

Leticia Pires Vaz Brandão Teixeira

**MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DA  
HEPATITE C CRÔNICA COM INTERFERON PEGUILADO, RIBAVIRINA E  
INIBIDOR DE PROTEASE TELAPREVIR OU BOCEPREVIR**

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto  
Belo Horizonte  
2016

Leticia Pires Vaz Brandão Teixeira

**MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DA  
HEPATITE C CRÔNICA COM INTERFERON PEGUILADO, RIBAVIRINA E  
INIBIDOR DE PROTEASE TELAPREVIR OU BOCEPREVIR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade  
Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Rosângela Teixeira  
Coorientador: Prof. Antônio Carlos Martins Guedes

Belo Horizonte

2016

T266m Teixeira, Leticia Pires Vaz Brandão.  
Manifestações dermatológicas associadas ao tratamento da Hepatite C Crônica com interferon peguilado, ribavirina e inibidor de protease telaprevir ou boceprevir [manuscrito]. / Leticia Pires Vaz Brandão Teixeira. - - Belo Horizonte: 2016.  
113f.: il.  
Orientador: Rosângela Teixeira.  
Coorientador: Antônio Carlos Martins Guedes.  
Área de concentração: Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. Hepatite C Crônica/terapia. 2. Erupção por Droga. 3. Interferon-alfa/uso terapêutico. 4. Interferon-alfa/efeitos adversos. 5. Ribavirina/uso terapêutico. 6. Quimioterapia Combinada. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Teixeira, Rosângela. II. Guedes, Antônio Carlos Martins. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.  
NLM: WC 536

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS****REITOR**

Prof. Jaime Arturo Ramírez

**VICE-REITORA**

Prof<sup>a</sup> Sandra Regina Goulart Almeida

**PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof<sup>a</sup> Denise Maria Trombert de Oliveira

**PRÓ-REITORA DE PESQUISA**

Prof<sup>a</sup> Adelina Martha dos Reis

**FACULDADE DE MEDICINA****DIRETOR**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**VICE-DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Humberto José Alves

**COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

**SUBCOORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Edson Samesiana Tatsuo

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS A SAÚDE DO ADULTO****COORDENADORA**

Prof<sup>a</sup> Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**SUBCOORDENADORA**

Prof<sup>a</sup> Suely Meireles Rezende

**COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

Prof<sup>a</sup> Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Prof. Marcos Vinícius Melo de Andrade

Prof<sup>a</sup> Rosângela Teixeira

Prof<sup>a</sup> Gilda Aparecida Ferreira

Prof<sup>a</sup> Suely Meireles Rezende

Mônica Maria Teixeira (Discente Titular)

Leticia Lemos Jardim (Discente suplente)

Ao meu marido Gustavo,  
Pelo amor e companheirismo.

Aos meus pais,  
Pelo exemplo de vida  
dedicado à Medicina e aos estudos.

Aos meus professores, em especial à Prof<sup>a</sup>. Rosângela Teixeira,  
por serem parte fundamental desta conquista.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Prof<sup>a</sup>. Rosangela Teixeira pela oportunidade de participar deste projeto de pesquisa. Seus ensinamentos, sua orientação e sua dedicação a este trabalho foram indispensáveis. Os frutos da nossa convivência ultrapassam esta pesquisa, além de tornar-se uma amiga, a sua postura como profissional e como pessoa, é um exemplo para mim.

Ao Prof. Antônio Carlos Martins Guedes, coorientador deste estudo, foi a primeira pessoa que me incentivou e me abriu as portas para iniciar este mestrado, a sua orientação foi imprescindível. Obrigada pelo seu apoio e amizade.

Ao colega Dr. Leonardo Amédée Péret, pois seu projeto de pesquisa foi o ponto de partida para este trabalho. Agradeço imensamente sua disponibilidade e sua ajuda na revisão dos casos clínicos que foram muito importantes na conclusão desta pesquisa.

Aos amigos médicos do Ambulatório de Hepatites Virais da UFMG, em especial Dra. Luciana Diniz, Dr. Rodrigo Cambraia, Dr. Eric Bassetti Soares, que muito contribuíram para meu aprendizado. À farmacêutica Yone Almeida Nascimento, pela cuidadosa análise das interações medicamentosas durante a realização do estudo. Agradeço também ao colega Dr. Vitor Oliveira Botelho de Carvalho por me apresentar pessoalmente a Prof<sup>a</sup>. Rosangela Teixeira, e por me ajudar a iniciar este projeto de pesquisa.

Ao Geraldo Scarabelli Pereira, e à enfermeira Amanda Rocha, e a todos os funcionários do Ambulatório de Hepatites Virais pela dedicação e pelo ambiente agradável de convivência.

Aos professores do curso de Pós-Graduação em Saúde do Adulto pela grande contribuição que proporcionaram a minha formação.

Aos pacientes agradeço a confiança e o exemplo de persistência e superação diante de um tratamento difícil e sem garantia de sucesso.

“Vivendo se aprende; mas o que se aprende, mais, é só fazer outras maiores perguntas. ”

João Guimarães Rosa- Grande Sertão Veredas

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O esquema tríplice de drogas para tratamento da hepatite C crônica de pacientes infectados pelo HCV genótipo 1 com interferon peguilado alfa (PegIFN), ribavirina (RBV) e um inibidor de protease de primeira onda, telaprevir (TVR) ou boceprevir (BOC), a despeito de aumentar as chances de erradicação viral, aumentou significativamente os eventos adversos. Este estudo avaliou as características e a gravidade de eventos adversos dermatológicos associados a esses esquemas tríplexes de drogas.

**MÉTODOS:** Estudo observacional e prospectivo que incluiu 39 pacientes com hepatite C crônica infectados pelo genótipo 1 tratados com PegIFN, RBV e TVR (n=29) ou BOC (n=10). A prevalência, a gravidade e os desfechos relacionados às alterações dermatológicas associadas ao esquema tríplice foram comparados ao esquema duplo de PegIFN e RBV de controle histórico do mesmo serviço.

**RESULTADOS:** 24/39 eram masculinos, mediana de idade 57 anos (51,0-62,0). 29/39 foram tratados com TVR e 10/39 com BOC, 56,4% experimentados por tratamento prévio. 76,9% apresentavam fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4). 24/39 (61,5%) tiveram *rash* com o esquema triplo (23/24 associados ao TVR) comparados a 16/46 (34,7%) tratados com terapia dupla. 12/39 (30,8%) tratados com terapia tripla suspenderam o tratamento por eventos adversos sendo que três (7,7%) interromperam somente o inibidor de protease e nove (23,1%) interromperam todo o tratamento. 6/12 (50%) interromperam o tratamento devido ao *rash* com a terapia tripla, enquanto não houve suspensão por *rash* com a terapia dupla. O esquema tríplice com TVR foi associado ao aparecimento e gravidade do *rash* ( $p<0.001$ ). Houve associação entre o aparecimento do *rash* e o tempo de tratamento ( $p=0.001$ ). A ocorrência de outras manifestações dermatológicas antes e durante o tratamento triplo foi: xerose (61,5% e 87,2%), xerostomia (20,5% e 70,3%), prurido (12,8% e 82,1%) e eflúvio (10,3% e 48,7%). As frequências dessas mesmas lesões com a terapia dupla foram: 52,2% e 95,7%, 9,3% e 79,1%, 8,7% e 47,8%, 4,5% e 65,9%, respectivamente.

**CONCLUSÕES:** O tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de PegIFN, RBV e TVR é causa importante de *rash*, com aumento significativo nas chances de descontinuação terapêutica quando comparado ao esquema duplo de drogas. Esse estudo conduzido por especialista em dermatologia poderá alertar médicos e pacientes a respeito da ocorrência de manifestações cutâneas durante o tratamento da hepatite C particularmente com esquemas que utilizam TVR.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The triple therapy of pegylated interferon (PegIFN), ribavirin (RBV) and a protease inhibitor telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC) to treat patients with chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1 increased the chances of sustained virological response (SRV) but higher rates of adverse events have been reported as compared with double therapy with PegIFN and RBV. The aim of this study was to evaluate the rates and the characteristics of dermatological adverse events related to triple therapy.

**METHODS:** This prospective and observational study included 39 patients with chronic hepatitis C treated with PegIFN, RBV and TVR (n=29) or BOC (n=10). The prevalence, severity and outcomes related to skin disorders with the triple therapy were compared to double therapy of PegIFN and RBV in a historical control of the same service.

**RESULTS:** 24/39 were men, median age 57 years (51,0-62,0). 29/39 were treated with TVR and 10/39 with BOC, 56,4% were experimented by prior HCV treatment. 76,9% had advanced hepatic fibrosis (Metavir F3 or F4). 24/39 developed rash, mostly (23/24) associated with TVR. 12/39 (30,8%) stopped the triple regimen due to adverse events. Three (7,7%) patients withdraw the protease inhibitor only, while 9 (23,1%) discontinued all drugs. 6/12 (50%) withdraw all drugs because of severity of rash. 6/46 (34,7%) patients presented with rash during dual therapy, but none discontinued the drugs because of dermatological disorders. Triple therapy with TVR was associated with the severity of rash ( $p < 0.001$ ). In addition, there was an association between the appearance of the rash and the treatment time ( $p=0.001$ ). Additional dermatological manifestations before and during the triple treatment were xerosis (61.5 % and 87.2 %), dry mouth (20.5% and 70.3%), pruritus (12.8% and 82.1%) and telogen effluvium (10.3% and 48.7%). With dual therapy these values were 52.2% and 95.7%, 9.3% and 79.1%, 8.7% and 47.8%, 4.5% and 65.9%, respectively.

**CONCLUSIONS:** The treatment of chronic hepatitis C with the triple therapy of PegIFN, RBV and TVR is an important cause of rash whose severity can lead to high rates of discontinuation of HCV treatment. This study, conducted by a specialist in dermatology, can alert physicians and patients regarding the occurrence of cutaneous manifestations during treatment of hepatitis C, particularly with schemes including the protease inhibitor TVR.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Prevalência de manifestações cutâneas associadas à hepatite C crônica	19
Tabela 2	Manifestações cutâneas associadas à infecção pelo HCV	20
Tabela 3	Distribuição da frequência de aspectos clínicos e imunológicos da crioglobulinemia mista associada à hepatite C crônica	24
Tabela 4	Tipos de reações de hipersensibilidade, seus mecanismos e correlações clínicas	32
Tabela 5	Características da reação de hipersensibilidade tipo 4 e seus subtipos	33
Tabela 6	Gradação do <i>rash</i> associado ao telaprevir	35
Tabela 7	Análise da tolerabilidade ao TVR reportada em estudos de registro da droga (fase III)	39
Tabela 8	Critérios diagnósticos de reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos – DRESS	47
Tabela 9	Características demográficas, clínicas e virológicas de 39 pacientes com hepatite C crônica tratados com esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda (telaprevir ou boceprevir) no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014	51
Tabela 10	Frequências de comorbidades e de uso de medicamentos concomitantes relatadas por 39 pacientes com hepatite C crônica tratados com esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda	52
Tabela 11	Distribuição da ocorrência de <i>rash</i> associado ao tratamento da hepatite C crônica com esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014	54
Tabela 12	Distribuição da frequência do grau de <i>rash</i> observado nos períodos de tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de drogas interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014	54

- Tabela 13 Alterações dermatológicas no sítio de aplicação do interferon peguilado no decorrer do tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríptico de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014 56
- Tabela 14 Frequência das lesões dermatológicas observadas nos períodos pré- e durante o tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríptico de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014 57
- Tabela 15 Distribuição da frequência do uso de medicamentos para o tratamento das lesões dermatológicas nos distintos períodos de tratamento da hepatite C com esquema tríptico de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014 59
- Tabela 16 Uso de medicamentos concomitantes no período pré- e durante o tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríptico de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014 60
- Tabela 17 Análise do uso de medicamentos concomitantes e o aparecimento de *rash* nos períodos pré- e durante o tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríptico de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014 60
- Tabela 18 Análise comparativa da ocorrência de *rash* durante o tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríptico de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014 61
- Tabela 19 Análise comparativa entre o grau do *rash* e o período de tratamento da hepatite C com o esquema tríptico de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou 62

boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Tabela 20	Análise comparativa global entre alterações dermatológicas associadas ao tratamento da hepatite C com esquema duplo de PegIFN e RBV (controle histórico) e esquema triplo de PegIFN e RBV e um inibidor de protease de primeira onda	63
-----------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHEV/IAG/HC/UFMG	Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
APC	células apresentadoras de antígenos
BOC	boceprevir
CHC	carcinoma hepatocelular
CM	crioglobulinemia mista
DAA <sub>s</sub>	drogas antivirais diretas
DRESS	reação cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos
EA	evento adverso
EM	eritema multiforme
HCV	vírus da hepatite C
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HLA	antígeno leucocitário humano
IC	intervalo de confiança
IFN	interferon
LP	líquen plano
LPO	líquen plano oral
MEH	manifestações extra-hepáticas
MHC	complexo maior de histocompatibilidade
NET	necrólise epidérmica tóxica
OR	<i>odds ratio</i>
PCR	reação em cadeia da polimerase
PCT	porfiria cutânea tarda
PegIFN	interferon peguilado
PR	interferon peguilado e ribavirina
RBV	ribavirina
RNA	ácido ribonucleico
ROS	espécies reativas de oxigênio
RVS	resposta virológica sustentada
RR	risco relativo
SCARS	reação cutânea adversa à droga severa
SCT	superfície corporal total
SJS	síndrome de Stevens-Johnson
TVR	telaprevir

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Justificativa</b>	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>Objetivos</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Revisão de literatura</b>	<b>18</b>
4.1	Desordens cutâneas associadas à hepatite C crônica	18
4.1.1	<i>Líquen plano e HCV</i>	20
4.1.2	<i>Crioglobulinemia mista</i>	22
4.1.3	<i>Porfíria cutânea tarda</i>	26
4.1.4	<i>Outras doenças cutâneas possivelmente relacionadas ao HCV</i>	27
4.2	Reações adversas cutâneas e mucosas a drogas/hipersensibilidade a drogas e farmacodermias	29
4.2.1	<i>Mecanismos envolvidos na hipersensibilidade a drogas</i>	30
4.3	Tratamento da hepatite C com o esquema tríplice	33
4.3.1	<i>Telaprevir</i>	34
4.3.2	<i>Estudos de fase II com telaprevir que analisaram a ocorrência de eventos adversos cutâneos</i>	36
4.3.3	<i>Estudos de fase III com telaprevir que analisaram a ocorrência de eventos adversos cutâneos</i>	37
4.3.4	<i>Análise comparativa entre terapia dupla e tripla com telaprevir em relação à ocorrência de eventos adversos cutâneos</i>	39
4.3.5	<i>Histologia das lesões de pele associadas ao tratamento da hepatite c crônica</i>	40
4.3.6	<i>Tratamento do rash</i>	41
4.3.7	<i>Boceprevir</i>	41
<b>5</b>	<b>Metodologia</b>	<b>43</b>
5.1	Critérios de inclusão	43
5.2	Critérios de exclusão	44
5.3	Locais de realização da pesquisa	44
5.4	Avaliação dermatológica	44
5.5	Avaliações laboratoriais	45
5.6	Definição das variáveis pesquisadas	46
5.6.1	<i>Rash</i>	46
5.6.2	<i>Líquen plano cutâneo e líquen plano oral</i>	47
5.6.3	<i>Porfíria cutânea tarda</i>	47
5.6.4	<i>Crioglobulinemia mista</i>	48
5.6.5	<i>Xerostomia</i>	48
5.6.6	<i>Psoríase</i>	48
5.6.7	<i>Vitiligo</i>	48
5.6.8	<i>Dermatite seborreica</i>	48
5.6.9	<i>Xerose cutânea</i>	49
5.6.10	<i>Ictiose</i>	49
5.6.11	<i>Prurigo</i>	49
5.6.12	<i>Prurido</i>	49
5.6.13	<i>Eflúvio telógeno</i>	49
5.7	Análise estatística	49
<b>6</b>	<b>Resultados</b>	<b>50</b>
6.1	Características da amostra	50
6.2	Avaliação dermatológica inicial	53
6.3	Alterações dermatológicas durante o tratamento	54

6.3.1	<i>Rash</i>	54
6.3.2	<i>Alterações dermatológicas no sítio de aplicação do interferon peguilhado</i>	55
6.3.3	<i>Alterações dermatológicas gerais e comparação entre os períodos de acompanhamento</i>	57
6.4	Medicamentos utilizados para o tratamento do <i>rash</i> e das alterações dermatológicas	58
6.5	Uso de medicação concomitante durante o tratamento da hepatite C crônica	59
6.6	Análise comparativa entre o uso dos inibidores de protease boceprevir e o telaprevir e a ocorrência de <i>rash</i>	61
6.7	Análise comparativa entre os períodos de tratamento e a ocorrência e gravidade de <i>rash</i>	61
6.8	Análise comparativa global entre alterações dermatológicas associadas ao tratamento da hepatite C com esquema duplo de PegIFN e RBV (controle histórico) e esquema triplo	62
6.9	Casos clínicos	63
6.9.1	<i>Caso clínico 1</i>	63
6.9.2	<i>Caso clínico 2</i>	69
6.9.3	<i>Caso clínico 3</i>	72
<b>7</b>	<b>Discussão</b>	<b>75</b>
7.1	Xerose	77
7.2	Prurido	78
7.3	Xerostomia	79
7.4	Eflúvio telógeno	80
7.5	O <i>rash</i>	82
7.6	Discussão dos casos clínicos	84
<b>8</b>	<b>Conclusões</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>Proposições</b>	<b>87</b>
<b>10</b>	<b>Anexos</b>	
10.1	Anexo A. Cópia da aprovação do projeto pelo COEP	89
10.2	Anexo B. Folha de Aprovação	90
10.3	Anexo C. Cópia da Ata de defesa da dissertação	91
<b>11</b>	<b>Apêndices</b>	
11.1	Apêndice 1. Termo de consentimento livre e esclarecido	92
11.2	Apêndice 2. Protocolo de atendimento inicial	96
11.3	Apêndice 3. Protocolo de atendimentos subsequentes	98
<b>12</b>	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>100</b>

## 1- INTRODUÇÃO

A hepatite crônica causada pelo vírus C (HCV) é uma doença de importância global e uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo (EASL, 2014). A Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization - WHO*) estima em cerca de 2,3% a prevalência global de hepatite C crônica, constituindo aproximadamente 130 a 150 milhões de pessoas com esse agravo e, conseqüentemente, em risco de desenvolver cirrose hepática e suas complicações ( *WHO*, 2015; MOHD HANAFIAH *et al.*, 2013)

No Brasil, um estudo sorológico de base populacional realizado nas capitais e no Distrito Federal reportou soroprevalência de 1,38% para o HCV na faixa etária de 10 a 69 anos (PEREIRA *et al.*, 2013).

De acordo com informações do inquérito sorológico de hepatites virais realizado em Minas Gerais, a prevalência global de hepatite C no estado é de 1.33%. Com base na atual população do estado de 20.734.097 (TCU 2014), estima-se 276.000 indivíduos com hepatite C crônica em Minas Gerais e cerca de 60.000 indivíduos em Belo Horizonte (TEIXEIRA *et al.*, 2012).

No período entre a segunda guerra mundial até a década de 80, as principais vias de infecção pelo HCV eram a exposição parenteral a sangue e seus derivados e o uso de drogas ilícitas injetáveis. Após a introdução dos testes para HCV na rotina dos doadores de sangue (no Brasil a partir de 1993), observou-se mudança importante nas vias de infecção. Assim, o uso de drogas injetáveis ilícitas com material não descartável tem sido, na atualidade, a principal forma de infecção nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (DONAHUE *et al.*, 1992; GARFEIN *et al.*, 1996; WASLEY E ALTER, 2000).

O impacto da infecção crônica é variável entre os indivíduos. Cerca de 70% dos que adquirem a infecção aguda evoluem para a infecção crônica e, desses, 25% têm risco de progressão para cirrose hepática e suas complicações, como a hipertensão portal e o carcinoma hepatocelular (CHC) (EASL, 2014). A taxa anual de CHC em pacientes com cirrose hepática é estimada em 1,6% (1,5 -2,5%) (*WHO*, 1999; 2004; SHEPARD, FINELLI E ALTER, 2005).

São notáveis, nos últimos 25 anos, os avanços na maior compreensão da história natural da doença e nos métodos diagnósticos da hepatite C. A evolução rápida do tratamento dessa

infecção para a cura, em cerca de 20 anos, na maioria dos pacientes infectados, constitui um dos maiores avanços da medicina das últimas décadas.

A terapia dupla com interferon (IFN) peguilado alfa (PegIFN) associado à ribavirina (RBV) constituiu o tratamento padrão da hepatite C crônica até 2011, com chances de erradicação viral definitiva, ou resposta virológica sustentada (RVS), limitada a 40% a 50% para pacientes infectados com o genótipo 1, mais prevalente em todo o mundo, e de até 80% para os infectados com os genótipos 2, 3, 5 e 6. Dois inibidores de protease de primeira onda - o telaprevir (TVR) e o boceprevir (BOC), foram aprovados em 2011, em associação ao PegIFN e RBV, para o tratamento da hepatite C crônica de pacientes infectados pelo genótipo 1. Esse novo esquema terapêutico tríplice deu início à nova era na terapia da hepatite C tanto para pacientes virgens de tratamento, quanto para aqueles não respondedores ou recidivantes ao esquema duplo, atualmente chamados de experimentados (EASL, 2014).

A despeito de maiores chances de cura virológica, esse esquema tríplice trouxe limitações ao seu uso em razão do aumento impactante de eventos adversos (EAs) (ROSA, 2011) e da complexidade das múltiplas interações medicamentosas (GARG, CHANDORKAR, *et al.*, 2012). Entre os EAs, citam-se principalmente a anemia, atribuída tanto ao BOC quanto ao TVR, e as manifestações cutâneas, associadas principalmente ao TVR, eventos esses de gravidade variável entre leve a grave e que, portanto, exigiram maior atenção da equipe de assistência (ROSA, 2011).

