estes testes padrão de laboratório, existem testes rapidos que podem dar resultados entre 1 a 60 minutos. A sensibilidade e espeficidade destes testes são as duas proximas de 99%. Enquanto o resultado negativo exclui a infecção, um teste positivo é tido como um teste preliminar e confirmado pelos testes serológicos.

**Tratamento**

A decisão deve ser tomada de forma individual para cada caso. O mais recente protocolo sugere que o tratamento para VHC deve ser iniciado nos pacientes com uma contagem de células CD4+ elevada, para os pacientes com contagem de células CD4+ inferior a 200 cel/µL, devem iniciar primeiro uma terapêutica antiretroviral, antes de iniciar a terapia anti-VHC, de modo a elevar a número das células CD4+.

A decisão de quando é que se deve terminar o tratamento anti-VHC é a mesma nos doentes monoinfectados e nos doentes coinfectados. Uma carga viral indetectável as 4 semanas de tratamento (rápida resposta viral) é um bom indicador para uma resposta completa e sustentada. No entanto alguns irão ter uma queda na carga viral, é importante identificar estes doentes, pois irão precisar de um tratamento mais prolongado, ao contrario daqueles que não irão atingir uma resposta completa e sustentada. A meta usada tanto nos monoinfectados como nos coinfectados é de ter uma resposta virológica até as 12 semanas de tratamento. De acordo com os protócolos os doentes que não atingem uma resposta precoce, são menos susceptiveis de atingir a meta do tratamento como tal o tratamento deve ser interrompido.

Actualmente o tratamento padrão para os doentes com infecção pelo VHC é o Interferão pegilado (peginterferão) alfa e a ribavirina. Estão disponíveis dois tipos de interferão pegilado, o alfa-2a e o alfa-2b. Apesar de diferirem nas suas metades pegiladas, não existe preferência sobre um em relação ao outro. Mas o mais usado no tratamento da infecção pelo VHC é o peginterferão alfa-2ª. Mas estudos realizados sobre a eficácia do interferão usaram as duas formulações.

O tratamento na coinfecção é feito tal e qual como na monoinfecção com a dose da ribavirina sendo baseada no peso dos doentes e associada ao peginterferão. Os casos relatados de uma resposta completa e sustentada em doentes coinfectados, resultaram do uso de ribavirina em doses diárias entre 1000 a 1200 mg, emfatizando a necessidade de doses mais elevadas de ribavirina em doentes coinfectados. O plano actual recomenda para os coinfectados doses baseadas no peso para a ribavirina; de 1000 mg para doentes com menos de 75 kg e de 1200 mg para pacientes com mais de 75 kg, independentemente do genótipo ou o tipo de peginterferão utilizado.

A duração do tratamento depende na resposta e do genótipo presente na infecção. Os genótipos 1, 4 ,5 e 6 são associados a baixos níveis de resposta completa e sustentada e por isso efetuados tratamentos de longa duração 48 semanas. Em comparação com os monoinfectados no qual o tratamento para os genótipos 2 e 3 é de 24 semanas, o tratamento nos doentes infectados com VIH é aumentado para 48 semanas. No entanto, a utilidade do genótipo no doente coinfectado é para estabelecer a probabilidade de resposta contra os factores adicionais estabelecidos pelo uso da dose de ribavirina dependente do peso e duração do tratamento nos doentes coinfectados.

O tratamento na coinfecção VIH/VHC deve ser iniciado nos pacientes que apresentem uma contagem de células CD4 de 350 células/µL ou menos. Mas ao iniciar a terapêutica anti-VHC deve-se ter em conta a interacção e a toxicidade da terapêutica anti-VIH com a anti-VHC. A medicação anti-VIH deve ser ajustada de modo que a administração da medicação anti-VHC possa ser optima, e que não interferira na eficácia da medicação anti-VIH.

Deve-se ter em consideração uma série de questões, entre elas as relacionadas com os agentes que devem ser usados na terapia do VIH, que possam ser usados com os do tratamento da VHC como o interferão e a terapêutica com ribavarina, uma vez que as interações entre os farmacos pode reduzir a eficácia, aumentar a toxicidade e ou uma sobreposição da toxicidade, aumentando assim a morbilidade e a mortalidade e uma redução na adesão a terapêutica.

