ARTIGO DE OPINIÃO / *OPINION ARTICLE*

Abordagem de doentes com hepatite C e transaminases normais

/ **Fernando Ramalho**
Chefe de Serviço de Gastrenterologia
Professor da Faculdade de Medicina de Lisboa
Responsável da Unidade de Hepatologia do Hospital de Santa Maria

/ Resumo

A infecção crónica pelo Vírus da Hepatite C (VHC) afecta cerca de 170-200 milhões de pessoas em todo o mundo e é a principal causa de doença hepática crónica, cirrose hepática e carcinoma Hepatocelular. Cerca de 25% dos indivíduos infectados com o VHC têm níveis séricos de Alaninoaminotransferase (ALT) normais quando retestados durante 6 a 12 meses de *follow-up*. Estes são definidos como doentes com ALT persistentemente normal (ALTPN). Embora previamente definidos como portadores saudáveis do VHC, 5-30% têm hepatite crónica ou cirrose hepática. O índice de progressão da fibrose nos doentes com ALTPN foi calculado ser metade daquele dos doentes com ALT elevada e é de cerca de 0.05-0.06 de fibrose por ano na escala METAVIR. Na era da terapêutica com o Interferão (INF) em monoterapia nos doentes com ALTPN esta não foi considerada para o tratamento, pois não foram demonstrados efeitos benéficos. Recentemente a combinação do INF com a Ribavirina demonstrou que este tratamento era eficaz como nos doentes com ALT elevada. Esta conclusão foi reforçada recentemente por um ensaio clínico da combinação do INF-Peguilado α 2 a + Ribavirina nos doentes com ALTPN (Pegasys study NR 16071). Neste a resposta virológica sustentada (RVS) foi obtida em 40% dos doentes infectados com o genotipo 1 e em 72% e 78% para aqueles infectados com genotipo 2 e 3 respectivamente. A decisão de tratar ou não estes doentes não deve ser baseada apenas nos níveis de ALT. Mas antes noutros parâmetros como o perfil virológico, a idade do doente, a duração da doença e avaliação dos riscos/benefícios. Outros factores devem ser tomados em conta, como o álcool, a obesidade, a esteatose hepática e a resistência à insulina que exercem um efeito negativo na evolução da infecção pelo VHC nestes doentes com ALTPN. Os indivíduos jovens infectados com o genotipo 2 ou 3, altamente motivados para o tratamento, sem contra indicações, devem ser tratados sem recurso à biopsia hepática. Naqueles com mais de 55 anos infectados com o genotipo 1 a decisão de tratar ou não deve ser baseada na biópsia hepática. Nos doentes com mais de 60 anos a terapêutica antiviral não deve ser considerada nos doentes infectados com o VHC e ALTPN.

Palavras-chave: ALT normal, Infecção pelo VHC, Hepatite crónica, Biópsia hepática, Terapêutica antiviral.



/ Abstract

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) affects around 170-200 million persons worldwide and is the major cause of chronic liver disease, cirrhosis and HepatoCelular carcinoma. Around 25% of individuals chronically infected with HCV show normal levels of serum Alanine Aminotransferases (ALT) when retested during a 6-12 months of follow-up. Theses patients are defined as "HCV patients with persistently normal ALT"(PNALT). Although formerly referred as to healthy HCV carriers, 5-30% of theses subjects have histological chronic hepatitis or cirrhosis. The rate of fibrosis progression in patients with PNALT was calculated to be around half of that seen for patients with elevated ALT and to be an average around 0.05-0.06 point of fibrosis per year in the METAVIR scale. In the era of Interferon (INF) monotherapy HCV patients with PNALT were not considered for treatment since no beneficial effects were demonstrated. More recently the combination of INF plus Ribavirin indicated that in these patients this treatment is as effective as safe as it is in those with elevated ALT. This conclusion was reinforced by a recent international clinical trial of the combination of PEG-INF α 2a plus Ribavirin in HCV patients with PNALT (Pegasys study NR 16071). In this study a sustained virological response (SVR) was achieved in 40% of patients infected with genotype 1 and 72% and 78% of those infected with genotype 2 or 3. The decision whether to treat or not to treat these patients should not be based on ALT levels alone but rather in other parameters such as virological profile, patient's age, motivation and evaluation of benefit/risk. Others factors should be considered for enhanced liver disease, as alcohol, obesity, hepatic steatosis and insulin resistance since exert a negative effect on the outcome of HCV infection in patients with PNALT. Young individuals with genotype 2 or 3, highly motivated and without contraindication should be treated without liver biopsy. In those patients older than 55 years infected with genotype 1 the decision to treat or not to treat should be based on liver biopsy. In those patients older than 60 years antiviral therapy should not be considered.