As manifestações dermatológicas mais frequentemente descritas com o emprego do TVR são o *rash* em diversos graus, o prurido e a xerose cutânea. Condições raras e potencialmente fatais associadas ao TVR também têm sido observadas, como reações adversas cutâneas graves (SCARS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome da erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (CACOUB *et al.*, 2012).

## **2- JUSTIFICATIVA**

No período de 2013 a 2014, pacientes com hepatite C crônica e infectados pelo genótipo 1 foram tratados com o esquema tríplice de drogas – PegIFN, RBV e um inibidor de protease – TVR ou BOC. Buscou-se, nesse estudo de vida real, caracterizar as manifestações dermatológicas associadas ao tratamento com esse esquema tríplice de drogas. A realização sistemática dos exames clínicos por dermatologista teve por objetivo analisar com mais

acurácia as manifestações com o intuito de contribuir para a maior compreensão dessas desordens, sua magnitude, riscos e a abordagem adequada para cada situação. Trata-se, portanto, de uma análise descritiva em que alterações dermatológicas foram descritas no período pré-tratamento e comparadas com aquelas associadas ao tratamento.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Caracterizar as manifestações dermatológicas e os desfechos clínicos associados ao tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de drogas compreendido por PegIFN, RBV e um inibidor de protease, TVR ou BOC, nos pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014.

#### **3.2 Específicos**

- Descrever as características demográficas, clínicas, virológicas, comorbidades e o uso de medicamentos concomitantes de pacientes com hepatite C crônica indicados para o tratamento com o esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda TVR ou BOC.
- Analisar a frequência de alterações dermatológicas em pacientes com hepatite C crônica no período pré-tratamento.
- Analisar a incidência de *rash* associada ao tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda TVR ou BOC e suas características clínicas como grau, período de ocorrência, evolução e tempo de clareamento.
- Analisar se há associação entre uso de medicações concomitantes e o aparecimento do *rash* e a frequência de interrupção do tratamento por esse motivo.
- Descrever a frequência e os principais medicamentos usados na prática clínica para o tratamento das manifestações dermatológicas associadas ao tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de drogas em períodos distintos de acompanhamento.
- Descrever a frequência dos seguintes eventos adversos: a) prurido, xerostomia, xerose e eflúvio telógeno; e b) alterações dermatológicas no sitio de aplicação do PegIFN, como eritema, placa eritematosa, prurido e equimose.

- Comparar a frequência e o risco das alterações dermatológicas (xerose, xerostomia, prurido, eflúvio e *rash*) associadas ao tratamento com esquema tríplice (PegIFN, RBV e TVR ou BOC) com aquelas previamente descritas para o tratamento duplo (PegIFN e RBV) em estudo realizado no mesmo serviço (PÉRET, 2006) .

## **4- REVISÃO DE LITERATURA**

### **4.1 Desordens cutâneas associadas à hepatite C crônica**

A hepatite C crônica é considerada uma doença sistêmica em razão de seu potencial de comprometer outros órgãos além do fígado, resultando em sintomas ou manifestações extra-hepáticas (MEH). Entre essas, as relacionadas à pele podem ser o primeiro sinal ou até mesmo a única manifestação da infecção pelo HCV e, por essa razão, têm alertado dermatologistas e clínicos que lidam com pacientes com esse agravo (REBORA, 2010).

As MEH associadas ao HCV, particularmente as dermatológicas, têm sido descritas tanto na infecção aguda quanto crônica (Zeuzem *et al.*, 2011). Como exemplos de MEH citam-se a vasculite por imunocomplexos, as desordens autoimunes e as metabólicas. Prurigo e eritrodermia também têm sido atribuídos à infecção crônica pelo HCV. Já na infecção aguda tem-se descritos casos isolados de vasculite leucocitoclástica, eritema nodoso, urticária e eritema multiforme (REBORA, 2010).

Cacoub e colaboradores (2000) realizaram um estudo prospectivo multicêntrico que incluiu 321 pacientes com hepatite C crônica. Desses, 17% apresentavam pelo menos uma manifestação cutânea (CACOUB *et al.*, 2000). (Tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de manifestações cutâneas associadas à hepatite C crônica

Manifestações cutâneas (N=321)	n (%)
Púrpura	22 (7)
Fenômeno de Raynaud	22 (7)
Vasculite	19 (6)
Prurido	19 (6)
Psoríase	06 (2)
Porfiria cutânea tarda	03 (1)
Líquen plano	03 (1)
Pelo menos uma manifestação	55 (17)

Fonte: (CACOUB *et al.*, 2000)

Os mecanismos fisiopatológicos relacionados às manifestações dermatológicas não são completamente conhecidos, contudo acredita-se que são mediados por fenômenos imunes (HEYDTMANN *et al.*, 2001; POYNARD *et al.*, 2003). Assim, há estudos que sugerem alterações das células CD4+ e CD8+, com expansão e proliferação de células B estimuladas pelo HCV levando à produção excessiva de autoanticorpos. Segundo diversos autores, grande parte das complicações dermatológicas podem ser explicadas por esses distúrbios imunológicos (DAMMACCO *et al.*, 2001; PAWLOTSKY, 2004; CHUNG E NUNLEY, 2006).

A despeito do número considerável de trabalhos publicados sugerindo associação entre infecção pelo HCV e manifestações dermatológicas, com exceção do líquen plano (LP) oral, a maioria dos estudos não apresenta conclusões definitivas, o que pode ser atribuído sobretudo à grande diversidade metodológica. É o caso, por exemplo, das descrições da ocorrência de prurido, psoríase e urticária, poliarterite nodosa, síndrome de Behçet e de porfiria cutânea, muitas delas somente descritivas e limitadas pelo pequeno número de pacientes analisados (REBORA, 2010).

Chung e colaborador (2006) listaram uma série de manifestações cutâneas associadas à infecção pelo HCV que incluiu, entre outras, o prurido, o eritema acral necrolítico e a poliarterite nodosa. Esses autores classificaram as manifestações em três categorias: a) bem aceitas; b) condições frequentemente associadas; e c) relato ou série de casos (Tabela 2).

Mais recentemente, Rebora (2010) categorizou as manifestações cutâneas em três grupos: a) certamente relacionadas; b) possivelmente relacionadas; e c) casos isolados, e incluíram ainda aquelas classicamente conhecidas e atribuídas ao uso do IFN (Tabela 2). Entre as doenças certamente relacionadas, foram citados o LP, a crioglobulinemia mista e a porfiria cutânea tarda, razão pela qual serão descritas detalhadamente mais adiante.

Tabela 2 - Manifestações cutâneas associadas à infecção pelo HCV

Relação/autor/ano	Manifestações	
	Chung e Nunley, 2006	Rebora, 2010
Bem aceita	Prurido, crioglobulinemia mista, eritema acral necrolítico	Crioglobulinemia mista, porfiria cutânea tarda, líquen plano
Condições frequentemente associadas	Porfiria cutânea tarda, líquen plano, poliarterite nodosa	Poliarterite nodosa, Síndrome de Sjögren, prurigo, psoríase
Relato ou série de casos	Psoríase, vitiligo, dermatomiosite, eritema multiforme, eritema nodoso, síndrome de Behçet, pioderma gangrenoso	Vasculite leucocitoclástica, urticária, eritema multiforme, eritema nodoso, Síndrome de Behçet
Eventos adversos relacionados ao IFN		Reações cutâneas locais ou difusas, indução ou piora do líquen plano ou psoríase.

#### 4.1.1 Líquen plano e HCV

O LP é um distúrbio inflamatório relativamente comum que pode afetar a pele, membranas mucosas, unhas e cabelos. A apresentação clássica consiste em um conjunto de pápulas eritemato-violáceas agrupadas, de topo achatado, simétricas e bilateralmente distribuídas. A localização característica envolve as áreas flexurais dos punhos, braços e pernas. As lesões do líquen plano da mucosa oral têm padrão tipicamente reticulado e esbranquiçado, contudo, nas formas mais graves, as lesões podem ser erosivas e ulcerativas (WOLFF *et al.*, 2011).

É provável que o líquen plano seja secundário à resposta imune celular desencadeada por uma variedade de antígenos externos, internos (autoantígenos) ou superantígenos. Outros fatores extrínsecos também são citados na sua gênese, incluindo alguns vírus e o *Helicobacter pylori*, porém não confirmados (LODI *et al.*, 2005; DE VRIES *et al.*, 2006).

A associação entre o HCV e o LP é bastante controversa. A maioria dos estudos é retrospectiva, sendo difícil precisar se a infecção pelo HCV ocorreu antes ou após as lesões cutâneas (NEGRO *et al.*, 2015). Muitos trabalhos analisaram pequeno número de pacientes e, além disso, foram realizados em países onde a prevalência do HCV é baixa (LODI, PELLICANO e CARROZZO, 2010).

A relação causal ou casual do líquen plano oral (LPO) com a hepatite C foi amplamente estudada por Grossmann e colaboradores em estudos realizados no nosso serviço. Em estudo transversal que incluiu 215 pacientes com hepatite C, observou-se prevalência de 2,33% de LPO, significativamente maior se comparada ao controle populacional ( $p=0,002$ ) (GROSSMANN *et al.*, 2009). Além disso, evidências sugerem que na mucosa oral acometida é possível evidenciar a presença linfócitos T HCV-específicos (PILLI *et al.*, 2002). Entretanto, diferentemente do observado no LPO, o HCV parece não replicar nas células de LP cutâneo (MANGIA *et al.*, 1999).

Lodi e colaboradores (2010) reviram estudos de prevalência da hepatite C em pacientes com LP e também a prevalência dessas lesões em pacientes com hepatite C. Os autores constataram que pacientes com LP tem maior chance de estarem infectados pelo HCV quando comparados a controles de pacientes dermatológicos sem LP (OR: 4,85; 95% IC 3,58-6,56). Além disso, os autores observaram maior risco de desenvolvimento de LP em pacientes com hepatite C crônica (OR: 4,47; 95% IC: 1,84-10,86). No subgrupo de pacientes com LPO, a soroprevalência do HCV foi superior à dos controles HCV negativos (OR: 5,56; 95% IC: 3,50-8,81). Concluiu-se, então, que pacientes com LP têm cerca de cinco vezes mais chance de serem soropositivos para o HCV (LODI, PELLICANO E CARROZZO, 2010).

A despeito de essa revisão ter incluído estudos de diversos países com prevalências variáveis de hepatite C crônica, concluiu-se que a influência do efeito geográfico na associação HCV/LP é controversa. De forma semelhante, a variabilidade geográfica é, também, observada em outras manifestações extra-hepáticas descritas, como na porfiria cutânea tarda,

no linfoma e na crioglobulinemia mista (GISBERT *et al.*, 2003; DAL MASO E FRANCESCHI, 2006; TERVAERT, VAN PAASSEN E DAMOISEAUX, 2007).

As razões para explicar as variações geográficas vão além do fato de as prevalências de hepatite C crônica serem diferentes nos diversos países e continentes, e incluem, por exemplo, a heterogeneidade de metodologias de estudo, variações nos critérios de diagnóstico clínico das lesões e, ainda, possíveis variações de susceptibilidade genética. Contudo, a despeito de tratar-se de tema em constante debate e das variações metodológicas dos estudos que dificultam conclusões definitivas, evidências clínicas sugerem que há associação entre o LP e a infecção pelo HCV.

Certos medicamentos, entre eles o IFN alfa e a RBV, podem causar reações liquenóides (MCCARTAN E MCCREARY, 1997; BERK *et al.*, 2007). No entanto, essa conjectura é, igualmente, controversa. Enquanto alguns autores não acreditam na influência do IFN sobre o LP (PAWLOTSKY, DHUMEAUX E BAGOT, 1995), outros associam melhora clínica e histológica do LP com o uso dessa droga (DOUTRE *et al.*, 1992; STRUMIA *et al.*, 1993; HILDEBRAND *et al.*, 1995; PEDERSEN, 1998; NAGAO *et al.*, 1999). Caso se classifique erroneamente a reação liquenóide como LP, haverá superestimação dessa possível associação (LODI, PELLICANO E CARROZZO, 2010).

#### **4.1.2 Crioglobulinemia mista**

Crioglobulinas são imunoglobulinas séricas circulantes que precipitam em temperaturas abaixo da temperatura corporal e voltam a solubilizar quando aquecidas (CACOUB E SAADOUN, 2008). São classificadas em três tipos. As crioglobulinas do tipo 1 são imunoglobulinas monoclonais, geralmente IgM ou IgG associadas a condições malignas do sistema imune (REBORA, 2010). As do tipo 2 são imunoglobulinas monoclonais únicas, geralmente da classe IgG, que se precipitam em conjunto com a IgG policlonal. As crioglobulinas do tipo 3 são policlonais e formam crioprecipitados com a IgG policlonal ou com outro componente sérico (WOLFF *et al.*, 2011). Estão associadas com estados inflamatórios como lúpus eritematoso sistêmico e infecções virais, como a hepatite C crônica (REBORA, 2010). A crioglobulinemia mista (CM) inclui as crioglobulinas dos tipos 2 e 3. Trata-se de uma manifestação em que complexos imunes precipitam na parede de pequenos vasos podendo causar vasculite.

Logo após a clonagem do HCV em 1989, grande número de pacientes com CM foi identificado como portador desse vírus (AGNELLO, CHUNG E KAPLAN, 1992). Estudos posteriores confirmaram que cerca de 91% dos pacientes com CM apresentavam infecção ativa pelo HCV (SAADOUN, RESCHE-RIGON, *et al.*, 2006; SAADOUN, SELLAM, *et al.*, 2006). Atualmente, sabe-se que o vírus C pode infectar e replicar nos linfócitos B, porém ainda restam dúvidas se a infecção dessas células é necessária para o surgimento da CM (PHAM *et al.*, 2008). Em resposta aos antígenos virais, ocorre expansão clonal dos linfócitos B com produção de fator reumatoide e imunocomplexos que podem depositar no leito vascular e causar vasculite. A demonstração de antígenos virais no crioprecipitado reforça as evidências de ligação entre o HCV e a CM (DAMMACCO E SANSONNO, 2013).

A despeito de as crioglobulinas mistas serem detectadas em cerca de 40% a 60% dos pacientes com hepatite C crônica, somente cinco a 10% desenvolvem sinais clínicos de vasculite (CACOUB *et al.*, 2000). O anti-HCV positivo é encontrado em aproximadamente 84% dos pacientes com CM do tipo 2, enquanto a prevalência é de 1% a 2% na população geral ou em pacientes com outras doenças reumatológicas (SANSONNO *et al.*, 1995).

A tríade clássica da CM inclui púrpura, artralgia e fraqueza (MELTZER E FRANKLIN, 1966). Os órgãos alvo mais frequentemente acometidos são pele, articulações, nervos e rim, sendo a pele o mais frequente. A biópsia das lesões purpúricas mostra vasculite leucocitoclástica não específica com infiltrado inflamatório em pequenos vasos e, em alguns casos, necrose fibrinóide da parede arteriolar e trombo intravascular. A expressão da doença é variável desde sintomas leves, como púrpura e artralgias, a quadros fulminantes e graves como glomerulonefrite e vasculite disseminada (CACOUB E SAADOUN, 2008). A Tabela 3 mostra as manifestações clínicas e imunológicas mais comuns.

Tabela 3 – Distribuição da frequência de aspectos clínicos e imunológicos da crioglobulinemia mista associada à hepatite C crônica

Descrição	%
<i>Aspectos clínicos</i>	
• Púrpura	70-90
• Fraqueza	60-80
• Artralgias	40-80
• Neuropatia periférica	8-55
• Síndrome sicca	20-40
• Envolvimento renal	20-35
• Úlceras de MMII	10-20
• Fenômeno de Raynaud	3-15
<i>Aspectos laboratoriais</i>	
• Fator reumatóide positivo	70-80
• Crioglobulinemia tipo II	70-80
• Queda de C4	60-80

Fonte: (CACOUB E SAADOUN, 2008)

Dupin e colaboradores analisaram as características de 62 pacientes com CM. Trinta e cinco eram positivos para o HCV (grupo 1) e 27 negativos (grupo 2). A comparação dos grupos revelou maior frequência de púrpura no grupo 1 em relação ao 2 ( $p=0,017$ ). Por outro lado, a neuropatia periférica foi menos frequente no grupo 1 em comparação ao 2 ( $p=0,05$ ). O grupo 1 apresentou níveis séricos das crioglobulinas comparativamente mais altos ( $p=0,05$ ). Os pacientes com púrpura apresentaram níveis séricos mais elevados de crioglobulinas quando comparados aos sem púrpura ( $p=0,01$ ). Houve correlação entre a presença de púrpura palpável e o nível de crioglobulinas, sendo esse mais relacionado à presença de púrpura do que à infecção pelo HCV. No grupo 1, os níveis de transaminases ( $p=0,01$ ) e do fator reumatoide ( $p=0,02$ ) foram mais elevados quando comparados aos do grupo 2 (DUPIN *et al.*, 1995).

Os fatores associados ao desenvolvimento de vasculite em pacientes com hepatite C crônica continuam em investigação. Um estudo prospectivo incluiu 1614 pacientes e constatou que quatro fatores independentes foram significativamente associados à presença de

crioglobulinas: a) sexo feminino; b) consumo de álcool superior a 50 g/dia; c) HCV genótipo 2; e d) fibrose hepática avançada (CACOUB *et al.*, 2000).

A maior evidência da associação entre a infecção pelo HCV e a CM é a resposta à terapia antiviral. O IFN foi empregado no tratamento da CM antes mesmo da descoberta do HCV, com taxa de resposta de 40% a 60% e recidivas frequentes após a sua interrupção (DAMMACCO E SANSONNO, 2013). O advento da terapia dupla (PegIFN e RBV) aumentou a taxa de resposta chegando a 80 a 90% naqueles pacientes com RVS (SAADOUN *et al.*, 2015). A persistência da CM após a RVS sugere que o processo se tornou antígeno independente com persistência de anticorpos anti-HCV a despeito do clareamento viral, ou possível transformação para linfoma não Hodgkin de baixo grau (NEGRO *et al.*, 2015).

A partir de 2011, com a introdução das primeiras drogas antivirais diretas (DAAs) para o tratamento da hepatite C crônica de pacientes infectados pelo genótipo 1, os inibidores de protease de primeira onda, telaprevir (TVR) ou boceprevir (BOC), associadas à terapia dupla, a despeito da melhora clínica significativa, a resolução completa dos sintomas relacionados à CM foi observada em somente 70% daqueles com RVS. Saadoun e colaboradores relatam que há grande chance de melhora completa da CM mesmo naqueles pacientes sem SVR, enquanto a recorrência da vasculite pode estar associada à recidiva da infecção (SAADOUN *et al.*, 2015).

Pacientes com CM que não toleram ou não respondem à terapia antiviral podem se beneficiar de tratamento com corticosteroides e drogas imunossupressoras, como a azatioprina. A relação comprovada entre CM e populações de linfócitos B tem justificado a utilização de agentes depletors dessas células, como o imunobiológico anti-CD20. Contudo, esse tratamento tem sido reservado para situações graves ou de não resposta a tratamentos mais conservadores. Nos indivíduos com acometimento grave de órgãos alvo tem-se utilizado a plasmaférese associada ou não a agente depletor de células B (DAMMACCO E SANSONNO, 2013).

Em razão de o IFN ter ação estimuladora sobre o sistema imune, há pacientes que apresentam exacerbação dos sintomas da vasculite crioglobulinêmica durante o seu uso. Os novos regimes sem IFN, chamados IFN-free, que empregam combinações de DAAs, são promissores para o tratamento dessa associação (NEGRO *et al.*, 2015).

### 4.1.3 Porfíria cutânea tarda

A porfíria cutânea tarda (PCT) caracteriza-se por fotossensibilidade secundária à deficiência adquirida ou hereditária da enzima urogeniodescarboxilase que participa da via metabólica das porfirinas (CHUNG E NUNLEY, 2006). Na forma hereditária, a deficiência enzimática ocorre tanto nas hemácias quanto no fígado, enquanto que na adquirida a deficiência está limitada aos hepatócitos.

As manifestações cutâneas caracterizam-se pela fragilidade da pele, com formação de bolhas e crostas principalmente nas áreas expostas à luz e/ou de atrito, especialmente face e dorso das mãos. As lesões podem tornar-se hemorrágicas e resultar em cicatrizes após seu clareamento. Outras alterações cutâneas incluem numerosos cistos de milia, hiperpigmentação ou hipopigmentação e hipertricose (não virilizante) que ocorrem principalmente na região do osso zigomático, mais aparente nas mulheres. Placas esclerodermóides tardias podem aparecer tanto em áreas expostas a luz quanto protegidas (WOLFF *et al.*, 2011).

Fatores adicionais precipitadores da doença são o álcool, os estrógenos, o ferro, as infecções virais, especialmente o HCV e o HIV, os hidrocarbonos policlorados e a hemodiálise. A frequência aumentada de mutações no gene Cys282Tyr e Hi63Asp da hemocromatose foi detectada em ingleses e italianos com a forma esporádica da PCT, sugerindo envolvimento do metabolismo do ferro, entre outros fatores, para desencadeá-la. (ROBERTS *et al.*, 1997; SAMPIETRO *et al.*, 1998).

A hepatite C crônica é a infecção viral mais fortemente associada à PCT (REBORA, 2010). Contudo, é interessante notar que há grande variação na prevalência de PCT em pacientes com HCV, podendo refletir variação geográfica dessa infecção. Segundo dados de uma metanálise conduzida por Gisbert e colaboradores (2003), cerca de 50% dos pacientes com PCT apresentam sorologia positiva para o HCV. Em indivíduos com PCT no sul da Europa há relato de prevalência do HCV variável entre 70% e 90%. Já na Europa do Norte, Austrália e Inglaterra, onde a prevalência do HCV é menor, esta taxa é da ordem de 20%. Nos EUA, a prevalência do HCV em pacientes com PCT é intermediária, próxima de 56% (REBORA, 2010).

A despeito de haver significativa variação geográfica na prevalência da hepatite C crônica, tem-se sugerido que outros fatores, como ambientais e genéticos, também estão envolvidos na patogênese e na expressão fenotípica da PCT (NEGRO *et al.*, 2015). Interessante relatar

também que as lesões cutâneas dos pacientes com hepatite C crônica não diferem das encontradas em pacientes não infectados (REBORA, 2010).