Apesar de aparecerem novas drogas para o tratamento antiretroviral que dão confiança no seu uso com o interferão e a ribavirina, dados clinicos sobre estas novas drogas precisam de ser confirmados, sobre os inibidores das integrases; bloqueadores de CCR5 e a segunda geração dos inibidores da transcriptase reversa não nucleosidos.

O principal objectivo no tratamento da infecção pelo VHC, é limitar a evolução da doença hepatica e evitar a transmissão do virus. Diz –se que o doente tem uma resposta completa e sustentada (RS) quando é negativo para o RNA VHC por teste PCR 6 meses após a cessação do tratamento. As recaídas costumam ser pouco comuns, mas o doente pode estar em risco de uma nova infecção, por isso um teste anual é recomendado depois de confirmada a RS, em todos os doentes com tinham a função hepática aumentada e que após terapia normalizara. Um teste negativo para o RNA VHC depois de 4 semanas de ter iniciado o tratamento é definido como uma resposta viral rápida (RR) e esta associado com uma maior probabilidade de RS. E uma resposta precoce (RP) é definida com um teste RNA VHC negativo ou redução da viremia >2log10 após 12 semanas de tratamento. Em doentes que não atinjam uma resposta precoce ou que a viremia continua a ser detectada após 24 semanas de tratamento, o mesmo deve ser parado. Isso nos individuos monoinfectados.

Um dos estudos chegou a conclusão que os doentes com coinfecção e tratados com o interferão e ribavirina tinham uma diminuição media da contagem das células CD4 para cerca de 140 células/µL, e que havia casos anteriores de doentes tratados com interferão que desenvolveram infecções oportunistas, sugerindo uma associação do interferão com a queda das células CD4. O que levou a conclusão que os doentes coinfectados devem ter uma contagem de células CD4 de pelo menos 200 células/µL e um RNA VIH indetectável. E que esses pacientes irão requer uma mais detalhada monitorização.

E em doentes que avaliados para iniciar as duas terapias antiretrovirais é aconselhável a estabilização do doente primeiro com terapia antiretroviral (TAR) para o VIH. Esta demonstrado que o restauro da imunidade pela ART limita a progressão da doença hepatica associada ao VHC, mesmo que o doente não responda a terapia anti-VHC, podera beneficiar a indirectamente da TAR.

A doença hepática deve também ser estadiada, quer clinicamente e com marcadores ou testes não invasivos tal como elastografia hepática, ou através de uma biópsia. A biópsia deve ser considerada particularmente nos doentes com infecção com o genótipo 1 ou 4, cujo o resultado da terapia da infecção pelo VHC continuam desapontantes. A idade do doente também deve ser tida em consideração, pois estudos sugerem que a resposta ao tratamento diminui com o aumentar da idade.

É importante saber se o doente tem cirrose, porque o tratamento do VHC pode ser perigoso para aqueles com doença hepatica severa, tal como cirrose estadio B ou C da escala de Child-Pugh, há uma menor hipotese de se atingir a RS, se o doente tem o risco de ter varizes e carcinoma hepatocelular deve ser feita a confirmação e como as complicações da cirrose podem levar a morte deve ser considerado o transplante, mas o sobrevida dos doentes coinfectados transplantados é muito baixa.

No geral a RS nos coinfectados é 60% daquela vista nos monoinfectados com VHC, é melhor opção tratar aqueles infectados com o genótipo 2 e 3, mesmo sem realizar a biopsia do figado se não existir evidência clinica de doença hepatica avançada, ou usando testes ou marcadores hepaticos.

Naqueles com infecção pelo genótipo 1 e 4, e que exista uma preocupação em relação a outras causas de doença hepatica, a biopsia pode ser util no estadiamento da patologia hepatica e determinar a necessidade de terapêutica.

A terâpeutica recomendada é a mesma para os coinfectados, mas deve-se avaliar o risco/beneficio da mesma, uma avaliação multidisciplinar deve ser feita antes de iniciar a terapia, com conhecimento na coinfecção e monitorização dos doentes durante o tratamento.

Vários estudos controlados chegaram a conclusão que o tratamento com o interferão pegilado dado por injecção subcutânea, nas doses 180 µg/semanas para o interferão alpha-2; e 1,5 µg/kg/semana para o interferão alpha-2b, associado a Ribavirina na dose inicial de 800 mg/dia, teria bom resultado uma vez que a RS para o genótipo 1 foi de 29% e para o genótipo 3 foi de 62%; sendo os resultados dos diferentes estudos foram sobreponiveis. A maior preocupação nesses estudos foi a interação entre a terapêutica anti-VHC e a TAR e a adesão a terapêutica por parte dos doentes.