Keywords: *Normal ALT, HCV infection, chronic hepatitis, Liver biopsy, Antiviral therapy.*

A infecção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) afecta cerca de 170-200 milhões de pessoas em todo o Mundo e é a principal causa de Doença hepática crónica, cirrose hepática (CH) e Carcinoma Hepatocelular (CHC) no Mundo Ocidental[1,2].

Nos últimos anos a doença hepática terminal associada ao VHC tornou-se a principal causa de transplante hepático na Europa e Estados Unidos e prevê-se que nesta década as necessidades de transplante para estes doentes aumentarão em mais de 500%, e a incidência de CHC e CH aumentará de aproximadamente 60% e 200% respectivamente[3].

Os primeiros estudos parecem mostrar que apenas uma pequena minoria de doentes infectados com o VHC desenvolvem cirrose hepática num periodo de 15-25 anos e particularmente naqueles numa idade mais jovem[4,5].

Na globalidade os estudos demonstram uma baixa morbilidade e mortalidade devido à hepatite C nas 2 a 3 décadas após a infecção e tendem a descrever a doença como benigna e não progressiva.

Actualmente uma das questões mais relevantes e ainda controversa relaciona-se com a identificação dos doentes em maior risco na progressão da doença.

A hepatite crónica C na maior parte das vezes está associada a valores elevados ou flutuantes das aminotransferases, com evidência histológica de maior ou menor inflamação e fibrose hepática.

Todavia existe um grupo de doentes que exibem valores persistentemente normais e que constitui um desafio para os Hepatologistas. Aqueles apresentam habitualmente doença hepática ligeira e raramente evoluem para cirrose hepática. A prevalência deste grupo de doentes é na