O tratamento da hepatite C pode melhorar as manifestações clínicas da PCT (MAYO, 2003), porém há descrições do surgimento da PCT com o uso do IFN (REBORA, 2010). O tratamento convencional da PCT inclui flebotomias e restrição absoluta do consumo de álcool. A hidroxicloroquina em doses baixas (200 mg duas vezes por semana) pode ser benéfica, porém deve ser usada com cautela em razão do risco potencial de agravar as lesões em alguns pacientes (WOLFF *et al.*, 2011).

#### **4.1.4 Outras doenças cutâneas possivelmente relacionadas ao HCV**

A poliarterite nodosa tem sido reconhecidamente associada à infecção pelo vírus da hepatite B, com ocorrência variável entre 10% a 50% dos pacientes (PAWLOTSKY, DHUMEAUX E BAGOT, 1995). Contudo, raramente é associada à hepatite C (PAWLOTSKY, DHUMEAUX E BAGOT, 1995; CORDEL, CHOSIDOW E FRANCÈS, 2000). De forma semelhante, a associação entre psoríase e hepatite C pode ser considerada um achado isolado e continua em debate se há associação, de fato, entre elas. Tem-se descrito casos de exacerbação da psoríase e da artrite psoriática com o IFN durante o tratamento da hepatite C (MAKINO *et al.*, 1994; CERVONI *et al.*, 1995; PIQUERAS ALCOI *et al.*, 1996; WÖLFER *et al.*, 1996; LOMBARDINI *et al.*, 1997; PELLICANO *et al.*, 1997; DOWNS E DUNNILL, 2000; ERKEK *et al.*, 2000; TAYLOR, BURNS E WISELKA, 2000; KARTAL *et al.*, 2005).

A prevalência do HCV tem sido investigada em pacientes com sarcoidose (RAMOS-CASALS *et al.*, 2005). Bonnet e colaboradores (2001) documentaram prevalência de 16% de hepatite C em 32 pacientes com sarcoidose na França. Já Ramos-Casals e colaboradores (2005) estimaram que a prevalência de sarcoidose é de aproximadamente 1 a 2 por 1000 pacientes HCV positivos comparada à de 1 a 40 por 100.000 pessoas na população geral. Esses autores analisaram 68 pacientes com sarcoidose e infectados pelo HCV e os compararam a 78 pacientes com sarcoidose não selecionados. Os pacientes infectados pelo HCV apresentaram maior acometimento cutâneo (56% x 22%,  $p < 0,001$ ) e articular (19% x 4%,  $p < 0,003$ ) e menor taxa de linfadenopatia extrapulmonar (13% x 38%;  $p < 0,001$ ). Nódulos dolorosos subcutâneos foi o sintoma mais comum, geralmente acometendo as extremidades. Em 74% a sarcoidose iniciou após a introdução da terapia antiviral (60% IFN e RBV, 16% PegIFN). Em 67% dos pacientes com hepatite C crônica que desenvolveram

sarcoidose, o quadro teve início por volta do sexto mês do uso de IFN (RAMOS-CASALS *et al.*, 2005). Muitos casos de sarcoidose podem ser subdiagnosticados em razão da apresentação clínica discreta ou da inespecificidade dos sintomas clínicos (como fadiga, artromialgias, entre outros) que podem se confundir com os efeitos colaterais do IFN (FANTINI *et al.*, 2009). Há relatos do surgimento de sarcoidose com o emprego de IFN no tratamento de outras doenças que não a hepatite C (FIORANI *et al.*, 2000).

O prurido é frequentemente relatado por pacientes com hepatite C crônica. Na maioria, está associado ao prurigo, à xerose ou escoriações não específicas e, raramente, à colestase (DEGA *et al.*, 1998). Soyly e colaboradores reportaram queixa de prurido em 50% dos pacientes com hepatite C crônica (n=50) em comparação a controles não infectados ( $p < 0,001$ ) (SOYLU, GÜL E KILIÇ, 2007). Kanazawa e colaboradores avaliaram 978 pacientes no Japão e, desses, 28 apresentavam prurigo e 11/28 (39%) eram anti-HCV positivo (KANAZAWA *et al.*, 1995). Não obstante, estudos caso-controle não têm comprovado maior prevalência da infecção pelo HCV em pacientes com prurido, constituindo esse fator, segundo alguns autores, minoria no conjunto total de causas de prurido crônico. Dessa forma, a pesquisa sistemática da infecção pelo HCV não tem sido recomendada, de rotina, em pacientes com prurido (CRIBIER *et al.*, 2000).

A frequência de xerostomia e hipossalivação em pacientes com hepatite C crônica tem sido amplamente investigada, com prevalência variável entre 0 a 35% (MARIETTE, LOISEAU E MORINET, 1995; CACOUB *et al.*, 2000; HENDERSON *et al.*, 2001; FERREIRO *et al.*, 2002; FERREIRO, DIOS E SCULLY, 2005; GROSSMANN *et al.*, 2009).

Grossmann e colaboradores (2014) investigaram a presença do HCV RNA em amostras de saliva espontâneas e induzidas de 24 pacientes com hepatite C crônica atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (AHEV/IAG/HC/UFMG). Em 18 pacientes (75%) detectou-se a presença do HCV RNA em pelo menos uma das duas amostras. Seis (25%) pacientes queixavam-se de xerostomia e nove (37,5%) apresentavam hipossalivação. Os dois sintomas concomitantes foram observados em apenas três pacientes (12,5%). Os autores concluíram que esses sintomas não estão diretamente associados à presença do HCV nas glândulas salivares, contudo, sugerem que podem estar relacionados à presença de células inflamatórias nessas glândulas. Apesar de o estudo ter incluído pequeno número de pacientes, esses resultados estão de acordo com outros autores que

também relataram associação fraca entre a infecção pelo HCV e a ocorrência de xerostomia e hipossalivação (HENDERSON *et al.*, 2001; FERREIRO, DIOS E SCULLY, 2005).

#### **4.2 Reações adversas cutâneas a drogas/hipersensibilidade a drogas e farmacodermias**

Por definição, reação adversa a drogas é a que ocorre de forma nociva e não proposital a medicações corretamente administradas para fins terapêuticos, diagnósticos ou profiláticos. As reações adversas cutâneas a drogas são de prevalência considerável sendo, com frequência, o efeito colateral mais comum, com potencial de morbidade e mortalidade sobretudo em ambiente hospitalar (MISTRY, SHAPERO E CRAWFORD, 2009). Em cerca de dois terços dos casos, as farmacodermias que ocorrem em pacientes hospitalizados são de leve a moderada intensidade, sendo de maior gravidade e ameaçadoras à vida em cerca de 30% (ARDERN-JONES E FRIEDMANN, 2011).

As erupções por drogas, que ocorrem em 51 a 95% dos casos, se apresentam, em geral, como exantema. Clinicamente, se iniciam no tronco e/ou em áreas de atrito, como máculas ou pápulas eritematosas, que se espalham de maneira simétrica, geralmente mimetizando um exantema viral. As mucosas e as regiões palmo-plantares são raramente envolvidas. O aspecto histopatológico é variável, porém o padrão mais comum é o de dermatite vacuolar de interface que se apresenta de maneira brusca, com ceratinócitos apoptóticos dispersos ao longo da junção dermoepidérmica. Geralmente há infiltrado inflamatório linfocítico perivascular e superficial, com eosinófilos de permeio e edema moderado da derme papilar (JUSTINIANO, *et al.*, 2008).

O diagnóstico da gravidade da farmacodermia é essencial para a decisão terapêutica. Por serem prontamente visíveis, as manifestações cutâneas constituem o primeiro sinal de uma reação alérgica e sua característica pode informar a respeito da gravidade e do prognóstico (ARDERN-JONES E FRIEDMANN, 2011).

As reações adversas cutâneas são variáveis tanto em relação à apresentação clínica quanto ao mecanismo imunológico associado ao seu aparecimento. Apesar de sua importância, não há, ainda, consenso de classificação dessas desordens, e o conhecimento da fisiopatologia é igualmente limitado (ARDERN-JONES E FRIEDMANN, 2011). Contudo, a identificação e a classificação do mecanismo imunológico envolvido podem ser de grande valia para orientar a abordagem clínica, bem como para proporcionar ao pesquisador base científica para o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos. Até o momento, o conhecimento atual não é

satisfatório para explicar como mecanismos patológicos aparentemente similares podem produzir quadros clínicos de padrões tão diversos (ARDERN-JONES E FRIEDMANN, 2011). Mesmo diante destas dificuldades, ainda é conveniente correlacionar a clínica ao mecanismo imunológico envolvido (ARDERN-JONES E FRIEDMANN, 2011). Portanto, a seguir serão brevemente descritos os mecanismos imunes envolvidos na hipersensibilidade a drogas e sua correlação com os achados clínicos.

#### ***4.2.1 Mecanismos envolvidos na hipersensibilidade cutânea a drogas***

A hipersensibilidade a drogas pode acometer somente a pele ou esta ser parte de uma reação sistêmica com envolvimento de vários órgãos. É importante atentar-se para o fato de que lesões similares podem envolver mecanismos imunológicos diferentes. Nessas reações ocorre estimulação de anticorpos de diferentes classes e/ou mediados por linfócitos T e/ou a estimulação direta dos mastócitos pela droga sem o envolvimento de efetores imunes. (ARDERN-JONES E FRIEDMANN, 2011).

As reações de hipersensibilidade podem ser classificadas em dois grupos. O primeiro envolve mecanismos imunológicos com anticorpos de diferentes classes e/ou linfócitos T, enquanto o segundo não envolve efetores imunes já que as reações resultam do efeito químico direto da droga. Nesse último caso, em pessoas suscetíveis, a droga pode induzir a degranulação de mastócitos e a liberação direta de leucotrienos, o que poderá levar a manifestações clínicas como asma, urticária e angioedema (ARDERN-JONES E FRIEDMANN, 2011).

Já a ativação da resposta imune adquirida (geradora da memória imunológica específica com mecanismos efetores humorais e celulares) tem início com a apresentação do antígeno – nesse caso a droga - aos linfócitos T. As drogas (haptenos) com peso molecular inferior a 1000 daltons precisam ligar-se a proteínas carreadoras para serem reconhecidas pelos linfócitos T (ARDERN-JONES E FRIEDMANN, 2011).

As células apresentadoras de antígenos (APC) “processam” o hapteno-proteína carreadora e degradam esse complexo em peptídios. Esses peptídeos serão expostos nas moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) na superfície das APCs e apresentados aos linfócitos T. Acredita-se que compostos reativos de proteína-hapteno são gerados durante o processo de biodegradação e detoxificação de drogas, e que esses compostos reativos podem reagir com proteínas celulares que passam a ser reconhecidas como estranhas pelas células T do sistema imune. Entretanto, evidências crescentes sugerem que, para muitas drogas, é o

composto nativo, e não seu metabólito, o responsável pela imunogenicidade (NAISBITT *et al.*, 2003; WU *et al.*, 2006; COULTER *et al.*, 2008).

Não há explicações suficientes para o fato de uma droga provocar resposta imune em certos indivíduos e não em todos. Talvez diferenças nos receptores das células T entre os indivíduos e, conseqüentemente, no processamento dos antígenos possam ser uma das explicações plausíveis (DAVIS E BJORKMAN, 1988; ARSTILA *et al.*, 1999). Outra possibilidade seria a percepção do sistema imune de moléculas “perigosas” de certas drogas e, nesse caso, o estresse oxidativo gerado pelo metabolismo da droga poderia ser o responsável pela geração dos sinais de perigo (MATZINGER, 2002). A atividade do citocromo P450 e a metabolização da droga geram espécies reativas de oxigênio (ROS) que depletam as defesas intracelulares antioxidantes, como a glutationa. Esse estresse oxidativo leva fatores de transcrição, como a Proteína Ativadora 1 (AP-1) (DEVARY *et al.*, 1991), o fator nuclear Kappa-B (NFkB) (SCHRECK E BAEUERLE, 1991; SCHRECK, RIEBER E BAEUERLE, 1991) e o fator nuclear relacionado ao fator eritróide 2 (NRF2) (ISHII *et al.*, 2000; NGUYEN, NIOI E PICKETT, 2009) a regularem a expressão gênica de proteínas que ativam o sistema imune inato a respostas protetoras antioxidantes. Em síntese, parece que a reserva e as defesas antioxidantes endógenas podem ser cruciais para determinar o potencial perigoso de uma droga, gerando sinal de perigo e ativando o sistema imune.

Outro fator adicional reconhecido, mas não totalmente compreendido, é a associação de reação adversa a uma droga específica a um fenótipo do antígeno leucocitário humano (HLA) particular. Por exemplo, o abacavir induz reações de hipersensibilidade preferencialmente em indivíduos HLA-B\*5701 (MALLAL *et al.*, 2002). Interessantemente, essa associação com o HLA é forte em chineses, porém não é aplicável às populações ocidentais. A forma como a droga interage com a molécula do MHC ainda não está clara, e tem-se postulado que a conformação dos aminoácidos estruturais do HLA-B\*5701 pode favorecer a ligação de um peptídeo chave na molécula de MHC I, porém não se sabe se o abacavir faz parte desse complexo (MARTIN *et al.*, 2004).

O sistema imune requer tempo mínimo de sete dias entre a exposição inicial à droga e o desenvolvimento da resposta imune de memória (ARDERN-JONES E FRIEDMANN, 2011). Em geral, a reação alérgica não acontece na primeira exposição ao medicamento, pois nesse momento a memória imunológica específica encontra-se geralmente ausente (SILVA E ROSELINO, 2003).

Os quatro tipos de processos reativos imunes foram originalmente definidos por Coombs & Gel (COOMBS E GELL, 1975) e posteriormente expandidos por Pichler (PICHLER, 2007). Os tipos 1 a 3 são mediados por anticorpos de diferentes classes, enquanto que o 4 é mediado por células T (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Tipos de reações de hipersensibilidade, seus mecanismos e correlações clínicas

Tipo de hipersensibilidade	Mecanismo imune	Manifestação clínica
Tipo 1 - Imediata ou anafilática	IgE se liga na superfície do mastócito ou basófilo. A ligação com o antígeno causa degranulação do mastócito, liberação de histamina e outros mediadores	Urticaria, asma, anafilaxia
Tipo 2 - Citotóxica	Determinantes antigênicos na superfície celular são alvos de anticorpos, que podem ser da classe IgG ou IgM	Pênfigo, anemia hemolítica, trombocitopenia
Tipo 3 - Complexos Imunes	Imunocomplexos circulantes são depositados no leito vascular. O complemento é ativado, neutrófilos são atraídos e seus produtos causam danos aos tecidos	Vasculite, Púrpura de Henoch-Schonlein
Tipo 4 - Retardada ou mediada por linfócito T	O efetor é o linfócito T, CD4+ ou CD8+, produzindo diferentes padrões de citocinas e/ou fatores citotóxicos	Vários padrões clínicos subcategorizados na tabela 5

Fonte: (COOMBS E GELL, 1975)

Tabela 5 – Características da reação de hipersensibilidade tipo 4 e seus subtipos

Tipo 4	Mediadores imunes	Mediadores de inflamação	Padrão clínico
Tipo 4a	células Th1, IFN- $\delta$ , TNF- $\alpha$	células T e macrófagos	dermatite de contato, reação a tuberculina
Tipo 4b	células Th2: IL-4/13, IL-5	eosinófilos	<i>rash</i> maculopapular, exantema com eosinofilia
Tipo 4c	células T citotóxicas: perforinas, granzimas B	células T, apoptose de queratinócitos	dermatite de contato, <i>rash</i> maculopapular, exantema induzido por droga, SSJ/NET
Tipo 4d	células T: CXCL8, GM-CSF	neutrófilos	pustulose exantemática aguda generalizada

SJS: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrose epidérmica tóxica. Fonte: (PICHLER, 2007)

A mesma droga pode ser responsável por manifestações dermatológicas diferentes, de acordo com a resposta imune individual, assim como a mesma síndrome dermatológica pode ter várias drogas causadoras (SILVA E ROSELINO, 2003).

### 4.3 Tratamento da hepatite C com o esquema tríplice

O tratamento da hepatite C (HCV) tem evoluído rapidamente nos últimos anos, com número considerável de novas opções terapêuticas tanto para pacientes virgens de tratamento quanto para aqueles já tratados, o que representa um dos grandes avanços recentes da medicina.

Em 2011, dois inibidores de protease, o telaprevir (TVR) e o boceprevir (BOC), foram aprovados na Europa e na América do Norte para serem associados ao esquema duplo de PegIFN e RBV para o tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV (CIESEK e MANN, 2011; POORDAD E KHUNGAR, 2011). No Brasil, essas novas drogas foram incorporadas no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas da Hepatite C em 2013 (PCDT) do Ministério da Saúde (disponível em [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)).

A resposta terapêutica consiste na erradicação definitiva do HCV, conhecida como resposta virológica sustentada (RVS), caracterizada pela indetectabilidade do HCVRNA por técnicas de PCR de alta sensibilidade 12 semanas após o término do tratamento (EASL, 2014).

#### **4.3.1 Telaprevir**

O TVR é um inibidor reversível da protease viral NS3/4A e atua inibindo a formação de proteínas para replicação do vírus e do seu genoma. Essa protease também é importante para inativar a resposta imune inata contra o HCV e, com a sua inibição, há diminuição da capacidade do vírus de escape do sistema imune (FOY *et al.*, 2003; LI *et al.*, 2005; MEYLAN *et al.*, 2005; HORNER E GALE, 2009). Deve ser administrado por 12 semanas, por via oral, sendo melhor absorvido com alimentos de alto teor de gordura. A dose recomendada é de 750mg a cada oito horas. Após 12 semanas de terapia tripla, o esquema duplo continua por período que varia de 12 a 36 semanas na dependência da resposta virológica prévia e do estágio de fibrose hepática (MATTHEWS E LANCASTER, 2012).

O TVR pode ser tanto substrato quanto inibidor do citocromo P450 (CYP) 3A4 e da glicoproteína P, o que torna complexa a ampla gama de interações medicamentosas com implicações variáveis. Assim, não deve ser utilizado em associação às seguintes medicações: ergotamina, cisaprida, atorvastatina, sinvastatina, sildenafil, tadalafil, midazolam oral e triazolam, entre outras (FDA, 2011; GARG, CHANDORKAR, *et al.*, 2012; GARG *et al.*, 2013), podendo também, diminuir a eficácia dos contraceptivos orais à base de estrogênio (GARG, VAN HEESWIJK, *et al.*, 2012), entre outros.

Durante os estudos clínicos de registro dessa droga, o *rash* e o prurido foram os eventos adversos (EAs) mais frequentes comparados ao placebo (CACOUB *et al.*, 2012). O *rash* foi classificado pela severidade em quatro graduações e as formas de manejo de cada grupo foram especificadas, conforme detalhado na Tabela 6 (MCHUTCHISON *et al.*, 2009; ZEUZEM *et al.*, 2011).

Tabela 6- Graduação do *rash* associado ao telaprevir

Grau	Descrição	Manejo
Grau 1- leve	Erupção cutânea localizada, de distribuição limitada, com ou sem prurido associado	Interrupção do TVR geralmente é desnecessária
Grau 2- moderado	Erupção cutânea difusa envolvendo até 50 % de SCT, com ou sem descamação, prurido ou acometimento de mucosas. Sem a presença de ulceração	Interrupção do TVR geralmente é desnecessária. Para erupções progressivas o TVR deve ser interrompido primeiro. Considere interromper o IFN e a RBV se não houver melhora da erupção em 7 dias de suspensão do TVR ou antes se o <i>rash</i> piorar
Grau 3- grave	<i>Rash</i> generalizado envolvendo mais de 50 % da SCT ou <i>rash</i> com pelo menos uma das características a seguir: vesículas ou bolhas, ulceração superficial de membranas mucosas, descolamento epidérmico, lesões em alvo ou purpura palpável	O TVR deve ser suspenso imediatamente. Interromper o IFN e a ribavirina se não houver melhora da erupção em 7 dias de suspensão do TVR ou até mesmo antes se o <i>rash</i> piorar
Reações sistêmicas ou reações ameaçadoras a vida	SJS, NET, DRESS, Eritema Multiforme (EM)*, Pustulose Exantemática Aguda Generalizada (AGEP), <i>rash</i> que requer terapia com corticosteroides sistêmicos	Descontinuação permanente de todo o tratamento e internação hospitalar.

EM: eritema multiforme; DRESS: reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos; NET: necrose epidérmica tóxica; SJS: síndrome de Stevens-Johnson; SCT: superfície corporal total \*EM (eritema multiforme) não é uma reação ameaçadora da vida, porém merece consideração cuidadosa de interromper a terapia se a reação aparecer diferente do *rash* usual, levando a suspeita de tratar-se de NET/SJS ou DRESS. Fonte: (Cacoub *et al.*, 2012)

#### ***4.3.2 Estudos de fase II com telaprevir que analisaram a ocorrência de eventos adversos cutâneos***

McHutchison e colaboradores (MCHUTCHISON *et al.*, 2009) conduziram um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, em pacientes com hepatite C genótipo 1 virgens de tratamento (PROVE 1). Os EAs mais comuns atribuídos ao grupo que usou TVR foram *rash*, náusea, diarreia e prurido. Vinte e um por cento interromperam o tratamento devido aos EAs comparados a 11% tratados com terapia dupla. O *rash* foi descrito como maculopapular em aparência. Todos os casos de *rash* grave regrediram com a interrupção do TVR.

Em seguida, Hézode e colaboradores (2009) realizaram outro estudo multicêntrico, controlado, randomizado e parcialmente duplo-cego em pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 virgens de tratamento e não cirróticos (PROVE 2). Os EAs mais frequentes atribuídos ao TVR foram *rash* (usualmente maculopapular) e prurido. O *rash* grau 3 foi observado em 3% a 7% dos pacientes tratados com TVR. Vinte por cento descontinuaram o tratamento em razão de EAs com o esquema tríplice, comparados a 7% dos tratados com esquema duplo.