A duração do tratamento deve ser de 48 semanas em todos os coinfectados, independentemente do genótipo, no entanto nos genótipos com melhor resposta o tratamento com a duração de 24 semanas tem resultado em uma RS em 53% dos doentes.

O tratamento com interferão pegilado mais a ribavirina para o genótipo 1, é tão efectivo quer as 24 ou as 48 semanas de duração, para aqueles doentes que que atingem uma viremia indetectavel as 3 semanas de tratamento. Mas a recaida nos pacientes com o genótipo 1, foi de 50%, após 24 semanas de tratamento e que atingiram uma virémia indetectavel durante esse periodo, querendo isso dizer que o tratamento de ser de maior duração para estes doentes.

Vários estudos chegaram a conclusão que são prognósticos de boa resposta a terapêutica, os genótipos não 1; niveis baixos de RNA VHC são associados a niveis altos de RS; ausênsia de história anterior de toxidependência, cirrose, idade inferior a 40 anos, o nao uso de inibidores da protease no tratamento da infecção por VIH e ALT muito elevada.

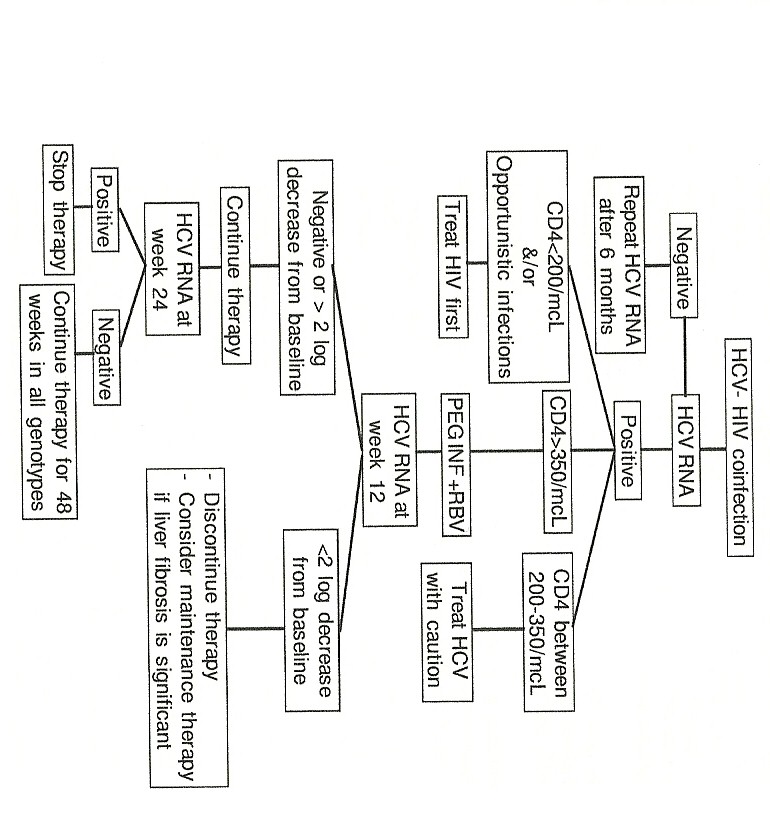


Fig.3 – Protocolo terapêutico para a co-infecção VHC/VIH

**Transplante**

O transplante hepático é a única opção nos doentes com insuficiência hepática terminal, e que não tenham presente contraindicação. Naqueles cujo o controlo da infecção pelo VIH é deficiente, o controlo da replicação do VIH e o restauro da imunidade deve ser atingido, de modo a ser candidato a realização do transplante hepático. Adicionado a risco de recaida a infecção pelo VHC e as suas complicações, como a evolução para a cirrose, a rejeição, os doentes com VIH têm de se preocupar com a toxicidade provocada pelo agentes antiretrovirais e a interacção farmacológica entre os estes e os anti-VHC. Os mais importantes a considerar são entre os peginterferão e os inibidores da transcriptase reversa não nucleosidos (ITRNN) e a ciclosporina e o tacrolimus com aumento dos niveis do peginterferão e a diminuição dos niveis dos ITRNN pelo seu efeito no citocromo p450. Isto pode causar episódios de rejeição ou de toxicidade se os antiretrovirais são mudados e a monitorização dos seus niveis é necessária para um maior controlo destes doentes. Doentes com boa resposta imunologica ao tratamento com HAART mas com história de infecções oportunistas ou neoplasmas devem ter atenção especial, devido ao elevado risco de recaida devido ao uso de terapêutica imunosupressiva. Nos doentes com VIH pós transplante a principal causa de morbilidade e mortalidade é a rapida progressão da relacionada com a infecção por VHC.