literatura referido como constituindo 25% da hepatite Crónica C[5].
A questão mais complexa com que nos defrontamos é o que deve ser considerado doente com Transaminases normais e em particular a ALT. Alguns autores e diria a maioria definem este grupo baseados num curto período de observação, em particular de 6 meses[7]. Por outro lado neste mesmo tempo de avaliação as aminotransferases nem sempre estão dentro dos parâmetros considerados normais. Os dados da Unidade de Hepatologia do Hospital de Santa Maria sobre a avaliação dos doentes no final da terapêutica com aminotransferases normais, mostra que naqueles com resposta virológica sustentada os valores das Transaminases são significativamente mais baixos do que naqueles em que persiste a infecção pelo VHC. Esta questão a meu ver confirma que muitos doentes definidos como tendo Transaminases "normais" com os correntes limites de normalidade são de facto anormais e reflectem eventualmente uma doença hepática subjacente e a eficácia do tratamento diminui a ALT para o seu verdadeiro nível. Por outro lado muitos doentes persistem com Transaminases normais durante um período de tempo, mas alguns mostram reactivação bioquímica.
O debate continua acerca da melhor maneira de descrever e diagnosticar a condição de Hepatite Crónica C com Transaminases normais. De acordo com um estudo recente conduzido em Itália em 2002[8], foi proposto um período de observação prospectiva de 18 e não de 6 meses para assegurar que os níveis de Transaminases estão de facto persistentemente dentro dos valores "normais" num indivíduo infectado com o VHC. Na minha perspectiva e sob o ponto de vista prático, 6 meses de *follow-up* mensal com determinação da ALT é suficiente para definir este subgrupo de doentes tendo contudo em atenção que outros factores de elevação devem ser excluídos e de que 15-25% destes casos com *follow-up* no futuro vêm a reactivar a ALT. Em conclusão este subgrupo de doentes, deve ser sempre monitorizado independentemente da ALT normal.
Duas questões se levantam quanto a este tipo muito particular de doentes:
Primeiro qual é a sua história natural e em segundo lugar é justificável ou não no tempo presente a intervenção terapêutica.
O conhecimento actual da história natural dos doentes com ALT normal deriva de estudos com um número não muito significativo de doentes e também com diferenças nos critérios de definição de normalidade das Transaminases. Em muitos doentes a lesão hepática é mínima ou ligeira e apenas alguns casos (5-30%) têm formas mais graves de Hepatite Crónica ou Cirrose[9]. Os níveis basais da ALT não se correlacionam com o grau de actividade histológica e dados recentes sugerem que o índice estimado da progressão da fibrose é menor nos indivíduos com ALT normal do que naqueles com Transaminases alteradas e de que o curso da infecção pelo VHC neste particular subgrupo de doentes parece ser muito lento[3].
De facto a biopsia hepática entre 1154 casos com ALT normal de 23 estudos publicados mostra apenas 22% dos doentes com fibrose ≥F2 (escala METAVIR). A prevalência de cirrose hepática varia entre 1 a 6% (10).
Recentemente um estudo Italiano multicêntrico[8] em que a definição de ALT normal se estendeu para um critério mais amplo de 18 meses e não de 6 meses como tradicionalmente considerado, revelou que 80% dos doentes tinham lesão hepática, embora ligeira ou moderada, confirmado que o portador saudável do VHC só é observado numa minoria de doentes (17%), sendo a incidência de cirrose hepática observada em 1% dos doentes.
A questão que se coloca neste momento é qual o curso ou história natural destes doentes.
Infelizmente existem poucos estudos e muitos incluem poucos doentes. O índice de progressão da fibrose parece ser mais lento do que nos indivíduos com ALT elevada[11].
Em média o índice de progressão da fibrose calculada parece ser aproximadamente metade daquele observado nos doentes com Transaminases normais ou seja à volte de 0.05-0.06 fibrose por ano na escala METAVIR.
Nos estudos com *follow-up* inferior a 5 anos muitos doentes com ALT persistentemente normal não revelam progressão significativa (0 a 28%) Quadro 1.
Recentemente o estudo originário de Itália de Pérsico e col.[12], com um tempo de *follow-up* de 10 anos e com uma segunda biopsia hepática confirma que a progressão para cirrose é lenta ou ausente nos doentes com ALT persistentemente normal
A decisão de tratar este subgrupo de doentes está hoje em dia dependente do facto de que não existe uma terapêutica ideal e de que a existente tem efeitos secundários, alguns clinicamente não desprezíveis. Os poucos estudos publicados na literatura no que se refere à terapêutica da hepatite crónica C com Transaminases normais com α Interferão sugerem que este não demonstrou efeitos benéficos[13,14]. Baseado nestes estudos e no curso benigno da doença destes doentes levou que nas conferências europeias e Americanas (EASL, NIH)[3,7] de consenso não fosse recomendado o seu tratamento, dado que a resposta virológica sustentada (RVS) era apenas de 10-20% e ocorria durante o tratamento reactivações das Transaminases. Os resultados melhoraram com a adição da Ribavirina e particularmente nos doentes infectados com os genotipos 2 e 3 e as reactivações da ALT não ocorriam[15]. Estes estudos pecavam pelo escasso número de doentes incluídos. O resultado do primeiro e único ensaio multinacional do Interferão Peguilado (INF-Peg) com Ribavirina em doentes com Transaminases normais foi recentemente publicado (Pegasys Study NR 16071)[16]. Um total de 491 doentes foi dividido em 3 grupos: tratados durante 24 semanas, 48 semanas com INF-Peg alfa 2 a associado a 800 mg/dia de Ribavirina ou 72 semanas sem tratamento. A RVS nos doentes com genotipo 1 tratados durante 48 semanas foi de 40% e naqueles infectados com genotipos 2 e 3 de 72% e 78% respectivamente às 24 e 48 semanas. Estes dados reflectem o algoritmo utilizado nos doentes com ALT anormal. De acordo com trabalho recente é possível que os doentes com genotipo 1 e baixa carga viral necessitem apenas de 24 semanas de terapêutica (17). Apesar destes excelentes resultados, devem todos os doentes com ALT normal serem tratados? Os dados disponíveis apontam para que este subgrupo de doentes tem escassa progressão das lesões, pelo menos durante 10 anos que se seguem ao diagnóstico (12). Todavia existem argumentos para que a decisão terapêutica deva ser individualizada,