O passo seguinte foi o estudo de McHutchison e colaboradores (2010) onde pacientes com falha terapêutica ao esquema duplo foram randomizados para o tratamento triplo, excluindo-se pacientes com cirrose descompensada (PROVE 3). De forma semelhante, os EAs mais comumente atribuídos ao TVR foram *rash* (maculopapular) e prurido. O *rash* grau 3 foi observado em 3% a 5% nos pacientes do grupo TVR, não tendo ocorrido em pacientes tratados com esquema duplo. A taxa de interrupção pelo *rash* foi 5% no grupo tratado com TVR, enquanto nenhuma interrupção por esse motivo ocorreu no grupo tratado com esquema duplo.

Mais recentemente, Marcellin e colaboradores (2011) realizaram um estudo multicêntrico randomizado com a terapia tripla em 30 centros na Europa. Os eventos adversos mais frequentes foram *rash*, prurido, cefaleia, fraqueza, anemia e fadiga. Os motivos mais comuns para interrupção da terapia foram *rash* (4,3%) e anemia (2,5%).

Em síntese, os estudos de fase II confirmaram que a terapia tríplice, a despeito de aumentar as taxas de RVS, aumenta também a ocorrência de EAs resultando em alta taxa de interrupção em pacientes tratados com TVR (HÉZODE *et al.*, 2009; MCHUTCHISON *et al.*, 2009; MCHUTCHISON *et al.*, 2010; MARCELLIN *et al.*, 2011). A ocorrência de *rash* nesses

estudos foi importante evidência de que essa droga é capaz de causar com frequência esse EA de gravidade e apresentação clínica variável.

A principal limitação desses estudos foi a inclusão de pequeno número de pacientes. Outra limitação se refere ao fato de terem sido realizados em países europeus e nos Estados Unidos da América, o que dificulta a generalização dos resultados para pacientes de outras nacionalidades e etnias, como negros, asiáticos e hispânicos (MATTHEWS E LANCASTER, 2012).

#### ***4.3.3 Estudos de fase III com telaprevir que analisaram a ocorrência de eventos adversos cutâneos***

Em 2011, três importantes estudos analisaram a eficácia e a segurança dos esquemas de tratamento da hepatite C crônica com o TVR. O estudo ADVANCE (JACOBSON *et al.*, 2011) incluiu pacientes virgens de tratamento, sendo 21% com cirrose compensada. A média de idade foi 49 anos, 58% homens, 88% brancos, 8,7% negros e 1,7% asiáticos. Os EAs mais comuns foram *rash*, queixas gastrointestinais e anemia. *Rash* e anemia foram os mais incidentes e listados como os principais responsáveis pela interrupção dos regimes com TVR. Houve interrupção de tratamento por *rash* em 7%. O *rash* foi descrito como eczematoso em aparência e resolveu com a suspensão do TVR.

Outro estudo intitulado ILLUMINATE (SHERMAN *et al.*, 2011), internacional, randomizado e aberto, teve como objetivo comparar a tolerabilidade e a eficácia dos regimes de 24 e 48 semanas. Durante as 12 semanas do uso do TVR, 7% interromperam todas as medicações, sendo 1% por *rash* e 1% por anemia. O TVR isolado foi suspenso em 12%, 2% por anemia e 7% por *rash*. O *rash* foi grave em 5%. A apresentação do *rash* foi eczematoso, aparecendo principalmente nas primeiras oito semanas de tratamento, usualmente com boa resposta ao tratamento tópico.

O REALIZE, estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado conduzido por Zeuzem e colaboradores (ZEUZEM *et al.*, 2011) investigou a eficácia e a tolerância da terapia tripla em pacientes previamente tratados (ou experimentados) e não respondedores à terapia dupla. Os EAs mais frequentes foram fadiga, sintomas gastrointestinais, prurido, anemia e *rash*. Nos dois grupos que usaram TVR, 13% interromperam o tratamento por EAs, enquanto no grupo controle a taxa de interrupção foi de 3%. O *rash* foi motivo para descontinuar o TVR em 4% enquanto não houve descontinuação por esse motivo nos pacientes do grupo controle.

Em 2012, Kumada e colaboradores (KUMADA *et al.*, 2012) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, aberto em pacientes japoneses virgens de tratamento. O grupo 1 (n=126) recebeu terapia tripla e o grupo 2 (n=63) terapia dupla. Eventos adversos foram comuns em ambos os grupos, com interrupção de todo o tratamento em 16,7% dos pacientes no grupo 1 e 22,2% no grupo 2. As reações cutâneas (*rash*, eritema, erupções cutâneas) ocorreram em ambos os grupos. Três pacientes no grupo 1 apresentaram reações cutâneas graves, sendo um caso de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), um de *rash* cutâneo com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e um caso de eritema multiforme (EM). Todos os pacientes foram tratados com sucesso e a recuperação plena ocorreu entre nove e 14 semanas.

Outro estudo realizado no Japão foi conduzido por Hayashi e colaboradores (HAYASHI *et al.*, 2012). Foram incluídos pacientes não respondedores (n=32) e recidivantes (n=109) ao tratamento duplo. A suspensão dos três medicamentos ocorreu em 17,4% no primeiro grupo e 12,5% no segundo. No global, o *rash* cutâneo e as erupções por droga ocorreram em 39% dos pacientes recidivantes comparados a 24,2% dos não respondedores. Reações cutâneas de grau 3 ocorreram em 6,4 % (recidivantes) e 6,3 % (não respondedores). Sete, entre nove reações cutâneas, ocorreram nas primeiras oito semanas do tratamento.

Em metanálise recente, Park e colaboradores (PARK, JIANG E LAWSON, 2014) relataram a eficácia e a segurança da terapia tríplice. Dez ensaios clínicos de BOC ou TVR foram incluídos. As taxas de RVS nos esquemas com TVR variaram entre 60,8% a 74,7% em pacientes virgens de tratamento e 51,3% a 66,3% naqueles experimentados. As taxas de interrupção do tratamento por EAs foram significativamente maiores nos estudos de terapia tríplice comparados aos de terapia dupla (RR=3,38; 95% CI: 1,88-6,09). Contudo, não houve diferença na ocorrência de interrupção do tratamento por EAs quando se analisaram estudos que incluíram pacientes virgens de tratamento a despeito de, notadamente, ter ocorrido maior incidência de *rash* e prurido com o regime triplo comparado ao duplo tanto em pacientes *naïve* (RR=1,51; 95% CI 1,31-1,74 e RR=1,47; 95% CI 1,20-1,81, respectivamente) quanto experimentados (RR=2,01; 95% CI 1,59-2,55 e RR=1,88; 95% CI 1,55-2,29).

Em síntese, os estudos relatados acima demonstraram maior ocorrência de *rash* de todos os graus particularmente nos pacientes tratados com o esquema tríplice (56%) quando comparado ao tratamento duplo (34%). O prurido também foi evento comumente reportado, nem sempre acompanhado de *rash*. As características clínicas do *rash* foram maculopapular ou eczematoso, tipicamente se iniciando nas primeiras quatro semanas de tratamento,

contudo, podendo ocorrer no decorrer do tratamento ou mesmo após o término do uso do TVR (HÉZODE *et al.*, 2009; MCHUTCHISON *et al.*, 2009; MCHUTCHISON *et al.*, 2010; FDA, 2011; INCIVO, 2011; JACOBSON *et al.*, 2011; ZEUZEM *et al.*, 2011).

#### 4.3.4 Análise comparativa entre terapia dupla e tripla com telaprevir em relação à ocorrência de eventos adversos

Os eventos adversos da terapia tripla são semelhantes aos observados na terapia dupla (fadiga, sintomas gripais) somados a outros sintomas adicionais atribuídos ao TVR, sumarizados na Tabela 7 (MATTHEWS E MCCOY, 2008; HÉZODE *et al.*, 2009; MCHUTCHISON *et al.*, 2009; MCHUTCHISON *et al.*, 2010; JACOBSON *et al.*, 2011; SHERMAN *et al.*, 2011; ZEUZEM *et al.*, 2011; HAYASHI *et al.*, 2012; KUMADA *et al.*, 2012).

Tabela 7 – Análise da tolerabilidade ao TVR reportada em estudos de registro da droga (fase III)

Desfechos	ADVANCE		ILLUMINATE		Kumada et al		Hayashi et al	
	T/PR N=363	PR N=361	T/PR24 N=160	T/PR48 160	T12/PR24 N=126	PR 48 N=63	RCD n=109	NR n=32
Interrupção por EA (%)	10	7	1	12	16,7	22,2	17,4	12,5
Prurido n (%)	181 (50)	131 (36)	95 (59)	83 (52)	23 (18,3)	13 (20,6)	20 (18,3)	2 (6,3)
Anemia n (%)	135 (37)	70 (19)	68 (42)	66 (41)	115 (91,3)	46 (73)	96 (88,1)	32 (100)
Rash n (%)	133 (37)	88 (24)	60 (37)	62 (39)	48 (38)	18 (28,6)	39 (35,6)	16 (50)

Abreviaturas: T/PR= Telaprevir (12 semanas), PR= interferon-peguilado associado a ribavirina; RCD= recidivante; NR= não respondedor. Fonte:(MATTHEWS E LANCASTER, 2012)

A prevalência dos EAs cutâneos mais frequentemente associados ao TVR e comparados à terapia dupla (PegIFN e RBV) foram *rash* (56% versus 34%) e prurido (47% versus 28%). As causas mais citadas de interrupção do tratamento com TVR foram *rash*, anemia, fadiga, prurido, náuseas e vômitos. Esses eventos ocorreram em aproximadamente 14% dos pacientes (INCIVO, 2011). Entre todos os eventos ocorridos e relatados, os mais sérios foram anemia, *rash* e/ou prurido (HÉZODE *et al.*, 2009; MCHUTCHISON *et al.*, 2009; MCHUTCHISON *et*

*al.*, 2010; JACOBSON *et al.*, 2011; SHERMAN *et al.*, 2011; ZEUZEM *et al.*, 2011; HAYASHI *et al.*, 2012; KUMADA *et al.*, 2012).

#### **4.3.5 Histologia das lesões de pele associadas ao tratamento da hepatite C crônica**

As erupções por drogas podem levar a uma variedade de padrões histológicos, não havendo, portanto, um padrão específico para determinada droga. Qualquer padrão inflamatório que não seja o característico da entidade clínica específica deve suscitar a possibilidade de erupção por droga, principalmente quando dois padrões distintos estão presentes na mesma amostra analisada (JUSTINIANO *et al.*, 2008).

Péret e colaboradores (2006) analisaram, em estudo prospectivo realizado no AHEV/IAG/HC/UFG, as alterações dermatológicas ocorridas durante o tratamento da hepatite C crônica com o esquema duplo de drogas (PegIFN e RBV). As lesões dermatológicas observadas foram classificadas como *rash* em 16 de 46 (34,7%) pacientes avaliados. Onze (23,9%) apresentaram pápulas eritematosas de características clínicas inespecíficas em áreas restritas do corpo. Oito pacientes (17,4%) apresentaram lesões inflamatórias em áreas fotoexpostas com característica de fotossensibilidade, quatro com aspecto eczematoso e outros quatro apresentaram-se como pápulas e placas eritematosas e pruriginosas. A histologia das biópsias de lesões de pele de quatro pacientes revelou, em três, a presença de infiltrado perivascular de células mononucleares associado à dermatite de interface. A imunofluorescência direta foi negativa nesses casos (PÉRET, 2006).

A respeito da análise histopatológica das lesões de pele ocorridas nos estudos de fase II e III, sabe-se que poucos pacientes foram submetidos a biópsia para caracterizar as lesões. No entanto, Roujeau e colaboradores (ROUJEAU *et al.*, 2013) analisaram informações referentes às biópsias de pele realizadas durante os estudos de fase III. Dos 36 espécimes analisados, 34 mostraram dermatite espongiótica que, com frequência, apresentou infiltrado predominantemente linfocitário superficial e perivascular. Os eosinófilos foram ocasionalmente observados, com exceção de uma biópsia que apresentou rico infiltrado de eosinófilos. Dermatite vacuolar de interface focal e irregularmente distribuída foi observada em 13 espécimes. Não havia apoptose de queratinócitos ou necrose nos espécimes avaliados. Os achados sugeriram dermatite eczematososa. Não se observou vasculite nos espécimes analisados. A biópsia de pele realizada em um paciente com quadro clínico de SJS exibiu dermatite de interface exuberante com numerosos queratinócitos apoptóticos.

#### 4.3.6 Tratamento do rash

O tratamento do *rash* leve ou moderado (graus 1 e 2) não requer interrupção do TVR e deve ser feito com emolientes, agentes antipruriginosos/antialérgicos tópicos e/ou orais (MCHUTCHISON *et al.*, 2010; FDA, 2011; INCIVO, 2011; KUMADA *et al.*, 2012). Já o *rash* grau 3 (grave, envolvendo 50% ou mais da superfície corporal com ulcerações, bolhas e/ou vesículas) que ocorre em cerca de 3% a 10% dos pacientes, requer a suspensão do TVR, o que habitualmente leva à regressão das lesões (Tabela 6). Contudo, as lesões podem persistir na dependência da gravidade da reação (MONTAUDIÉ *et al.*, 2010; INCIVO, 2011; KUMADA *et al.*, 2012). No caso de suspensão por *rash*, o TVR nunca deverá ser usado novamente (INCIVO, 2011; DUPIN *et al.*, 2012).

#### 4.3.7 Boceprevir

O BOC é um inibidor de protease do HCV que se liga reversivelmente à proteína NS3 viral e inibe sua ação, levando à redução da carga viral. Além da supressão direta da produção de proteína viral, a inibição da NS3 deve restaurar a resposta imune ao IFN (GALE E FOY, 2005; LI *et al.*, 2005; MALCOLM *et al.*, 2006). É empregado na dose de 800 mg a cada 8 horas por via oral. É rapidamente absorvido, com pico plasmático entre uma a duas horas após sua ingestão (ZEUZEM *et al.*, 2005; ZHANG *et al.*, 2005). É parcialmente metabolizado pelo citocromo P450, principalmente pelas vias oxidativas CYP3A4 e CYP3A5 (GHOSAL *et al.*, 2011). Pacientes em uso de outras medicações também metabolizadas por essas vias podem ter exposição aumentada visto que o BOC é um potente inibidor dessas enzimas (BACON *et al.*, 2011).

De acordo com os estudos de registro de drogas, o emprego do BOC requer administração combinada com PegIFN e RBV por quatro semanas antes de sua introdução, chamada fase de *lead in*, cuja finalidade seria reduzir as chances de resistência virológica à droga (FOOTE, SPOONER E BELLIVEAU, 2011). A duração do tratamento com o BOC depende de fatores do hospedeiro e da resposta virológica inicial. Assim, de acordo com recomendações, pacientes com HCV RNA indetectável nas semanas oito e 24 poderão interromper o tratamento combinado na semana 28. Já aqueles com HCV RNA detectável entre as semanas oito e 24 devem prolongar o tratamento. Os pacientes cirróticos não terão tratamento encurtado, sendo mantidas as três drogas por 48 semanas (EASL, 2014).

O estudo de fase II internacional, multicêntrico, aberto e randomizado, intitulado SPRINT-1, (KWO *et al.*, 2010) avaliou a segurança e a eficácia da terapia tripla com BOC em pacientes com HCV genótipo 1 virgens de tratamento. Os EAs mais comuns, cefaleia, fadiga e náusea não foram diferentes entre pacientes tratados com esquema tríplice ou duplo (COOPER *et al.*, 2013). Entretanto, disgeusia foi o EA mais frequente em pacientes tratados com BOC (27%) comparados ao tratamento duplo (9%), bem como anemia (55% com terapia tripla e 34% com terapia dupla). Não houve aumento de EAs cutâneos e/ou subcutâneos nos grupos que receberam BOC comparados aos controles. A alopecia ocorreu em 26 % do grupo controle e em 34% com BOC.

Em seguida, outro estudo intitulado SPRINT-2 (POORDAD *et al.*, 2011), duplo-cego e randomizado que comparou a terapia tríplice com BOC e a terapia padrão no tratamento de pacientes *naïve* não fez menção à ocorrência de EAs cutâneos. Já o estudo RESPOND-2 (BACON *et al.*, 2011), com metodologia semelhante, mas que incluiu pacientes experimentados, reportou a ocorrência de *rash* e xerose cutânea mais frequente nos grupos que receberam BOC em relação ao controle. Entretanto, não especificou a real incidência desses eventos isoladamente e não houve interrupção do tratamento em razão desses EAs.

Nos três estudos citados, houve notificação de *rash* em 14 a 22% e xerose cutânea em 18 a 22% dos pacientes.

Recentemente, Samain e colaboradores (SAMAIN *et al.*, 2014) publicaram um relato de caso de síndrome DRESS associado ao BOC. Trata-se de paciente feminina, 56 anos, africana, com hepatopatia avançada e coinfectada pelo HIV. Após oito semanas de tratamento triplo, paciente desenvolveu exantema maculopapular generalizado acompanhado de febre, edema facial, linfadenomegalia e acentuada eosinofilia. Houve elevação da gamaglutamil transpeptidase (GGT). A biópsia de pele revelou focos de espongiose, queratinócitos necróticos e alteração vacuolar da camada basal. O infiltrado inflamatório perivascular era composto de linfócitos, eosinófilos e neutrófilos.

Segundo a metanálise de Park e colaboradores (PARK, JIANG E LAWSON, 2014), o esquema triplo com BOC aumentou as taxas de interrupção do tratamento tanto de pacientes *naïve* (RR= 1,74; 95% CI:1,15-2,64) quanto experimentados (RR=3,94; 95% CI:1,82-8,49). De forma semelhante, houve maior incidência de *rash* com o BOC em relação ao tratamento duplo tanto em pacientes *naïve* (RR=1,22; 95% CI 1,03-1,44) quanto experimentados

(RR=3,05; 95% CI: 1,74-5,36). Entretanto, não houve diferença significativa na incidência de prurido entre o esquema triplo com BOC e a terapia dupla.

Para finalizar, reportaremos a comparação de EAs com o emprego das drogas BOC ou TVR realizada por Cooper e colaboradores (Cooper *et al.*, 2013). Trata-se de uma metanálise que incluiu dez estudos clínicos que utilizaram BOC (n=4) e TVR (n=6). Evidências confirmaram menores taxas de prurido com BOC comparado ao TVR tanto em pacientes *naíve* (RR=0,67; 95% CI 0,53-0,85) quanto experimentados (RR= 0,58; 95% CI 0,37-0,92). O *rash* foi menos associado ao BOC, comparado ao TVR, somente nos pacientes *naíve* (RR=0,70 95% CI 0,54-0,92), enquanto nos experimentados não se observou diferença entre os grupos.

## 5- METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional e prospectivo realizado entre abril de 2013 a dezembro de 2014 cujo objetivo principal foi descrever a ocorrência de alterações dermatológicas em pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 submetidos ao tratamento com PegIFN alfa-2a associado à RBV e um inibidor de protease de primeira onda TVR ou BOC.

O tratamento seguiu, em linhas gerais, as recomendações do PCDT do Ministério da Saúde, datado de maio de 2013 (disponível em [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) em 28 de julho de 2014 (CAAE – 31313414.0.0000.5149) (Anexo A).

### 5.1 Critérios de inclusão

Pacientes adultos entre 18 a 75 anos, ambos sexos, com diagnóstico confirmado de hepatite C crônica monoinfectados pelo HCV genótipo 1, *naíves* ou experimentados (tratamento prévio com PegIFN e RBV com resposta parcial, nula ou recidiva) com indicação de tratamento ou retratamento com esquema tríplice constituído por PegIFN, RBV e um inibidor de protease do HCV de primeira onda - TVR ou BOC, de acordo com critérios previamente definidos, que aceitaram participar da pesquisa após esclarecimentos de seus objetivos e métodos e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, Anexo B). Pacientes experimentados foram incluídos após suspensão do tratamento prévio por período igual ou superior a seis meses.

## **5.2 Critérios de exclusão**

Pacientes portadores de HCV genótipo não-1, coinfectados com os vírus da hepatite B (HBV) ou da imunodeficiência humana (HIV).

## **5.3 Locais de realização da pesquisa**

Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (AHEV/IAG/HC/UFMG) – Centro de Referência em Hepatites Virais do Estado de Minas Gerais e Ambulatório Osvaldo Costa (Anexo Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG).

## **5.4 Avaliação dermatológica**

A avaliação dermatológica inicial pré-tratamento consistiu em exame clínico especializado detalhado compreendido por anamnese, exame da pele e cavidade oral. Foram investigados antecedentes pessoais e familiares de doenças dermatológicas, atopia e antecedente prévio de alergia, asma, rinite, bronquite e outras alergias incluindo a medicamentos. Também foi cuidadosamente investigado o uso prescrito e não prescrito de medicamentos, chás e outras substâncias lícitas e ilícitas. As interações medicamentosas foram analisadas pela farmacêutica do serviço (YAN) e equipe médica para que não houvesse incompatibilidade de medicações de uso concomitante com as do esquema triplo. Em caso de identificação de interação, a medicação era suspensa e/ou substituída por outra de classe diferente, a depender de cada caso.

As informações foram anotadas em protocolo específico em continuidade a protocolo previamente estabelecido para estudo de dermatopatias associadas ao tratamento da hepatite C crônica sugerido por Péret em 2006 (Anexo C), visando realizar análises comparativas.

Nas fichas dermatológicas individuais as alterações dermatológicas foram assinaladas com X e, no item observações, foram registrados os locais de acometimento. No item “outros” foram registradas outras alterações cutâneo-mucosas eventualmente observadas.

Os pacientes com alterações cutâneas passíveis de tratamento foram devidamente orientados sobre tratamento indicado. Além disso, na primeira avaliação, os participantes foram orientados sobre os cuidados necessários de hidratação da pele e fotoproteção, além de

cuidados com banho, calor e roupas adequadas, necessários durante o tratamento da hepatite C crônica.

As avaliações subsequentes seguiram o cronograma de retorno previsto no protocolo ou a necessidade individualizada. Nessas consultas foram realizadas avaliações de pele, cabelos, unhas e mucosa oral e as alterações foram anotadas em protocolo. (Anexo D). Também foram analisados eventuais sintomas e alterações cutâneas associados à aplicação de PegIFN, como prurido, eritema, placa eritematosa e equimoses, eflúvio telógeno, xerose cutânea e xerostomia. O aparecimento de *rash* cutâneo foi monitorado em todas as consultas protocolares e extras. Medicamentos concomitantes e mudanças de posologia também foram registrados.