É recomendado que estes doentes comecem o tratamento da infecção pelo VHC, o mais precocemente possivel, de preferencia 3 meses após o transplante, estudos da era HAART, mostraram que o resultado dos transplantes em doentes com doença hepática terminal infectados com VIH, era similar a dos doentes VIH negativos. Os pacientes transplantados têm uma contagem de células CD4 superior a 200 cel/µL e têm um RNA VIH indetectável. A morbilidade e a mortalidade pós transplante esta associada com a presença de virémia VHC e com a toxicidade da tratamento pós transplante. Nos infectados com o VIH, outros factores contribuem para isto, tal como as interações medicamentosas, as complicações das infecções e a inabilidade para tolerar o tratamento antiretroviral, resultando na progressão para da doença pelo VIH. Nestes estudos, o nível de rejeição e sobrevivência melhorou ao longo do tempo mas continuou abaixo daqueles que feitos em doentes VIH negativos. Apesar de esses dados sugerirem que o transplante em doentes coinfectados é uma hipótese válida e viável, muitos dos doentes coinfectados com doença hepática terminal não serão transplantados.

Novos estudos estão a ser realizados com doentes infectados com VIH e com doença hepática terminal para ver se com o uso de novas drogas, no acompanhamento desses doentes pós transplante hepático, para ver se há uma evolução na resposta a estes novos farmacos, na melhoria da morbilidade e mortalidade associada ao transplante nestes grupo de doentes.

**Monitorização**

A monitorização destes doentes deve ser feita para se saber se o objectivo inicial foi atingido. Ou seja uma RS avaliada após as 12 semanas de início da terapia, deve ser considerada como objectivo não atingido. O tratamento deve ser interrompido se até as 12 semanas uma RP não for atingida. Os doentes devem estar cientes da importancia a adesão a terapêutica e a combinação terapêutica nos primeiros 3 meses para aumentar a probabilidade de ser atingida a RP.

Naqueles cujo a redução do RNA VHC é de > 2log10 depois de 12 semanas,a terapêutica deve ser mantida e repetir o teste passado 24 semanas. O tratamento deve ser mantido durante 48 semanas se o RNA VHC for negativo nessa altura. Se o RNA VHC estiver positivo passadas 24 semanas, deve-se interromper o tratamento, a menos que o figado tenha uma fibrose severa, e a continuação do tratamento atenue a evolução da doença hepatica.

Deve ser feito um hemograma completo, nas primeiras 4 semanas de forma semanal pelo uso da ribavirina, devem ser feitos testes da função tiroideia durante e após o tratamento e uma contracepção por dois metodos sendo que um deles deve ser um metodo barreira. E ter em conta as interacções entre os fármacos de acordo com o ilustrado na tabela II.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Anti-VIH | Anti-VHC | Razão para ter cautela | Recomendação |
| Abacavir | ribavirina | reduz os níveis de ribavirina intracelulares que levam a possível terapia anti-HCV prejudicada se for usada baixa dose de ribavirina | Evitar o uso simultâneo se a dose de ribavirina diária superior a 1000mg não puder ser administrada |
| Atazanavir | Interferão/ribavirina | Aumenta os niveis de Hiperbilirubinémia | vigilância |
| Didanosina | ribavirina | Toxicidade significativa; niveis de Acidose láctica fatais | Contra-indicação absoluta |
| Efavirenz | interferão | Aumenta alterações do Sistema nervoso central | Vigilância e depende caso a caso |
| Estavudina | ribavirina | Toxicidade mitocondrial aumentada | Evitar se possivel |
| Zidovudina | Ribavirina/interferão | Aumenta a depressão da medula óssea | Evitar se possivel |