QUADRO1 – PROGNÓSTICO DE DOENTES COM INFECÇÃO A VHC E TRANSAMINASES NORMAIS

Autor	Nº casos	Intervalo Biopsia Hepática (anos)	% Progressão da fibrose
Martinot 2001	24	3.5	0
Ghany 2003	16	3.8	0
Pérsico 2000	25	5	0
Hui 2003	40	6.3	22.5
Boccato 2004	32	7.8	28
Ryder 2004	46	2.5	22
Cividini 2001	18	6	17

tendo em conta alguns factores como a idade, o perfil virológico (genotipos 2 e 3 vs 1), a duração da doença, a motivação do doente e a avaliação risco/beneficio. Outros factores de decisão devem ser tidos em consideração como a resistência à insulina[18], obesidade[19] e esteatose hepática[20-21] que são factores negativos no prognóstico na evolução da Hepatite C, incluindo os doentes com ALT normal.
No que concerne à decisão de efectuar biopsia hepática nestes doentes para decisão terapêutica e tendo em consideração que ainda é um exame com custos não desprezíveis e não isento de riscos, leva a considerar que nos doentes jovens, altamente motivados para o tratamento, sem contra-indicações e com genotipos 2 e 3, devem ser tratados sem biopsia hepática prévia. Nos doentes com mais de 55 anos e com genotipo 1, a decisão deve ser baseada na avaliação histológica, pois os efeitos secundários da terapêutica e os custos só devem ser assumidos se houver uma fibrose hepática significativa (≥ F2). Nos doentes com mais de 60 anos não deve ser equacionada a terapêutica e consequentemente a biopsia hepática.

/ Bibliografia

1. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. Semin Liver Dis 2000; 20: 1-16
2. National Institutes of Health Consensus development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002. Hepatology 2002; 36:S3-20
3. Marcellin P. Hepatitis C. the clinical spectrum of the disease. J Hepatol 199; 31:9-16
4. Tremolada F, Casarin C, Alçberti A et al. Long term follow-up of non-A,non-B(type C) post-transfusion hepatitis. J Hepatol 1992; 16: 273-281
5. Seef LB, Buskell-Bales Z, Wright EC et al. Long-term mortality after transfusion associated non-A,non-B hepatitis. N Eng J Med 1992;327: 1906-11
6. Esteban JL, Lopez-Telavera JC, Genesca J et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with hepatitis C. Ann Int Med 1991; 115: 443-9.
7. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. J Hepatol 1999; 30: 956-61
8. Pouti C. HCV carriers with persistently normal aminotransferases levels: normal does not always mean healthy. J Hepatol 2003; 38:529-32
9. Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferases levels. Gastroenterology 2000; 118: 760-4
10. Alberti A, Benvegnù L, Boccato S, Ferrari A, Sebastiani G. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. Dig Liver Dis 2004; 36: 646-54.
11. Pradat P,Alberti A, Poynard T et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European Collaborative Study. Hepatology 2002; 36: 973-7
12. Persico M, Perrotta S, Persico E et al. Hepatitis C carriers with persistently normal ALT levels: Biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. J Viral Hepat 2006; 13: 290-6
13. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatology 2002; 36: S179-84
14. Mamori S, Suzuki F, Hosaka T et al. Interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. J Gastroenterol 2004; 39: 776-82
15. Hui CK, Monto A,Belaye T, Lau E, Wright TL. Outcomes of interferon and Ribavirine treatment for chronic Hepatitis C in patients with normal serum aminotransferases. Gut 2003; 52: 1644-8
16. Zeuzem S, Diago M, Gane E et al. Peginterferon alfa-2a and Ribavirine in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases levels. Gastroenterology 2004; 127; 1724-32
17. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. Hepatology 2006; 44: 97-103
18. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C Gut 2005; 54: 1003-8
19. Hu KQ, Kyuolo NL, Esrailian E et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis and progression of chronic hepatitis C. J Hepatol 2004; 40: 147-54
20. Patton HM, Patel K, Behling C et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained response in chronic hepatitis C patients. J Hepatol 2004; 40: 484-90
21. Ramalho F. hepatitis C virus infection and liver steatosis. Antiviral Research 2003; 60: 125-7