As consultas protocolares foram numeradas de acordo com a semana de tratamento. Para a finalidade dessa pesquisa foram agrupadas em: a) 1-4 semanas; b) 5-8 semanas; e c) 9 ou mais semanas. A frequência e a gravidade do *rash* foram avaliadas em todas as visitas. Contabilizou-se a frequência da suspensão de tratamentos e o percentual de suspensão em razão do *rash*.

Pacientes com alterações dermatológicas mais graves foram avaliados com maior frequência e de acordo com a demanda assistencial. O tempo de duração das lesões encontradas também foi devidamente monitorado. Biópsias de pele ou outros procedimentos foram realizados, quando necessários, por indicação clínica e não para a finalidade da pesquisa.

### **5.5 Avaliações laboratoriais**

Os exames hematológicos e bioquímicos foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais ou, a critério dos pacientes, em laboratórios da rede privada. Não foram solicitados exames laboratoriais específicos para a pesquisa.

As biópsias de pele, quando clinicamente indicadas (e não para a finalidade da pesquisa), foram realizadas no Anexo de Dermatologia Professor Oswaldo Costa do Hospital das Clínicas da UFMG. Após anestesia infiltrativa local, os fragmentos de pele foram removidos com a utilização de *punch* 4 ou 5 mm. O material foi processado e analisado pela equipe do laboratório de patologia do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

## 5.6 Definição das variáveis pesquisadas

### 5.6.1 *Rash*

Evento primário de interesse nesse estudo. Foi diagnosticado pelo surgimento de exantema maculopapular ou dermatite eczematosa localizada ou generalizada, acompanhada ou não de prurido e xerose, podendo ocorrer em qualquer momento do tratamento com a terapia tríplice, sendo mais frequente nas primeiras quatro semanas de tratamento com TVR (HÉZODE *et al.*, 2009; MCHUTCHISON *et al.*, 2009; MCHUTCHISON *et al.*, 2010; FDA, 2011; INCIVO, 2011; JACOBSON *et al.*, 2011). A gravidade foi classificada conforme previamente descrita (Tabela 6) (MCHUTCHISON *et al.*, 2009; ZEUZEM *et al.*, 2011).

Para categorizar a gravidade do *rash* na suspeita de DRESS aplicou-se o escore do RegisCAR-Group (Tabela 8) (ROUJEAU *et al.*, 2009).

Tabela 8 – Critérios diagnósticos de reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos – DRESS - de acordo com o RegiSCAR-Group

Manifestações	NÃO	SIM	NÃO SEI
• Febre (> ou = 38.5°C)	-1	0	-1
• Linfadenomegalia > 2 sitios, > 1 cm	0	1	0
• Linfócitos atípicos	0	1	0
<b>Eosinofilia</b>			
• 700-1499 ou 10-19,9%	0	1	0
• >ou =1500 ou >20%	0	2	0
<b>Rash cutâneo</b>			
• Extensão >50%	0	1	0
• Pelo menos 2 dos seguintes: edema, infiltração, purpura e “scaling”	-1	1	0
• Biópsia sugerindo DRESS	-1	0	1
<b>Envolvimento de órgãos internos</b>			
• 1 órgão	0	1	0
• 2 ou mais órgãos	0	2	0
• Resolução superior há 15 dias	-1	0	-1
• Pelo menos 3 investigações biológicas negativas para excluir diagnósticos alternativos	0	1	0

#### **SOMA DO ESCORE**

Score final: < 2: caso negativo, 2-3: caso possível, 4-5: caso provável, > 5: caso definitivo.

Fonte: Roujeau *et al.*, 2009

### **5.6.2 Líquen plano cutâneo e líquen plano oral**

O LP cutâneo foi caracterizado pelo aparecimento de pápulas poligonais simétricas, agrupadas, eritematosas a violáceas e achatadas, distribuídas preferencialmente em áreas flexurais dos braços e pernas. Já o LP da mucosa oral foi diagnosticado como lesões de padrão reticulado e esbranquiçado típicos e, nas formas mais graves, como lesões erosivas e ulcerativas (WOLFF *et al.*, 2011).

### **5.6.3 Porfíria cutânea tarda**

Caracteristicamente, a porfíria cutânea tarda apresenta-se como reação de fotossensibilidade de grau moderado a grave evidenciada por bolhas, erosões e crostas em áreas fotoexpostas,

principalmente dorso de mãos. Outras alterações que corroboram o diagnóstico incluem milia, cicatrizes, hiperpigmentação da pele e hipertricose facial. No caso de suspeita diagnóstica, a doença é confirmada pela pesquisa positiva de uroporfirinas na urina (Wolff *et al.*, 2011).

#### **5.6.4 Crioglobulinemia mista**

Além da presença das crioglobulinas positivas (IgM ou IgG) no sangue, o diagnóstico baseou-se na presença de vasculite leucocitoclástica no exame anatomopatológico de lesões de pele (WOLFF *et al.*, 2011).

#### **5.6.5 Xerostomia**

O diagnóstico baseou-se na queixa espontânea de secura da mucosa oral ou na resposta afirmativa à seguinte pergunta: “você apresenta boca seca? ”

#### **5.6.6 Psoríase**

A psoríase foi diagnosticada pela presença, no exame da pele, dos sinais característicos da doença que incluem pápulas e/ou placas eritêmato-escamosas de bordas bem delimitadas, com acometimento preferencial dos cotovelos, joelhos, mãos, pés, unhas e couro cabeludo. O sinal de Auspitz (orvalho sangrento) positivo corroborou o diagnóstico (WOLFF *et al.*, 2011).

#### **5.6.7 Vitiligo**

O diagnóstico clínico caracteriza-se pela presença de manchas hipocrômicas e/ou acrômicas, de limites nítidos e geralmente simétricos, de distribuição localizada, acral ou periorifical; segmentar ou disseminada. Foram excluídas lesões como nevo acrômico, hipocromias após contato com substâncias, como hidroquinona e borracha, entre outros diagnósticos diferenciais. (SAMPAIO E RIVITTI, 2008; WOLFF *et al.*, 2011).

#### **5.6.8 Dermatite seborreica**

Caracteriza-se por lesões eritêmato-escamosas que acometem áreas como o couro cabeludo, face, sulco nasogeniano, glabella, supercílios, região retroauricular, conduto auditivo externo e tórax anterior. O curso crônico apresenta períodos de acalmia e recidiva. O diagnóstico dessa dermatite foi eminentemente clínico (SAMPAIO E RIVITTI, 2008).

### **5.6.9 Xerose cutânea**

Presença de pele seca, áspera ao toque, com descamação fina, mais evidente nas pernas.

### **5.6.10 Ictiose**

Presença de descamação e ressecamento cutâneo mais proeminente e evidente na face extensora das pernas, lembrando aspecto de “escama de peixe”.

### **5.6.11 Prurigo**

Erupções caracterizadas por pápulas eritematosas encimadas por vesícula ou crostícula podendo formar placas liqueinificadas. O quadro é extremamente pruriginoso, o que explica a ocorrência frequente de escoriações. O diagnóstico é eminentemente clínico (SAMPAIO E RIVITTI, 2008).

### **5.6.12 Prurido**

Essa variável foi considerada presente quando a resposta dos pacientes foi sim a pergunta “você sente coceira”? ou em relato espontâneo.

### **5.6.13 Eflúvio telógeno**

Considerou-se o diagnóstico de eflúvio telógeno na vigência de resposta afirmativa à pergunta: “você apresenta queda aumentada de cabelo? ou no caso de queixa espontânea do paciente. Esse parâmetro foi utilizado por Péret *et al* (2006), razão pela qual optou-se por mante-lo com a finalidade de permitir comparações entre os estudos.

## **5.7 Análise estatística**

Variáveis qualitativas ou categóricas foram descritas pelas frequências absolutas e porcentagens, gráfico de setores e de colunas. Variáveis quantitativas com distribuição normal (gaussiana) foram descritas como média  $\pm$  desvio-padrão (DP), e variáveis com distribuição não gaussiana foram descritas através da mediana (Q1; Q3). Utilizou-se o teste de Shapiro Wilk para definir a distribuição das variáveis analisadas.

As comparações entre as variáveis categóricas ordinais ao longo do tempo de acompanhamento (1 a 4 semanas, 5 a 8 semanas e 9 ou mais semanas) foram realizadas

através do teste de Jonckheere-Terpstra. Para comparações de variáveis categóricas nominais ao longo do tempo utilizou-se o teste Cochran's Q.

Para comparações de variáveis categóricas entre pacientes com e sem *rash* foram utilizados os testes Qui-quadrado de Pearson assintótico (quando 20% do valor esperado entre 1 e 5) e exato (quando mais que 20% do valor esperado entre 1 e 5).

O risco relativo (RR) e o intervalo de confiança para a ocorrência de *rash* com a terapia tripla (PegIFN, RBV e TVR ou BOC) foram comparados aos da dupla (PegIFN e RBV), previamente descritos (PÉRET, 2006).

Considerou-se o nível de significância maior ou igual a 0,05. A análise estatística foi realizada no SPSS versão 20.0 e StatXact versão 9.0.

## **6- RESULTADOS**

### **6.1 Características da amostra**

No período entre abril de 2013 a dezembro de 2014, 39 pacientes com hepatite C crônica foram tratados com terapia tripla que incluiu PegIFN, RBV e um inibidor de protease de primeira onda TVR ou BOC. Vinte e nove pacientes (74,4%) foram tratados com esquema de TVR, enquanto 10 pacientes (25,6%) o foram com BOC.

Vinte e quatro pacientes (61,5%) eram masculinos. A mediana de idade dos pacientes foi 57 anos (51,0-62,0). O tempo médio declarado de infecção pelo HCV foi de 30 anos (DP de 6,7 anos). A transmissão parenteral, através de transfusões, foi o modo de infecção relatado por 12 pacientes (30,8%), seguido pelo uso de drogas injetáveis (25,6%). Para sete pacientes (17,9%), não foi possível estabelecer o modo de infecção.

As principais características demográficas e clínicas dos pacientes e virológicas do HCV estão descritas na Tabela 9. As frequências de comorbidades e de uso de medicamentos concomitantes estão apresentadas na Tabela 10.

Tabela 9- Características demográficas, clínicas e virológicas de 39 pacientes com hepatite C crônica tratados com esquema tríptico de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda (telaprevir ou boceprevir) no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Variáveis	n (%)
Idade em anos (mediana - Q1-Q3)	57 (51,0 - 62,0)
Gênero	
• Feminino	15 (38,5)
• Masculino	24 (61,5)
Tempo de infecção pelo HCV em anos (média±DP)	30,3±6,7
Histórico de tratamento da hepatite C	
• <i>Naïves</i>	17 (43,6)
• Experimentados	22 (56,4)
Modo de infecção pelo HCV	
• Transusão de sangue	12 (30,8)
• Drogas endovenosas	10 (25,6)
• Injeção em farmácia	5 (12,8)
• Tatuagem	1 (2,6)
• Cirurgia de grande porte	1 (2,6)
• Cirurgia	2 (5,1)
• Relações desprotegidas	1 (2,6)
• Ignorado	7 (17,9)
Estágio de fibrose (Metavir)	
• F0	2 (5,1)
• F2	7 (17,9)
• F3-4	30 (76,9)
Genótipo do HCV	
• 1a	15 (38,5)
• 1b	23 (59,0)
• 1a+1b	1 (2,6)
Tratamento com inibidor de protease	
• Telaprevir	29 (74,4)
• Boceprevir	10 (25,6)

Tabela 10- Frequências de comorbidades e de uso de medicamentos concomitantes relatadas por 39 pacientes com hepatite C crônica tratados com esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Eventos	N (%)
<b>Comorbidades</b>	
• Hipertensão arterial	20(51)
• Depressão	7(18)
• Diabete melito	5(13)
• Hipotiroidismo	4(10)
• Osteoporose/osteopenia	3(8)
• Refluxo gastroesofágico	1(3)
<b>Medicamentos concomitantes</b>	
• Losartana	8(21)
• Enalapril	7(18)
• Atenolol	6(15)
• Hidroclorotiazida	6(15)
• Propranolol	4(10)
• Levotiroxina	4(10)
• Cálcio + vitamina D	3(8)
• Omeprazol	3(8)
• Metformina	3(8)
• Fluoxetina	2(5)
• Sertralina	2(5)
• Cloridrato de trazodona	2(5)
• Venlafaxina	1 (3)
• Escitalopram	1 (3)
• Clortalidona	1 (3)
• Espirilactona	1 (3)
• Insulina NPH	1 (3)
• Glicazida	1 (3)
• Pantoprazol	1 (3)
• Esteva gel	1 (3)
• Travatan colírio	1 (3)

A hipertensão arterial foi a comorbidade mais frequente (n=20; 51%). Os medicamentos mais utilizados foram losartana (21%), enalapril (18%), atenolol (15%) e hidroclorotiazida (15%). Dez (25,6%) pacientes faziam uso de três ou mais medicamentos, enquanto nove (23,1%) utilizavam dois medicamentos e nove (23,1%) apenas um.

## 6.2 Avaliação dermatológica inicial

As principais alterações observadas na avaliação dermatológica inicial pré-tratamento da hepatite C crônica foram xerose (61,5%), xerostomia (20,5%), prurido (12,8%), dermatite seborreica (12,8%) e ictiose (12,8%) (Figura 1).

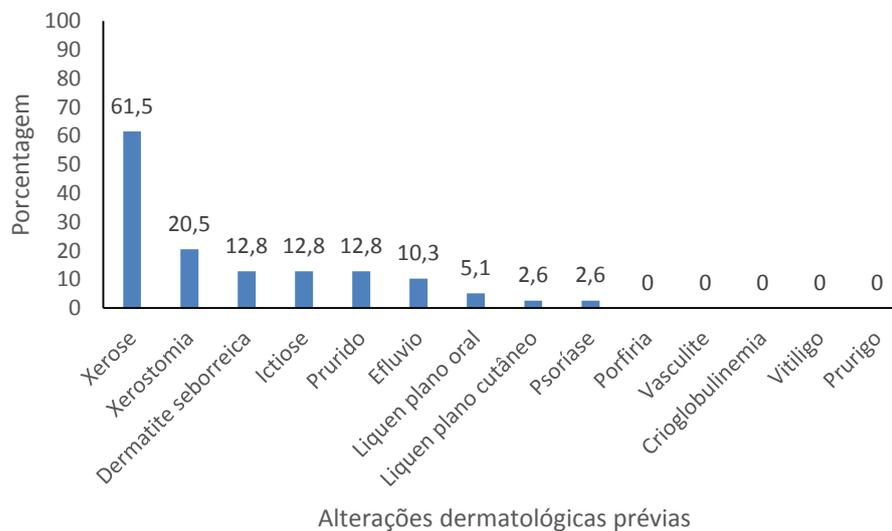


Figura 1- Distribuição percentual das alterações dermatológicas observadas na avaliação inicial pré-tratamento de pacientes com hepatite C crônica (n=39)

Histórico de atopia pessoal foi relatado por nove pacientes (23,1%) e familiar por 11 (28,2%). Cinco pacientes (12,8%) apresentavam alergia a medicamentos, como penicilina (n=2), sulfa (n=2) e dipirona (n=1). Um paciente relatou histórico familiar de vitiligo e dois de câncer de pele não melanoma.

### 6.3 Alterações dermatológicas durante o tratamento

#### 6.3.1 Rash

A incidência global de *rash* associado ao tratamento da hepatite C crônica foi 61.5% (n=24), sendo 23 casos atribuídos ao TVR e um caso ao BOC. A distribuição da ocorrência de *rash* nas semanas de tratamento está detalhada na Tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição da ocorrência de *rash* associado ao tratamento da hepatite C crônica com esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Semanas de tratamento	Ocorrência de <i>rash</i> (n=24)
• 1 a 4 (n=39)	18 (46,2)
• 5 a 8 (n=38)	10 (25,6)
• 9 ou + (n=36)	13 (33,3)

A distribuição da frequência do grau de *rash* observado nos períodos analisados está descrita na Tabela 12. A duração mediana do *rash* foi de 4,0 semanas (2,0; 6,8). Nos casos mais graves o *rash* se prolongou por mais tempo, com duração máxima de 10 semanas.

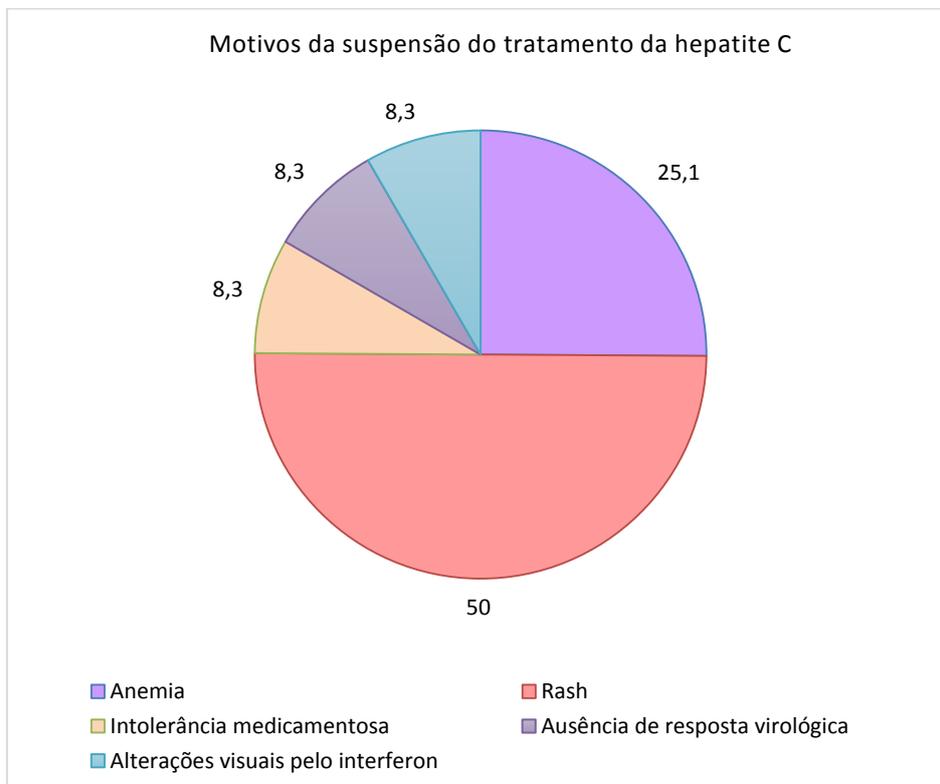
Tabela 12 - Distribuição da frequência do grau de *rash* observado nos períodos de tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de drogas interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Grau do <i>rash</i> *	Semanas de tratamento		
	1 a 4	5 a 8	9 ou +
n (%)			
1	13 (72,2)	6 (60,0)	2 (15,3)
2	5 (27,8)	4 (40,0)	4 (30,8)
3	0	0	6 (46,2)
4	0	0	1 (7,7)

\*categorizado conforme (CACOUB *et al.*, 2012)

Doze (30,8%) pacientes tiveram o esquema terapêutico modificado em razão da ocorrência de eventos adversos. Em três (7,7%) optou-se pela suspensão somente do inibidor de protease, enquanto a interrupção de todas as drogas foi necessária em nove (23,1%) pacientes. O tempo médio no qual o tratamento foi suspenso foi de  $9,3 \pm 2,6$  semanas.

As principais razões para a suspensão do tratamento foram *rash* e anemia. De 12 pacientes, seis (50%) interromperam o tratamento devido ao *rash* e três (25,1%) por anemia (Figura 2).



### 6.3.2 Alterações dermatológicas no sítio de aplicação do interferon peguilado

O PegIFN foi aplicado por via subcutânea predominantemente no abdome. As seguintes alterações cutâneas foram observadas nos sítios de aplicação: prurido, eritema, placa eritematosa e equimose (Tabela 13).

Tabela 13 - Alterações dermatológicas no sítio de aplicação do interferon peguilado no decorrer do tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Lesões no sítio de aplicação do PegIFN	Semanas de tratamento			p
	1 a 4	5 a 8	9 ou +	
Prurido	8 (24,2)	7 (25,9)	9 (28,1)	0,558
Eritema	19 (59,4)	15 (55,6)	20 (62,5)	0,558
Placa eritematosa	15 (48,4)	11 (42,3)	16 (50,0)	0,497
Equimose	3 (9,1)	3 (10,7)	2 (6,3)	0,368
Outros	1 (3,0)	3 (10,7)	2 (6,3)	0,368

\*Teste de Cochran's

### 6.3.3 Alterações dermatológicas gerais e comparação entre os períodos de acompanhamento

As frequências das alterações dermatológicas no período pré-tratamento foram comparadas às dos períodos de tratamento (Tabela 14 e Figura 3). Não houve diferença significativa na ocorrência dos sinais dermatológicos pesquisados (prurido, xerose, eflúvio, xerostomia e *rash*) ao longo dos quatro períodos de acompanhamento. O valor de p para cada uma destas variáveis encontra-se na Tabela 14.