Tabela. II – Interações dos fármacos Anti-VHC e Anti-VIH

**Conclusão**

O virus da hepatite C e o Virus da imunodeficiência humana partilham as mesmas vias de infecção, e a co-infecção aumentou a morbilidade e mortalidade dos doentes co-infectados. A infecção por VHC pode ser erradicada com tratamento e este deve ser considerado nos doentes co-infectados. Este consiste no uso do interferão pegilado e da ribavirina. O protocolo de tratamento é identico entre os monoinfectados e os coinfectados, tal como era esperado os genótipos 2 e 3 requerem maior duração no tempo de tratamento nos individuos coinfectados e esses beneficiam com doses mais altas de ribavirina independentemente do genótipo. O tratamento anti-VHC deve ser considerado nos doentes com contagem de celulas CD4 elevada acima das 200 cel/µL.

Apesar da infecção pelo VHC ser curável, os niveis de resposta ao tratamento nos doentes co-infectados é baixo. E os que têm uma resposta com melhor prognóstico são os que estão infectados com os genótipos 2 e 3. Os pacientes com co-infecção e que são tratados com para o VHC, têm mais efeitos adversos do que os monoinfectados, devido a interação entre os fármacos anti-VIH e os anti-VHC. A terapia combinada para o VHC e o VIH deve ser tida muita cautela. A erradicação do VHC nos doentes coinfectados pode previnir a morbilidade e a mortalidade neste grupo de doentes. Mas vários desafios devem ser ultrapassados para serem atingidos estes objectivos, como adesão a terapêutica, controlo da interação medicamentosa e os seus efeitos adversos. No entanto muitos progressos têm sido feitos no tratamento dos doentes co-infectados, mas existem áreas que requerem um estudo mais aprofundado, áreas como os marcadores não invasivos para diagnóstico da fibrose, e a duração do tratamento nos genótipos 2 e 3, e os factores de risco para recaída após ser atingido a resposta viral precoce, e também o uso de novos farmacos no tratamento dos doentes co-infectados.

**Bibliografia**

**1.** Oluwatoyin M. Adeyemi, MD 2007. Hepatitis C in HIV-positive patients-treatment and Liver Disease Outcomes. *Liver, Pancreas, and Biliary Tract: Clinical Review,* 41, p. 75-83

**2.** Ramesh Kumar, Vikas Singla, Subrat K Acharya, 2008. Impact and Management of hepatitis B and C virus co-infection in HIV patients. *Quarterly review*, 3, p. 136-147

**3.** Heike Varnholt, MD, et al. 2008. HIV and Viral Hepatitis Coinfection. *The AIDS READER,* 18, p. 613-614

**4.** Al Kim, A Dorn, S Saab. 2007. The treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a meta-analysis, 8, p. 312-321

**5.** Hla-Hla Thein, et al. 2008. Natural history of Hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis, 22, p. 1979-1991

**6.** Curtis L. Cooper. 2008. An Overview of HIV and Chronic Viral Hepatitis Co-infection. *Review Article,* 53, p. 899-904

**7.** Anouk T. Urbanus, et al. 2009. Hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *Lippincott Williams & Wilkins,* 23, p. F1-F7

**9.** J. T. Blackard, K. E. Sherman. 2008. HCV/HIV co-infection: time to re-evaluate the role of HIV in the liver? *Journal of Viral Hepatitis 2008*, 15, p. 323-330

**10.** M. Testillano, et al. 2009. Survival and Hepatitis C Virus Recurrence after Liver Transplantation in HIV and Hepatitis C Virus-coinfection Patients: Experience in a Single Center. *Transplantation Proceedings*, 41, p. 1041-1043

**11.** Femke A. E. Lambers, et al.2011. Treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM: the effect of treatment duration. *AIDS 2011,* 25, p. 1333-1336

**12.** Paulina Deming, et al. 2011. Coinfection with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Challenges and Therapeutic Advances. *Reviews of Therapeutics,* 31, p.357-368

**13.** Barbara H. McGovern, et al. 2007. Managing symptomatic Drug-Induced Liver Injury in HIV-Hepatitis C Virus-Coinfected Patients: A Role for Interferon. *Major Article,* p. 1386 – 1391

**14.** Lionel Piroth, et al. 2007. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: From clinical trials to field practice.*Scandinavian journal of infections diseases,2008,40*, p 561-564

**15.** Lluis Castells, et al. 2007. Liver Transplantation in HIV-HCV Coinfected Patients: A Case-Control Study, 2007.83, p. 3