Tabela 14 - Frequência das lesões dermatológicas observadas nos períodos pré- e durante o tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplex de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Lesões dermatológicas	Pré-tratamento n (%)	Semanas de tratamento			p
		1 a 4 n (%)	5 a 8 n (%)	9 ou + n (%)	
Prurido	5 (12,8)	17 (53,1)	17 (60,7)	21 (65,6)	0,205
Xerose	24 (61,5)	20 (62,5)	20 (71,4)	27 (84,4)	0,368
Eflúvio	4 (10,3)	7 (21,2)	9 (33,3)	15 (44,1)	0,687
Xerostomia	8 (20,5)	16 (55,2)	14 (58,3)	19 (63,3)	0,846
<i>Rash</i>	0 (0,0)	18 (46,2)	10 (25,6)	13 (33,3)	0,066

\*Teste de Cochran's

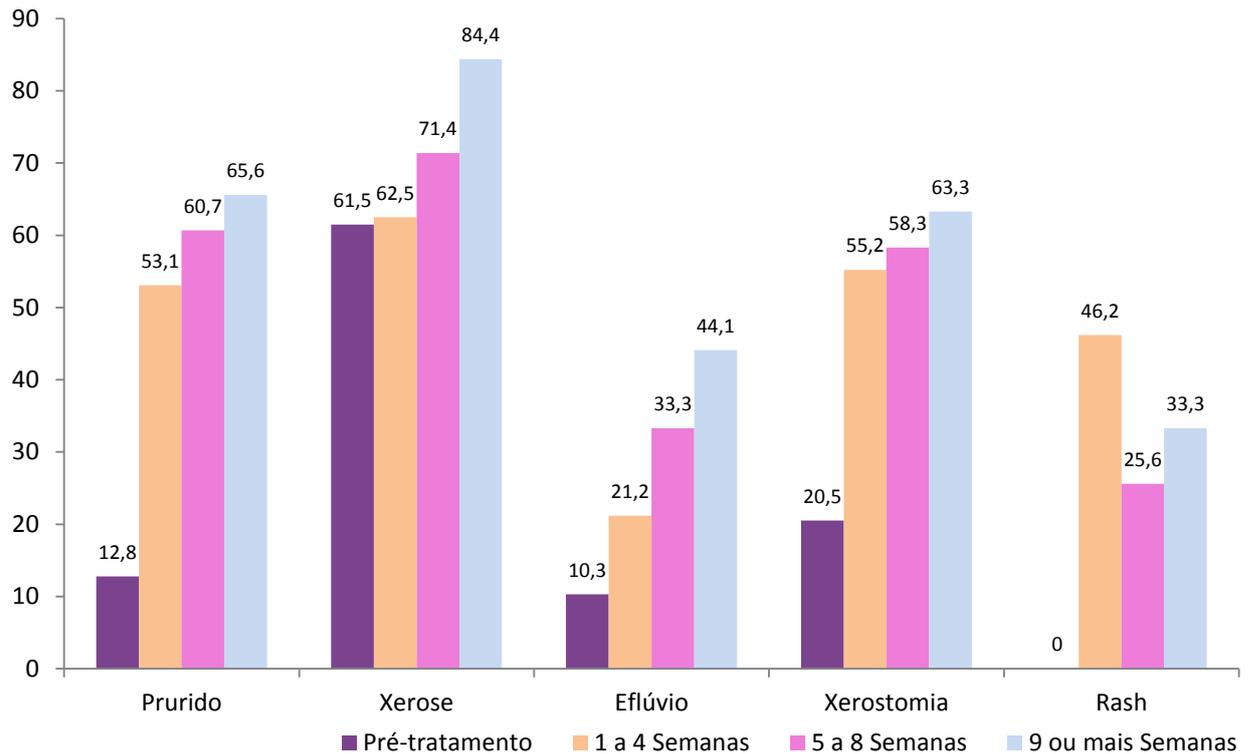


Figura 3 - Frequência das variáveis dermatológicas observadas nos períodos pré-tratamento e durante o tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir

#### 6.4 Medicamentos utilizados para o tratamento do rash e das alterações dermatológicas

O tratamento do *rash* foi realizado com corticoterapia tópica, anti-histamínicos orais e/ou corticoide oral, na dependência da intensidade e gravidade das lesões. Esses mesmos medicamentos foram utilizados para tratamento de outras alterações dermatológicas, conforme indicação médica (Tabela 15). Não houve diferença significativa no uso dos medicamentos para lesões dermatológicas entre os períodos. Assim, 25/39 (64,1%) fizeram uso de corticoide tópico ou anti-histamínico via oral para alívio de sintomas, enquanto 17/39 (43,6%) necessitaram uso de corticoide oral em algum período do tratamento. Contudo, ao se considerar somente a indicação dessas drogas para pacientes com *rash* (n=24), 95,8% dos pacientes requereram uso de corticoides tópicos e /ou anti-histamínicos, enquanto 70,8% fizeram uso de corticoide oral.

O uso de medicamentos para tratamento das lesões dermatológicas (corticoide oral, tópico e anti-histamínico) não variou significativamente ao longo dos três períodos de acompanhamento, sendo neste caso os valores de  $p > 0.05$ . Tomando como base apenas os 24

pacientes que apresentaram *rash*, também não houve diferença significativa entre os medicamentos utilizados durante os três períodos de acompanhamento ( $p>0.05$ ).

Tabela 15 – Distribuição da frequência do uso de medicamentos para o tratamento das lesões dermatológicas nos distintos períodos de tratamento da hepatite C com esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Tipo de tratamento n (%)	Semanas de tratamento			Total	P*
	1 a 4	5 a 8	9 ou mais		
<b>Todos os pacientes (n=39)</b>					
• Corticoide oral	10 (25,6)	07 (18,4)	12 (33,3)	17 (43,6)	0,232
• Corticoide tópico	13 (33,3)	11 (28,9)	14 (38,9)	25 (64,1)	0,705
• Anti-histamínico	13 (33,3)	11 (28,9)	14 (38,9)	25 (64,1)	0,861
<b>Pacientes com <i>rash</i> (n=24)</b>					
• Corticoide oral	10 (41,7)	07 (29,2)	12 (50,0)	17 (70,8)	0,232
• Corticoide tópico	13 (54,2)	10 (41,7)	13 (54,2)	23 (95,8)	0,607
• Anti-histamínico	15 (62,5)	13 (54,2)	15 (62,5)	23 (95,8)	0,801

\* Teste de Cochran's

### 6.5. Uso de medicação concomitante durante o tratamento da hepatite C crônica

Não houve variação significativa em relação ao uso de medicamentos concomitantes (nenhum, um, dois ou três ou mais) durante o tratamento da hepatite C crônica nos quatro períodos de acompanhamento (Tabela 16). Também não houve associação entre a presença de *rash* e o uso de medicamentos concomitantes (Tabela 17).

Tabela 16 - Uso de medicamentos concomitantes no período pré- e durante o tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Medicamentos concomitantes	Pré-tratamento	Semanas de tratamento			P*
		1 a 4	5 a 8	9 ou +	
• Nenhum	11 (28,2)	10 (25,6)	10 (27,0)	7 (20,0)	0,637
• Um	9 (23,1)	9 (23,1)	7 (18,9)	12 (34,3)	
• Dois	9 (23,1)	9 (23,1)	11 (29,7)	4 (11,4)	
• Três ou mais	10(25,6)	11 (28,2)	9 (24,3)	12 (34,4)	

\*Teste de Jonckheere-Terpstra

Tabela 17 - Análise do uso de medicamentos concomitantes e o aparecimento de *rash* nos períodos pré- e durante o tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Medicamentos concomitantes	<i>Rash/semanas de tratamento</i>					
	1 a 4		5 a 8		9 ou +	
	sim	não	sim	não	sim	não
Nenhum	3 (16,7)	7 (33,3)	2 (20,0)	8 (29,6)	2 (15,4)	5 (22,7)
Um	3 (16,7)	6 (28,6)	2 (20,0)	5 (18,5)	4 (30,8)	8 (36,4)
Dois	6 (33,3)	3 (14,3)	3 (30,0)	8 (29,6)	1 (7,7)	3 (13,6)
Três ou mais	6 (33,3)	5 (23,8)	3 (30,0)	6 (22,2)	6 (46,2)	6 (27,3)
p*	0,343		0,957		0,739	

\*Teste de qui-quadrado de Pearson exato

### 6.6 Análise comparativa entre o uso dos inibidores de protease boceprevir e o telaprevir e a ocorrência de *rash*

Houve associação significativa entre o uso de TVR e o aparecimento de *rash* quando comparado ao BOC no período de 1 a 4 semanas (p-valor 0,011) e no somatório de todos os períodos de tratamento (p<0,0001) (Tabela 18).

Tabela 18 - Análise comparativa da ocorrência de *rash* durante o tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

<i>Rash</i> /semanas de tratamento	Telaprevir	Boceprevir	Valor-p
• 1 a 4	17 (58,6)	1 (10,0)	0,011 <sup>2</sup>
• 5 a 8	9 (31,0)	1 (11,1)	0,396 <sup>2</sup>
• 9 ou +	12 (42,9)	1 (12,5)	0,213 <sup>2</sup>
• Total	23 (79,3)	1 (10,0)	<0,0001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Teste qui-quadrado de Pearson assintótico; <sup>2</sup>Teste qui-quadrado de Pearson exato.

### 6.7. Análise comparativa entre os períodos de tratamento e a ocorrência e gravidade de *rash*

A Tabela 19 demonstra as diferenças entre o tempo de aparecimento e grau do *rash* nos períodos de tratamento analisados. Houve diferença significativa entre o aparecimento e grau de *rash* entre as semanas de tratamento. Observou-se menor incidência de *rash* leve (grau I) nas semanas nove a 12 onde se observou maior incidência de *rash* mais grave (graus III e IV). A associação entre o grau de *rash* e o tempo de tratamento só ocorreu com o uso de TVR. A análise comparativa entre a ocorrência de *rash* nas semanas de tratamento com TVR mostrou o seguinte resultado estatisticamente significativo: semanas uma a quatro *versus* cinco a oito: p=0,599; semanas 1 a quatro *versus* nove a 12: p=0,0001; e semanas cinco a oito *versus* nove a 12: p=0,0017.

Tabela 19 – Análise comparativa entre o grau do *rash* e o período de tratamento da hepatite C com o esquema tríplice de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período compreendido entre abril de 2013 a dezembro de 2014

Semanas de tratamento	Grau do <i>rash</i>				P*
	1	2	3	4	
1 a 4	13 (76,5)	4 (23,5)	0	0	0,0001
5 a 8	6 (66,7)	3 (33,3)	0	0	
9 a 12	1 (8,3)	4 (33,3)	6 (50,0)	1 (8,3)	

\*teste de Jonckheere-Terpstra

### **6.8 Análise comparativa global entre alterações dermatológicas associadas ao tratamento da hepatite C com esquema duplo de PegIFN e RBV (controle histórico) e esquema triplo**

Em estudo prévio realizado no HC/IAG, Péret e colaboradores (2006) analisaram a ocorrência de manifestações dermatológicas no pré-tratamento e durante o tratamento com o esquema duplo de PegIFN e RBV. A Tabela 20 mostra a frequência global comparativa dessas alterações no mesmo serviço.

Tabela 20- Análise comparativa global entre alterações dermatológicas associadas ao tratamento da hepatite C com esquema duplo de PegIFN e RBV (controle histórico) e esquema triplo de PegIFN e RBV e um inibidor de protease de primeira onda telaprevir ou boceprevir

Manifestações dermatológicas %	Péret <i>et al</i> , 2006 N=46		Teixeira <i>et al</i> , 2015 N=39	
	Pré-tratamento	Terapia dupla	Pré-tratamento	Terapia Tripla
Xerose	52,2	95,7	61,5	87,2
Xerostomia	9,3	79,1	20,5	70,3
Prurido	8,7	47,8	12,8	82,1
Eflúvio	4,5	65,9	10,3	48,7
<i>Rash</i>	0	34,7	0	61,5

O risco relativo (RR) para a ocorrência de *rash* na comparação entre pacientes tratados com o esquema tríplice (grupo 1) comparados àqueles tratados com esquema duplo (grupo 2) foi de 1,92 (IC 95%: 1,21-3,03). Ao se analisar somente pacientes que receberam TVR do grupo 1 (n=29), o RR para a ocorrência de *rash* desses pacientes comparados aos do grupo 2 foi de 2,28 (IC 95%: 1,47-3,53).

## 6.9 Casos clínicos

A seguir serão relatados três casos clínicos que ilustram a ocorrência de farmacodermia grave durante o tratamento com esquema tríplice de TVR. Esses pacientes foram incluídos nesse estudo.

### 6.9.1 Caso 1

Paciente sexo masculino, 62 anos, infectado pelo HCV genótipo 1 sem relato de doenças cutâneas prévias. Hipertenso, fazia uso contínuo de losartana e hidroclorotiazida. No exame dermatológico pré-tratamento não havia alterações cutâneas. Na quinta semana de terapia tríplice com TVR notou-se o aparecimento de *rash* grau 2 (Figuras 4, 5, 6 e 7), caracterizado pela presença de pápulas eritematosas confluentes em abdome e membros superiores e inferiores, sem acometimento do estado geral. Quatro semanas após, as lesões evoluíram para

*rash* grau 3 com presença de placas eritemato-edematosas extensas (Figura 8) acometendo acima de 50% da superfície corporal cutânea, lesões mais intensas em áreas fotoexpostas e presença de exulcerações (Figura 9). Não havia linfadenomegalias ou febre e o estado geral manteve-se preservado. Suspendeu-se o TVR conforme o protocolo do serviço e instituiu-se o tratamento oral com prednisona na dose de 40 mg/dia e hidroxizine 25 mg de 6/6h. Na reavaliação realizada 72h após o aparecimento das lesões, notou-se piora do quadro dermatológico, com aparecimento de placas eritemato-descamativas arredondadas em superfície palmar (Figura 10) e de exulcerações nos lábios (Figura 11) e e, por este motivo, o PegINF e a RBV foram suspensos. Apesar do estado geral estável, o paciente referia prurido intenso, desconforto e sensação de queimação nas lesões. Os exames laboratoriais não revelaram eosinofilia ou outras alterações. Optou-se por realizar biópsia de pele que mostrou epiderme com focos de espongiose e exocitose e queratinócitos apoptóticos isolados; na derme superior e média havia infiltrado inflamatório linfocitário perivascular e dilatação dos capilares (Figuras 12 e 13). A conduta foi observação rigorosa do paciente, mantendo-se a prednisona e o anti-histamínico e orientações gerais de hidratação e fotoproteção. A evolução foi satisfatória, gradual, com descamação fina e desaparecimento das lesões 10 semanas após o início do quadro.



Figura 4 - Placas eritematosas em abdome



Figura 5 - Pápulas eritematosas confluentes em coxa posterior esquerda



Figura 6 - Pápulas eritematosas confluentes em coxa E



Figura 7 - Pápulas eritematosas confluentes em membro superior esquerdo



Figura 8 - Eritema e descamação em MMSS e tronco. *Rash* grau 3



Figura 9 - *Rash* grau 3 de maior intensidade em áreas fotoexpostas



Figura 10 - Máculas eritematosas arredondadas em superfície palmar, exibindo colarete descamativo na periferia



Figura 11 - Exulcerações com formação de crostas no lábio inferior

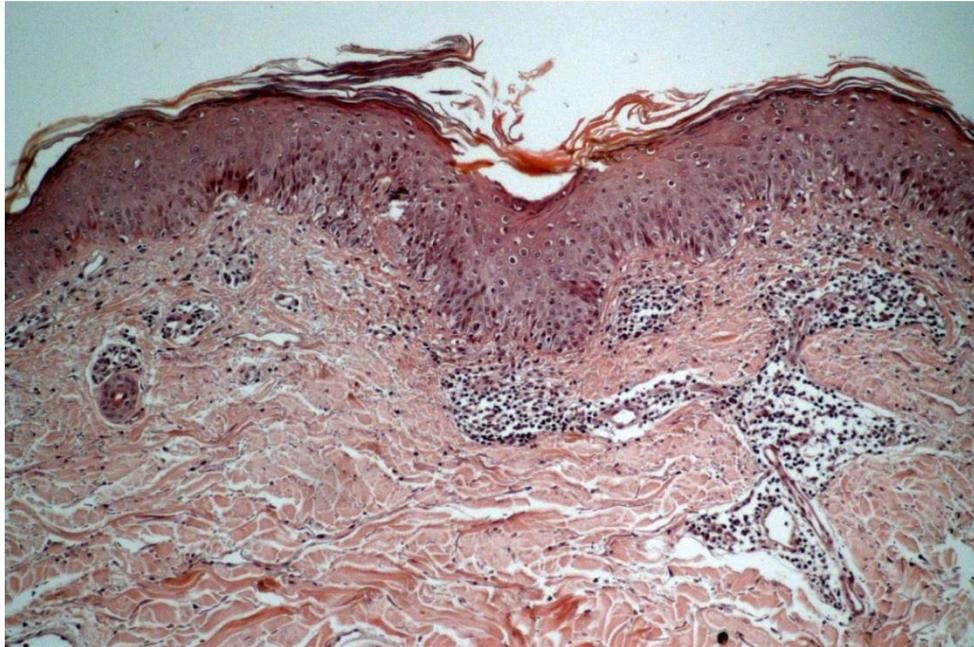


Figura 12 - Infiltrado inflamatório linfohistiocitário perivascular e os capilares estão dilatados na derme superior e média (HE,100x)

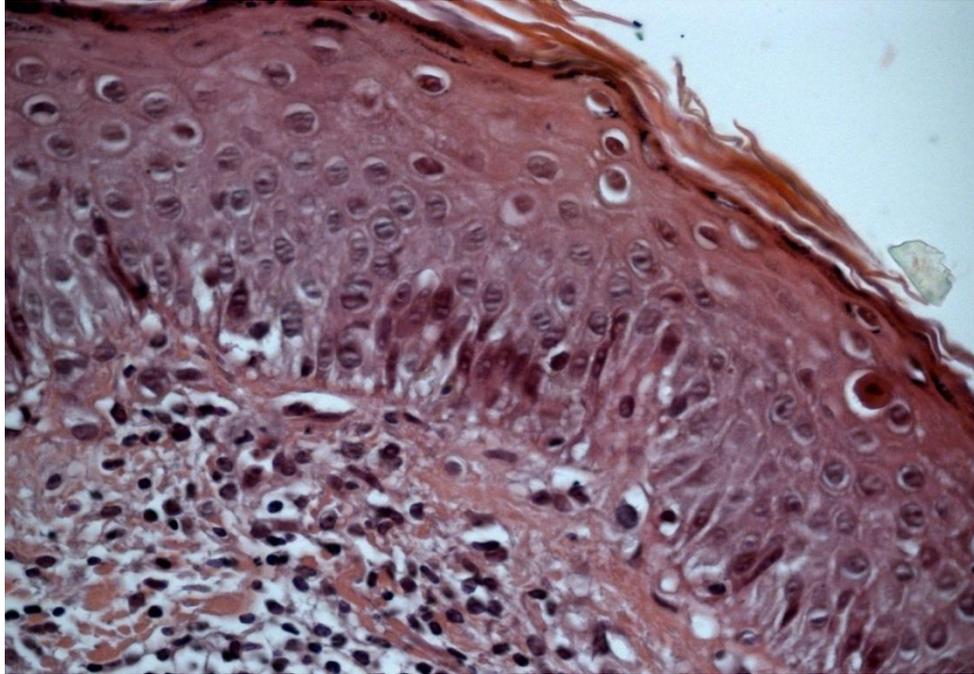


Figura 13 - Epiderme apresentando focos de espongiose, exocitose e queratinócitos apoptóticos isolados e detalhe do infiltrado inflamatório na derme papilar (HE,400x)

### 6.9.2 Caso 2

Paciente do sexo feminino, 31 anos, hepatite C crônica, genótipo 1 do HCV, em uso de levotiroxina oral e histórico de tratamento prévio PegIFN e RBV em 2009 sem intercorrências dermatológicas. Vinte e oito dias após o início do retratamento com esquema tríplice com PegIFN, RBV e TVR, surgiram placas eritemato-pruriginosas com padrão eczematoso em tronco (Figuras 14 e 15) classificadas como *rash* grau 2. Instituiu-se tratamento oral com anti-histamínico e corticosteroide tópico de baixa potência. Trinta dias após houve piora do quadro que evoluiu para *rash* difuso acometendo mais de 50% da superfície corpórea, o que levou à suspensão do TVR. Apesar da suspensão do TVR, paciente evoluiu com febre alta, edema facial, dor à deglutição, exulcerações em lábios e hepatomegalia dolorosa, tendo sido admitida em serviço de urgência com suspeita de síndrome de Stevens-Johnson. Foi iniciado tratamento com hidrocortisona endovenosa e anti-histamínicos com melhora lenta e gradual do quadro. Exames laboratoriais não revelaram alterações de função hepática ou eosinofilia. A biópsia de pele, realizada após estabilização do quadro e com lesões em fase involutiva, revelou epiderme normal e derme superior com presença de infiltrado linfo-histiocitário perivascular com raros plasmócitos de permeio (Figuras 16 e 17).



Figura 14- Placas eczematosas no tronco



Figura 15 - Pápulas eritematosas e placas eczematosas dorso

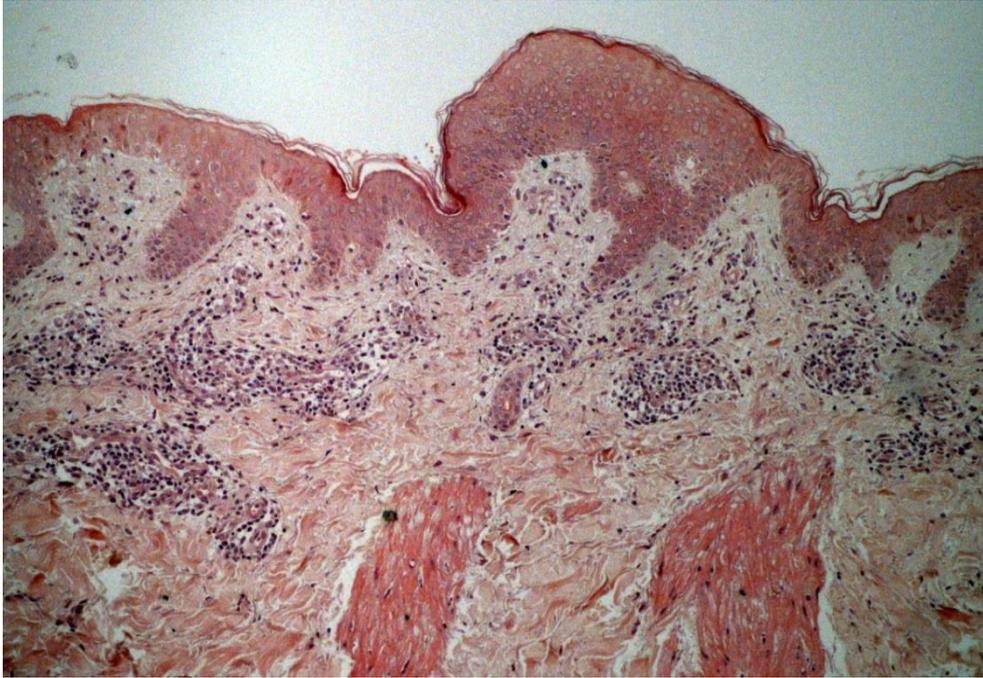


Figura 16 - Fragmento de pele apresentando a epiderme normal e derme superior há infiltrado inflamatório linfohistiocitário (HE, 100x)

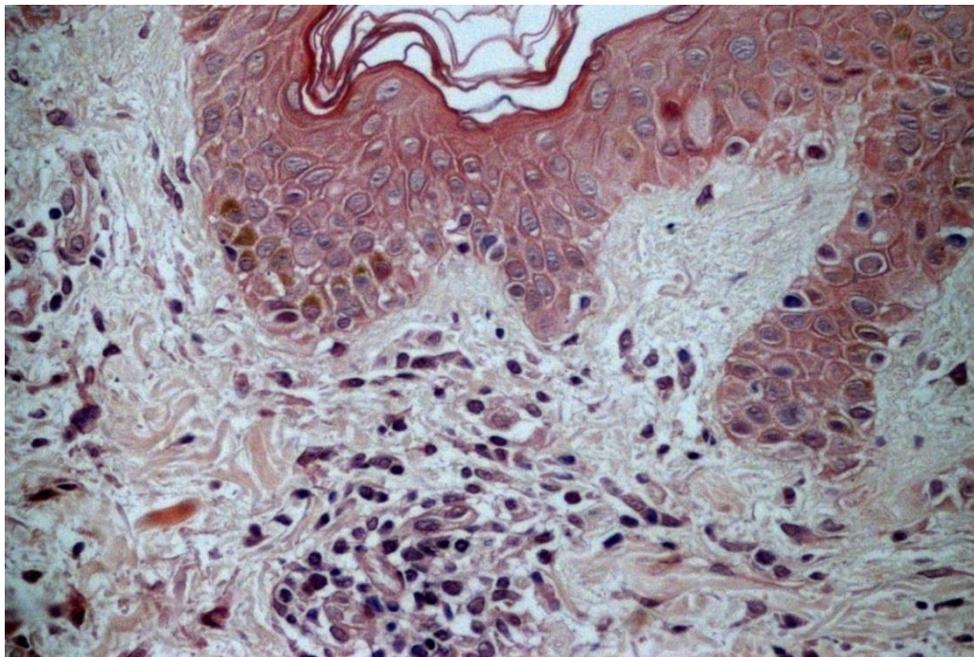


Figura 17 - Detalhes do infiltrado inflamatório perivascular com raros plasmócitos de permeio (HE, 400x)

### 6.9.3 Caso 3

Paciente do sexo masculino, 55 anos, infectado pelo genótipo 1 do HCV, experimentado por tratamento prévio realizado em 2009 com PegIFN e RBV sem intercorrências dermatológicas. Uma semana após iniciado o tratamento triplo com TVR surgiu *rash* grau 1 com prurido, tendo sido medicado com anti-histamínicos e corticosteroides tópicos levando à melhora do quadro com suspensão após regressão completa das lesões. Contudo, na nona semana de tratamento, após regressão total das lesões, surgiu quadro caracterizado por prurido e placas eritematosas em regiões de virilha, membros inferiores e tronco (Figuras 14 e 15) e, nesses locais, havia lesões eritemato-violáceas que desapareciam à vitropressão. O tratamento com anti-histamínicos e corticoide tópico foi reinstituído, contudo notou-se agravamento do quadro dermatológico com evolução das placas eritematosas que acometeram 60% a 70% da superfície corporal total, acompanhado de manifestações sistêmicas como fraqueza e mal-estar geral. Exame hematológico revelou eosinofilia relativa (17%), leucopenia, linfopenia e elevação das enzimas hepáticas (GGT basal 45mg/dL para 123 mg/Dl) e AST (45mg/dL para 77mg/dl/L). O quadro clínico configurou *rash* grau 3 com manifestações sistêmicas, incluindo eosinofilia. O tratamento da hepatite C foi prontamente suspenso e foi instituído tratamento oral com prednisona (40 mg/dia) e manutenção de hidroxizine (25 mg de 6/6h). Na reavaliação diária observou-se regressão lenta das lesões que desapareceram após dez semanas de seguimento ambulatorial. O exame anatomopatológico revelou epiderme ulcerada recoberta por escamocrosta e presença de acantose com espongiose e exocitose na periferia; a derme subjacente mostrava denso infiltrado inflamatório mononuclear com polimorfonucleares neutrófilos e grande número de eosinófilos de permeio (Figuras 16 e 17).

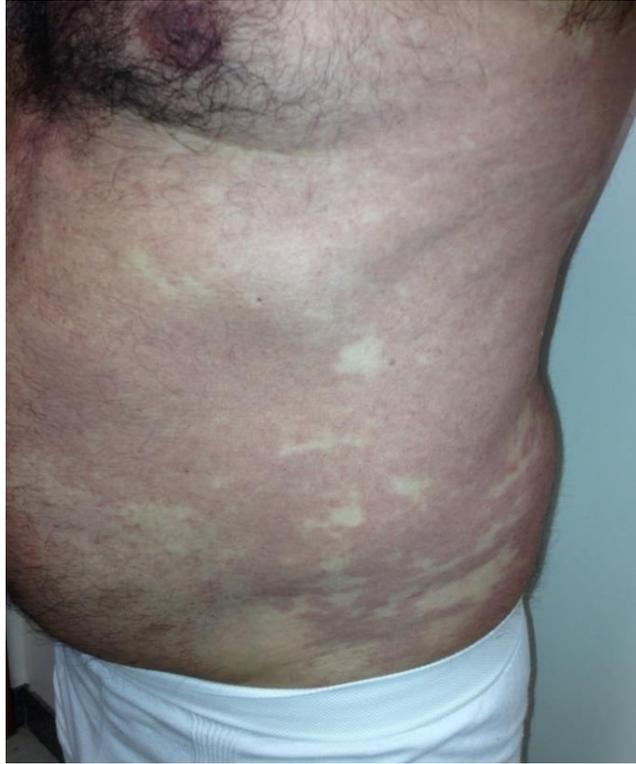


Figura 14 - Placas eritêmato-violáceas em tronco



Figura 15 - *Rash* grau 3

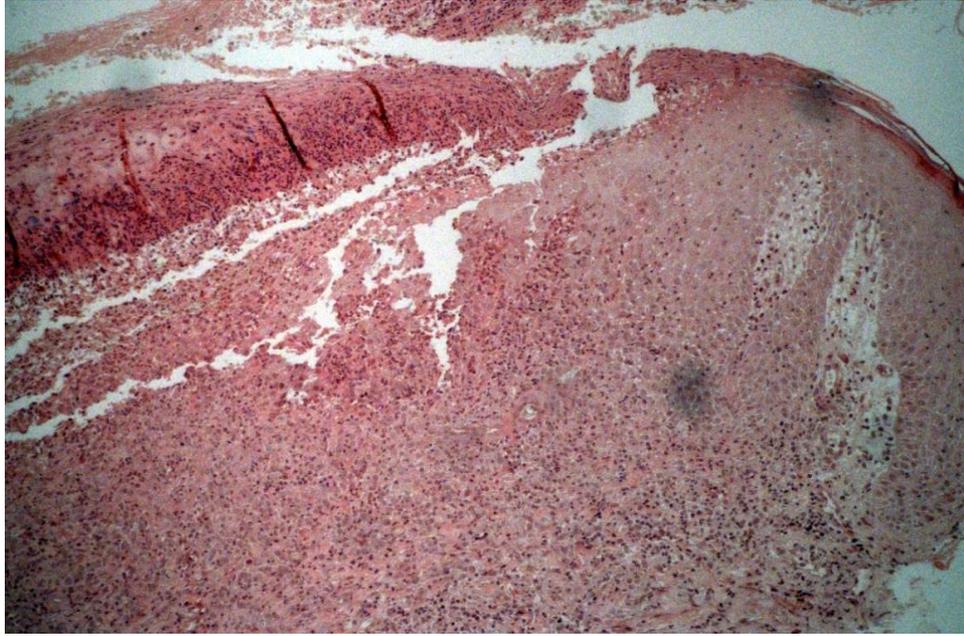


Figura 16 - Epiderme ulcerada recoberta por escamocrosta e presença de acantose com espongiose e exocitose na periferia (HE,100x)

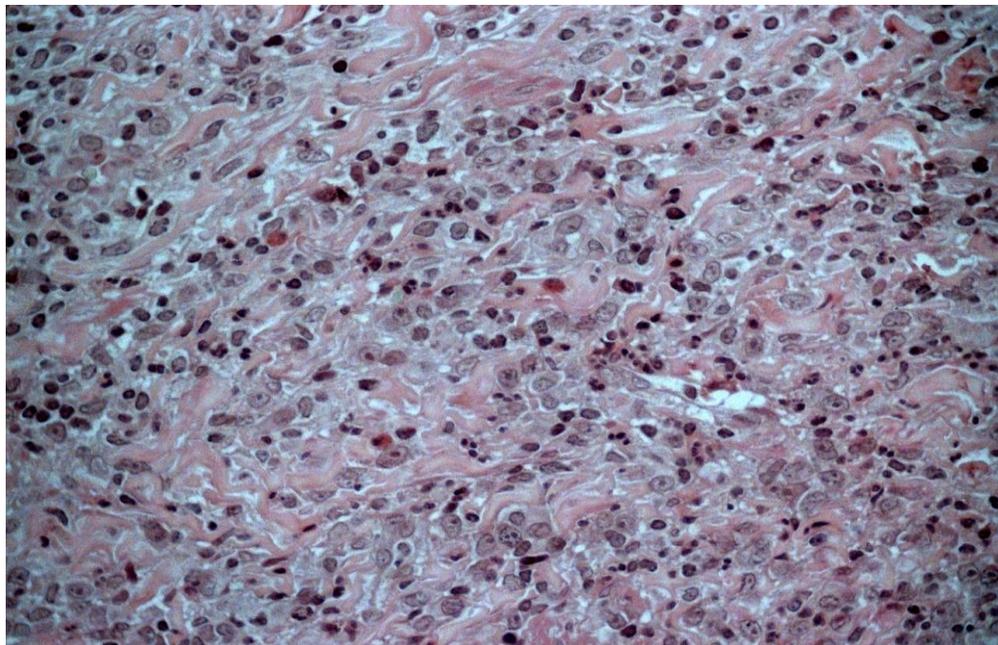


Figura 17 - Denso infiltrado inflamatório mononuclear com polimorfonucleares neutrófilos e grande número de eosinófilos de permeio (HE, 400x)

## 7- DISCUSSÃO

A despeito dos notáveis avanços no conhecimento da história natural e no diagnóstico da hepatite C nas últimas décadas, o aumento progressivo das chances de cura da infecção com novos tratamentos representa um dos maiores avanços na história da medicina. Em 2011, dois inibidores de protease de primeira onda - o telaprevir (TVR) e o boceprevir (BOC) foram associados ao clássico esquema duplo de interferon peguilado alfa (PegIFN) e ribavirina (RBV), para o tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1.

Este marco histórico no tratamento da hepatite C crônica deu início à nova era com aumento significativo nas chances de cura, além de possibilitar diminuir o tempo de tratamento em significativa parcela de pacientes. Contudo, o esquema tríplice somou complexidade ao tratamento duplo, visto que trouxe aumento impactante de eventos adversos (ROSA, 2011) e de interações medicamentosas de risco (GARG, CHANDORKAR, *et al.*, 2012). Além disso, esses inibidores chamados de primeira onda são de uso restrito a pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV e com hepatopatia compensada, e são contraindicados para pacientes intolerantes ao IFN (EASL, 2014).

Entre os eventos adversos de maior gravidade, citam-se a anemia, atribuída tanto ao BOC quanto ao TVR, e as manifestações cutâneas, associadas principalmente ao TVR, de gravidade variável. Esses eventos representam risco potencial para pacientes, exigindo maior atenção de médicos assistentes e de equipe multidisciplinar, particularmente de dermatologistas (ROSA, 2011).

Entre abril de 2013 a dezembro de 2014, 39 pacientes com hepatite C crônica tratados com o esquema tríplice de PegIFN e RBV e TVR (n=29) ou BOC (n=10) foram incluídos prospectivamente nesse estudo que teve por objetivo avaliar a incidência e a gravidade de eventos adversos dermatológicos cutâneos. Os resultados comprovaram a alta taxa de reações cutâneas como *rash* (61,5%), xerose (87,2%), prurido (82,1%), xerostomia (70,3%) e eflúvio (48,7%).

Esses resultados corroboram inúmeros relatos prévios que reportaram esse fato novo - a importância das manifestações dermatológicas com esse esquema de tratamento da hepatite C crônica, particularmente atribuídas ao TVR (JACOBSON *et al.*, 2011; SHERMAN *et al.*, 2011; ZEUZEM *et al.*, 2011; HAYASHI *et al.*, 2012; KUMADA *et al.*, 2012), amplamente citado não apenas em estudos de registro de drogas mas também naqueles de vida real

(HÉZODE *et al.*, 2013; BICHOU PAN *et al.*, 2014; MAASOUMY *et al.*, 2014; WEHMEYER *et al.*, 2014).

A média de idade dos pacientes incluídos nessa investigação, 57 anos, bem como o longo tempo de infecção pelo HCV, média de 30 anos, explicam o fato de a maioria ter tido como principal fator de risco para a infecção pelo HCV as transfusões sanguíneas. Cerca de metade desses pacientes (56,4%) eram experimentados a tratamentos prévios (recidivantes ou não respondedores) e a maioria (76,9%) apresentava fibrose hepática avançada (Metavir F3/F4) por ocasião do retratamento com esquemas triplos que incluíram BOC ou TVR.

Esses dados caracterizam uma população mais complexa, experimentada e com doença hepática avançada, com menores chances de resposta terapêutica e maior possibilidade de apresentar eventos adversos, comorbidades e, conseqüentemente, interações medicamentosas. De fato, enquanto os estudos de fase II e III incluíram pequeno número de pacientes com fibrose avançada e cirrose e com média de idade mais baixa, 49 anos (JACOBSON *et al.*, 2011) e 51 anos (ZEUZEM *et al.*, 2011), estudos de vida real incluíram pacientes com idade mais avançada, experimentados e com fibrose hepática acentuada (HÉZODE *et al.*, 2013; BICHOU PAN *et al.*, 2014; MAASOUMY *et al.*, 2014; WEHMEYER *et al.*, 2014). Assim, esses estudos de vida real incluíram pacientes com características semelhantes à da presente investigação e, particularmente nesses estudos, as taxas de eventos adversos relatadas foram superiores aos estudos de fase III. Nos estudos de vida real, a incidência de adversos graves chegaram a acometer cerca de 40% dos pacientes resultando em maior mortalidade e ocorrência de maiores taxas de complicações (HÉZODE *et al.*, 2013).

Portanto, pode-se inferir que maiores taxas de eventos adversos são esperadas em pacientes mais idosos e com doença hepática mais avançada, o que está de acordo com outros autores (BICHOU PAN *et al.*, 2014). No Brasil, a população selecionada para o tratamento da hepatite C com o esquema tríplice de drogas, de acordo com o PCDT do MS de 2011, foi a de pacientes com fibrose hepática categorizados como Metavir F3 ou F4, o que justifica e explica a inclusão, no presente estudo, de 76% de pacientes com esse perfil clínico.

Péret e colaboradores (2006) investigaram ocorrência de manifestações dermatológicas no pré-tratamento e durante o tratamento com o esquema duplo de PegIFN e RBV. Os resultados comparativos demonstram que a terapia tripla, quando comparada à dupla, representa maior incidência de surgimento de prurido (47,8% x 82,1%) e *rash* (34,7% x 61,5%). Contudo,

ambos os esquemas terapêuticos levam ao aumento da frequência de xerose, xerostomia e eflúvio.

As diferenças encontradas entre os dois estudos devem ser analisadas com cautela, servindo apenas para comparação simples, visto que elas não podem ser atribuídas somente ao uso dos inibidores de protease, mas também por diferenças entre pacientes. Assim, no presente estudo, a idade média dos pacientes foi superior ao relato prévio (57 anos *versus* 51 anos), houve maior prevalência de pacientes com fibrose hepática acentuada (67,4% *versus* 76,9%) e maior número de pacientes experimentados (39,1% *versus* 56,4%). Apesar de ambos os estudos terem utilizado o mesmo protocolo, deve-se considerar ainda o viés interobservador nas avaliações dermatológicas realizadas.

Não obstante o aumento da frequência de xerose de 61,5% para 87,2%, do prurido de 12,8% para 82,1%, da xerostomia de 20,5% para 70,3%, do eflúvio de 10,3% para 47,8% e do *rash* de zero para 61,5%, essas diferenças não foram significativas na comparação entre o pré-tratamento e durante a terapia. É provável que o pequeno número de pacientes incluídos explique esse fato.

A seguir, serão analisadas as principais manifestações dermatológicas observadas neste estudo.

### **7.1 Xerose**

Tem-se descrito que tanto o tratamento duplo com PegIFN e RBV ou o tratamento triplo com a associação de um inibidor de protease podem causar xerose (MANJÓN-HACES *et al.*, 2000; CARVALHO *et al.*, 2001; MANNNS *et al.*, 2001; ROUJEAU *et al.*, 2009). Em estudo prévio realizado no AHEVIAG/HC/UFMG que incluiu pacientes tratados com a terapia dupla observou-se aumento significativo de xerose na comparação antes (52,2%) e durante o tratamento (95,7%) (PÉRET *et al.*, 2006).

Carvalho e colaboradores (2001) reportaram a queixa de pele seca em 83% dos pacientes durante a monoterapia com IFN, enquanto Manjon-Hances e colaboradores (2000) analisaram 210 pacientes tratados com a terapia dupla e também observaram a ocorrência de xerose sem, contudo, precisar a sua frequência. Já Manns e colaboradores (2001) relataram que 18% a 24% dos pacientes submetidos a terapia dupla queixaram-se de xerose.

A respeito da ocorrência de xerose associada ao tratamento triplo, as informações são, no entanto, escassas. Roujeau e colaboradores (2013) reportaram que a xerose foi frequentemente observada nos estudos de fase I a III, porém os autores não relataram a frequência do evento.

A xerose pode ser consequência de vários fatores, além das medicações utilizadas na terapia tríplice, como fatores endógenos, ambientais e comportamentais. Entre os fatores endógenos ressaltam-se a atopia e o hipotireoidismo (Sampaio e Rivitti, 2008). Os fatores ambientais, como umidade e temperatura, influenciam na perda de água através da barreira cutânea, enquanto temperaturas mais baixas e mais secas contribuem para o surgimento e/ou agravamento da xerose cutânea (WOLFF *et al.*, 2011).

Em razão de este estudo ter transcorrido durante todas as estações do ano, é provável que este fator não tenha sido impactante nos resultados. Além disso, no presente estudo, não se observou maior prevalência de xerose associada ao esquema tríplice de drogas em comparação ao estudo prévio que analisou a ocorrência dessa alteração com o esquema duplo. Contudo, fatores comportamentais (como banhos quentes e frequentes, uso de buchas vegetais e sabonetes em excesso e o não uso de cremes emolientes), sabidamente associados à xerose cutânea, podem ter sido modificados pela intervenção dermatológica e, assim, não foram controlados de forma a permitir a análise de sua influência nos resultados. Em síntese, os resultados do presente estudo, somados aos relatados por Péret e colaboradores (2006), sugerem que há associação entre o uso do esquema duplo de PegIFN alfa e RBV e a ocorrência de xerose, sendo provável que o PegIFN seja o principal fator desencadeante dessa desordem. Contudo, são necessárias outras investigações para se confirmar essa hipótese.

## **7.2 Prurido**

Em estudo recente, Garcovich e colaboradores (2015) relataram que o prurido é a manifestação extra-hepática mais comum na hepatite C crônica, estando presente em aproximadamente 15% dos pacientes (GARCOVICH *et al.*, 2015).

Em nossas investigações, as frequências de prurido durante o tratamento duplo e triplo foram, respectivamente 47,8% e 82,1%. Essas taxas são mais altas do que as descritas por Cacoub e colaboradores (2012), de 26% e 51%. Contudo, é mais próxima da relatada por Roujeau e colaboradores (2013), de 95%, em pacientes tratados com TVR. Essas diferenças podem ser justificadas por razões metodológicas visto que a investigação conduzida por especialista pode representar um viés já que poderá superestimar sua ocorrência.

Não obstante tais diferenças nas taxas de ocorrência, conclui-se que o prurido é manifestação frequente com o esquema triplo de drogas e que a atenção médica deve estar atenta à sua presença, visto seu potencial de comprometer a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento. De fato, nesse estudo, o prurido foi um evento muito frequente, causando incômodo em 82,1% dos pacientes, tornando necessário o uso frequente de anti-histamínicos orais e corticoides tópicos. A intensidade do prurido não foi analisada individualmente, contudo, observou-se tendência de aumento não somente da frequência como também da sua intensidade no decorrer do tratamento.

O prurido associado à hepatite C é atribuído a múltiplos fatores patogênicos isolados ou associados (ZUCCATI *et al.*, 2005). A xerose cutânea e a presença do *rash* podem ter contribuído para os resultados aqui apresentados. Alterações na propriocepção periférica secundárias ao desbalanço de neuropeptídios associados a colestase e a fatores estressantes também podem participar da gênese do prurido associado à hepatite C (GARCOVICH *et al.*, 2015). Nesse estudo, a colestase não teve papel importante na gênese do prurido, uma vez que essa alteração não foi observada clínica ou laboratorialmente. Da mesma forma, a insuficiência renal, outra causa conhecida de prurido, não foi fator para explicá-lo, pois não foram incluídos pacientes com essa disfunção. Alterações de tireoide, potencialmente causadoras de prurido, não foram diagnosticadas. Fatores emocionais, potencialmente causadores de prurido (FJELLNER E ARNETZ, 1984; TEY, WALLENGREN E YOSIPOVITCH, 2013; ALAIZARI *et al.*, 2015), podem ter influenciado sua ocorrência, contudo, não foi objetivo do estudo avaliá-lo como fator de risco específico para este sintoma.

Em metanálise publicada por Cooper e colaboradores (2013), tanto pacientes virgens de tratamento quanto experimentados submetidos ao tratamento com esquema triplo com TVR tiveram mais prurido quando comparados ao BOC. É possível que as diferenças sejam, em parte, relacionadas ao *rash*, sabidamente mais frequente com o TVR e que, na maioria dos casos, é acompanhado de prurido. No nosso estudo, o pequeno número de pacientes tratados com BOC não permitiu conclusões a esse respeito.

### **7.3 Xerostomia**

A disfunção da glândula salivar tem sido muito observada em pacientes com hepatite C crônica (GROSSMANN *et al.*, 2009). A presença de infiltrado inflamatório linfocítico pericapilar nas glândulas salivares de pacientes com hepatite C crônica foi recentemente

demonstrada (GROSSMANN *et al.*, 2014). A sialoadenite presente na infecção pelo HCV difere da Síndrome de Sjögren (SS) primária pela ausência de anticorpos marcadores como o anti-SSa/Ro e anti-SSb/La (VERBAAN *et al.*, 1999).

A incidência de xerostomia nos pacientes com hepatite C crônica varia entre 10 a 20% (CACOUB *et al.*, 2000; FERREIRO *et al.*, 2002; GROSSMANN *et al.*, 2014). Em nossos estudos, observamos diferentes prevalências de xerostomia. Assim, no pré-tratamento, a frequência de xerostomia com a terapia dupla e tripla foram 9,3% e 20,5%, respectivamente. Contudo, durante o tratamento notou-se aumento significativo desse sintoma para 79,1% (PÉRET, 2006) e 70,3% com as terapias dupla e tripla, respectivamente. Assim sendo, ao se deparar com a pequena diferença entre a frequência de xerostomia durante o tratamento duplo (79,1%) e triplo (70,1%), pode-se inferir que os inibidores de protease têm efeito nulo ou discreto na ocorrência deste sintoma.

Aghemo e colaboradores (2011) avaliaram a frequência de xerostomia em dois grupos distintos. O primeiro, constituído por pacientes com hepatite C crônica tratados com PegIFN e RBV, enquanto o segundo, de pacientes com hepatite B crônica tratados com IFN alfa em monoterapia. Ambos os grupos foram submetidos, durante o tratamento, a exames clínicos especializados. A frequência de hipossalivação foi 97% e 20% no grupo de pacientes com hepatite C e hepatite B, respectivamente. Essa diferença significativa ( $p < 0,001$ ) sugeriu aos autores que a xerostomia poderia ser atribuída à RBV (AGHEMO *et al.*, 2011). Contudo, a desconsideração, pelos autores, das taxas de xerostomia no pré-tratamento limita conclusões definitivas a esse respeito. Entretanto, há evidências que sugerem a associação entre a sialoadenite e o HCV (VERBAAN *et al.*, 1999; RAMOS-CASALS *et al.*, 2001; SMYTH *et al.*, 2007; GROSSMANN *et al.*, 2014), mas não o HBV (MARCOS *et al.*, 2009; CHEN *et al.*, 2012; IGOE E SCOFIELD, 2013).

A fisiopatologia da xerostomia associada ao tratamento da hepatite C não é completamente conhecida. Enquanto alguns autores aventam a influência do IFN alfa na ocorrência de sialoadenite (BÂVE *et al.*, 2005; DOFFOËL-HANTZ *et al.*, 2005), outros discordam dessa possibilidade (SMITH *et al.*, 1999; CUMMINS *et al.*, 2003).

#### **7.4 Eflúvio telógeno**

A ocorrência do eflúvio telógeno durante o tratamento da hepatite C crônica tem sido amplamente reconhecida e atribuída ao IFN alfa. Em geral, são observadas rarefações difusas

dos cabelos durante o uso dessa droga (Mistry, Shapero e Crawford, 2009) tanto no tratamento da hepatite C (LANG *et al.*, 1999; WRIGHT *et al.*, 2005), como no do melanoma (GUILLOT *et al.*, 2004). Wright e colaboradores (2005) relataram queda de cabelos em 19% dos pacientes com hepatite C crônica tratados com terapia dupla, contudo há escassez de informações a esse respeito com a terapia tripla.

Em estudo prévio no AHEV/IAG/HC/UFMG, a frequência de eflúvio telógeno no pré-tratamento duplo foi 5,5%, elevando-se para 65,9% durante o tratamento (PÉRET, 2006). No presente estudo, a frequência desse sintoma no pré-tratamento foi 10,3%, elevando-se para 48,7% durante a terapia tripla. Portanto, observamos notável aumento da frequência de eflúvio telógeno tanto com a terapia dupla quanto tripla, sugerindo que, de fato, o sintoma deve ser atribuído principalmente ao IFN e não ao inibidor de protease.

Os mecanismos fisiopatológicos para explicar a ocorrência do eflúvio telógeno durante o tratamento com IFN não são completamente conhecidos. Acredita-se que os efeitos imunomoduladores dessa droga podem induzir alterações no ciclo capilar através de citocinas (BERKER *et al.*, 2004). Outra hipótese seria a possível ação citotóxica do IFN agindo diretamente no folículo capilar (GUILLOT *et al.*, 2004).

A queda de cabelos apresentada pelos pacientes neste estudo foi compatível com o diagnóstico de eflúvio telógeno devido às suas características clínicas, como surgimento das alterações após o início do tratamento, a rarefação difusa de cabelos com tração positiva ao teste, a ausência de áreas bem delimitadas e circunscritas de alopecia e de lesões com característica cicatricial. O tricograma e a biópsia do couro cabeludo poderiam corroborar para o diagnóstico, porém não foram métodos propedêuticos utilizados nesta pesquisa.

Péret e colaboradores (2006) descreveram, em sua análise, a ocorrência de eflúvio telógeno especialmente a partir de 13 a 18 semanas de terapia dupla. Com a terapia tripla, a frequência de eflúvio telógeno aumentou de 21,2%, entre 1 e 4 semanas, para 44,1 %, no período de nove ou mais semanas. A limitação dessa avaliação se deve ao fato de, por protocolo, o TVR ser empregado somente por 12 semanas. Assim, apenas os pacientes em terapia tripla com BOC foram acompanhados por período superior a 12 semanas, fato que pode ter contribuído para a menor taxa de ocorrência de eflúvio em pacientes tratados com a terapia tripla em relação à dupla (48,7% versus 65,9%).

Segundo Wolff e colaboradores (2011), o eflúvio é manifestação tardia, isto é, se inicia três a quatro meses após o fator desencadeante. Os folículos pilosos apresentam término abrupto da fase anágena, com entrada de um grande número de folículos na fase telógena do ciclo capilar e com isso há perda aumentada de cabelos. As causas de eflúvio telógeno podem ser endócrinas (disfunção tireoidiana), nutricionais (perda rápida de peso, deficiência de ferro), anemia, eventos estressantes (cirurgias de grande porte e trauma), febre e uso de medicamentos (anticoagulantes, betabloqueadores, colchicina e retinóides, entre outros).

Muitos destes fatores possivelmente contribuíram para a ocorrência de eflúvio telógeno em pacientes no estudo, como a anemia, associada ao uso de RBV e aos inibidores de protease, a perda de peso causada pela hiporexia medicamentosa, e o estresse associado à expectativa de um tratamento longo reconhecidamente causador de desconfortos e outros efeitos colaterais e, importante, a falta de garantia do sucesso terapêutico. Desses, a anemia moderada a grave, evento adverso comum do tratamento triplo, foi, possivelmente, fator importante e não controlado para a ocorrência de eflúvio telógeno. O uso concomitante de outros medicamentos como propranolol e inibidores da recaptação de serotonina, também podem ter influenciado nos resultados. Assim, pode-se inferir apenas que a ocorrência de eflúvio telógeno durante o tratamento da hepatite C crônica com esquema tríplice deve ser multifatorial.

### **7.5 O rash**

A frequência de *rash* neste estudo foi 61.5%. Essa taxa é discretamente maior que a relatada na literatura, 56% (MATTHEWS E LANCASTER, 2012), para a terapia tripla, e praticamente o dobro da observada no nosso serviço com a terapia dupla, 34,7% (PÉRET, 2006) (RR=1,92, IC 95%: 1,21-3,03). Contudo, diferenças importantes foram observadas em relação ao *rash* ocorrido com a terapia dupla, tendo sido predominantemente localizado e sem implicações no curso do tratamento, em comparação ao associado à terapia tripla, tipicamente de maior intensidade e gravidade, com impacto negativo no tratamento dos pacientes.

Segundo a literatura, a taxa de suspensão do TVR por *rash* é da ordem de 6%, e de todo o tratamento por esse motivo é de apenas 1% (CACOUB *et al.*, 2012). No nosso estudo, 12/39 (30,7%) pacientes tiveram a medicação suspensa, sendo que em 3/39 (7,69%) apenas o inibidor de protease foi suspenso e 9/39 pacientes (23%) tiveram toda a medicação suspensa.

O *rash* grave foi o fator que levou à suspensão do tratamento em 6/39 pacientes (15,4%), compreendendo 50% do total da taxa observada de suspensão terapêutica.

Esses resultados comprovam que a taxa real de suspensão terapêutica por *rash* é maior do que a inicial reportada nos estudos de registros de drogas, como 7% (JACOBSON *et al.*, 2011), 1% (SHERMAN *et al.*, 2011) e 4% (ZEUZEM *et al.*, 2011). Isso pode, em parte, ser explicado pelo fato de terem sido incluídos poucos pacientes com fibrose hepática avançada naqueles estudos, sabidamente mais susceptíveis à ocorrência de eventos adversos. Essa hipótese é corroborada pelo estudo francês, intitulado CUPIC (HÉZODE *et al.*, 2013), que investigou o perfil de segurança da terapia tríplice em pacientes com fibrose hepática avançada, onde eventos adversos graves ocorreram em 49%, com taxa de mortalidade de dois por cento. Houve suspensão do tratamento em 11,7% por anemia, neutropenia, *rash*, descompensação clínica e infecções.

A despeito de os estudos de vida real não fazerem referência específica ao *rash* como causa determinante para a descontinuidade terapêutica, nosso estudo tem valor como pioneiro cujo objetivo específico consistiu na análise, por especialista em dermatologia, da incidência e do grau de manifestações dermatológicas associadas ao tratamento triplo da hepatite C crônica, permitindo, assim, conhecer com maior acurácia essas lesões neste contexto específico.

Outras diferenças de seleção de pacientes, como idade, etnia, exposição solar e fatores genéticos, entre outros, também devem contribuir para explicar as diferenças.

Wehmeyer e colaboradores (2014) analisaram 100 pacientes submetidos a terapia tripla e relataram taxa de 30% de EAs e a ocorrência de dois óbitos (WEHMEYER *et al.*, 2014). Os autores relataram que cerca de dois terços dos pacientes não seriam incluíveis em estudos de registro de drogas em razão de terem fibrose hepática avançada, terem idade mais avançada e mais comorbidades. *Rashes* graus 1 e 2 ocorreram em 37% e 29,7% com TVR e BOC, respectivamente. Quatro pacientes tiveram *rash* grau 3 com TVR, sendo este suspenso. Tanto idade ( $p=0,02$ ) quanto cirrose ( $p<0,01$ ) foram fatores associados à maior incidência de EAs.

Um fato importante a ser comentado foi a associação observada entre a gravidade do *rash* atribuído ao TVR e o tempo de tratamento. Assim, o *rash* grave, nesse estudo, ocorreu somente após a nona semana de tratamento.

Esse fato pode estar associado ao desenvolvimento da imunidade tardia. De forma notável, o *rash* ocorrido em três pacientes foi grave e um paciente necessitou de internação hospitalar por suspeita de SJS e outro apresentou quadro clínico possível de evolução para DRESS segundo os critérios da RegiSCAR (ROUJEAU *et al.*, 2009). O tempo de resolução completa das lesões desses pacientes também foi mais longo, de até 10 semanas. Essas observações constituem importantes detalhes não relatados previamente.

Nesse estudo, não houve associação entre uso concomitante de medicamentos, tanto no pré- quanto no per-tratamento, ou comorbidades, na ocorrência de *rash*. Essas observações reiteram a hipótese de que as diferenças nas taxas de EAs foram, de fato, atribuídas à terapia tripla, porém outros estudos seriam necessários para confirmação. O TVR foi significativamente associado à maior incidência global de *rash* comparada ao BOC. Isto também foi observado por outros autores (Cooper *et al.*, 2013).

## **7.6 Discussão dos casos clínicos**

As descrições clínicas tiveram por objetivo detalhar os casos de farmacodermia grave associada ao TVR. Em geral, as lesões dermatológicas associadas ao TVR são inespecíficas, ora eczematosa ou eritematosa difusa e, na maioria dos casos, pruriginosas. Todavia, os casos aqui apresentados, pela sua gravidade e manifestação exuberante, tiveram apresentação distinta deste padrão e, portanto, alertam para a possibilidade de variações na apresentação desta farmacodermia, por vezes grave, associada ao TVR.

No primeiro caso, as hipóteses iniciais foram de exantema medicamentoso e reação fotoalérgica, não se afastando a possibilidade de EM e SJS. Foi notável a gravidade e extensão da reação cutânea que evoluiu para eritrodermia de curso prolongado, de cerca de dez semanas até o desaparecimento completo. Exulcerações na mucosa labial de aspecto difuso se instalaram após a disseminação do quadro cutâneo. As lesões palmares e as cutâneas não simulavam alvos. Vale ressaltar a característica de fotossensibilidade das lesões no início das manifestações cutâneas e, por esse motivo, aventou-se a hipótese de reação fotoalérgica. Tanto a losartana quanto a hidroclorotiazida, medicações em uso na ocasião, sabidamente fossensibilizantes, poderiam ter contribuído para agravamento do quadro dermatológico. Não obstante, o paciente fazia uso contínuo dessas drogas por longo período e, a despeito de sua continuidade, houve resolução do quadro.

As manifestações dermatológicas EM, SJS e NET são variantes dentro do espectro contínuo de uma doença. O EM é de apresentação aguda e autolimitada e, na maioria dos casos, é secundário ao herpes vírus, podendo, em cerca de 20% dos casos ser secundário a drogas. As erupções por drogas são responsáveis por 90% dos casos de SJS e NET. A histopatologia dessas manifestações são indistinguíveis e, portanto, a apresentação clínica é importante para diferenciá-las (JUSTINIANO *et al*, 2008). Em alguns casos, o exame histopatológico pode revelar ceratinócitos necróticos e espongiose. A dermatite de interface, com liquefação da camada basal, também é observada, podendo haver linfócitos perivasculares ou na interface, assim como exocitose de linfócitos (RAPINI *et al*, 2007). Já as reações fotoalérgicas, outra hipótese aventada para o caso clínico descrito, são consideradas reações de imunidade tardia do tipo IV. O quadro clínico descrito, com placas eritemato descamativas e áreas que evoluíram para exulceração mais intensas nas áreas fotoexpostas e que posteriormente generalizaram, corroboram esse diagnóstico. Contudo, as exulcerações nos lábios e as lesões palmares não fazem parte do quadro clínico usual dessas reações. A histopatologia das reações fotoalérgicas são similares àquelas encontradas nas dermatites alérgicas de contato, com infiltrado inflamatório linfocitário perivascular, edema da derme papilar e espongiose (JUSTINIANO *et al*, 2008).

Em síntese, tanto a apresentação clínica quanto a análise histopatológica descrevem características dessas duas entidades dermatológicas. O exame anatomopatológico revelou dermoepidermite subaguda podendo sugerir farmacodermia grave causada pelo TVR, não caracterizando, contudo, doença específica. É importante advertir para a intensidade e a gravidade do quadro apresentado, que causou importante desconforto e comprometimento da qualidade de vida do paciente por mais de dois meses.

O segundo caso clínico apresentado manifestou reação cutânea grave e de evolução rápida tendo necessitado internação hospitalar e medicação parenteral. A apresentação do *rash* difusa, acompanhada de febre, edema facial, exulceração de mucosa oral e dor à deglutição, sugeriu SJS. A evolução foi favorável com a corticoterapia sistêmica, tendo o paciente recebido alta hospitalar cinco dias após a internação. Contudo, a involução completa do *rash* ocorreu somente após cinco semanas. A biópsia da lesão de pele, realizada em fase tardia, não contribuiu de forma significativa para o diagnóstico, tendo revelado somente um padrão inespecífico de dermatite perivascular.

O terceiro caso clínico foi sugestivo de reação à droga com eosinofilia, sendo impossível afastar a hipótese de evolução para DRESS.

Um estudo colaborativo multinacional iniciado em 1988 (grupo RegiScar) (KELLY *et al.*, 1995) estabeleceu um escore diagnóstico de reações cutâneas adversas graves (SCARS) nas quais se inclui o DRESS. De acordo com esse escore, o quadro clínico descrito foi categorizado como “possível DRESS”. Testes sorológicos para herpes vírus 6 (HHV6), Epstein Bar e citomegalovírus, indicados nesses casos, não foram realizados.

Tipicamente, o estudo histopatológico da lesão associada a DRESS apresenta infiltrado linfocítico denso e difuso ou superficial e perivascular, com ou sem a presença de eosinófilos e edema da derme. Em alguns casos, observa-se infiltrado em faixa de linfócitos atípicos que pode simular micose fungóide (ROUJEAU *et al.*, 2009).

No caso descrito, o exame histopatológico sugeriu reação de hipersensibilidade a drogas, com denso infiltrado inflamatório mononuclear, inclusive com presença marcante de eosinófilos. Essas alterações, somadas à presença de eosinofilia, *rash* extenso com longo tempo de clareamento, corroboraram o diagnóstico de DRESS. Observou-se aumento de cerca de três vezes na gama glutamiltransferase sem elevação significativa de aminotransferases. Contudo, tratava-se de paciente com hepatopatia crônica avançada e, portanto, esses parâmetros não foram de valor na análise do quadro dermatológico. A suspensão rápida do tratamento pode ter evitado a progressão para quadros de maior gravidade.

Conforme relatos prévios, a ocorrência de DRESS foi observada logo após iniciados os estudos clínicos com o TVR (MONTAUDIÉ *et al.*, 2010; CHEN E WU, 2012; FEDERICO *et al.*, 2014). Assim, por se tratar de manifestação grave, com risco de morte, diversos autores ressaltaram a importância da vigilância clínica para a detecção precoce dessa manifestação em pacientes tratados com essa droga.

A despeito de ser amplamente investigado, o mecanismo fisiopatológico de DRESS é, ainda, pouco conhecido. A combinação de alergia a droga, certificada pela rápida instalação do quadro com a reexposição ao medicamento, e a reativação viral, são hipóteses não completamente comprovadas (ROUJEAU *et al.*, 2009). Sobre este aspecto, alguns estudos demonstraram que a reativação de infecções virais podem ocorrer no curso clínico de DRESS (SEISHIMA *et al.*, 2006) manifestando-se como piora do *rash*, após melhora, ou por

prolongamento das manifestações cutâneas e/ou outros sinais, como febre, encefalite e hepatite (ROUJEAU *et al.*, 2009).

A despeito de não terem sido realizados testes sorológicos para diagnóstico de infecções virais concomitantes, o quadro clínico descrito, de recrudescência das lesões cutâneas após melhora inicial, com aparecimento de febre, mal-estar e tempo prolongado de recuperação, sugestivo de reativação viral, alerta para outras ocorrências semelhantes.

## **8- CONCLUSÕES**

Em síntese, esse trabalho teve por objetivo analisar a frequência e a gravidade das manifestações cutâneas associadas ao tratamento da hepatite C crônica. Os resultados alertam para a ocorrência frequente dessas manifestações cuja intensidade e gravidade são imprevisíveis na prática clínica. Não obstante, a vigilância médica é imperiosa sobretudo naqueles pacientes que fazem uso de TVR no esquema tríplice. A avaliação da especialista em dermatologia acrescentou informações até então não relatadas, o que reforça a importância da equipe multidisciplinar na prática clínica e o suporte de alta complexidade.

A despeito de essa medicação não ser mais indicada para o tratamento da hepatite C no Brasil, a partir do novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite C e Coinfecções, do Ministério da Saúde, publicado em 2015, que instituiu o tratamento com drogas orais mais seguras e eficazes, os inibidores de primeira onda continuarão a ser empregados em outros países. Deste modo, esse estudo visa a alertar médicos e equipes multidisciplinares a respeito da ocorrência de manifestações cutâneas de gravidade variável no tratamento da hepatite C crônica com o esquema tríplice de drogas, especialmente com o TVR, que podem ser graves e ameaçadoras à vida dos pacientes.

## **9-PROPOSIÇÕES**

Analisar, em estudo retrospectivo, se houve associação entre a ocorrência de *rash* e a resposta virológica.

Analisar, em estudo prospectivo, as manifestações dermatológicas associadas aos novos esquemas terapêuticos de tratamento da hepatite C livres de IFN.

Comparar as características das manifestações dermatológicas associadas ao tratamento da hepatite C dos diferentes esquemas terapêuticos evolutivos: esquema duplo (2006), triplo (2013) e livre de IFN (2016).

## ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 31313414.0.0000.5149

Interessado(a): Profa. Rosângela Teixeira  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG

## DECISÃO

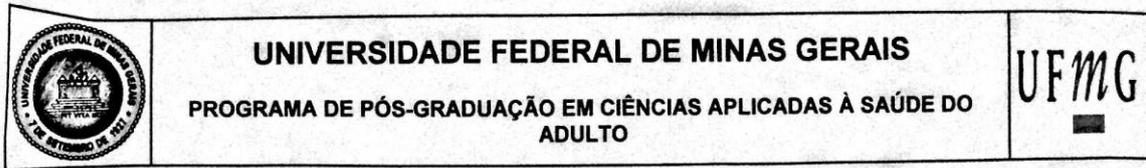
O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de julho de 2014, o projeto de pesquisa intitulado **"Manifestações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 com interferon alfa peguilado, ribavirina e telaprevir (terapia tripla)"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz

Coordenadora do COEP-UFMG

## ANEXO B



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA COM INTERFERON PEGUILADO, RIBAVIRINA E INIBIDOR DE PROTEASE TELAPREVIR OU BOCEPREVIR**

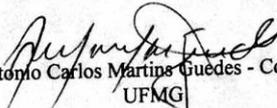
**LETICIA PIRES VAZ BRANDÃO TEIXEIRA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 29 de junho de 2016, pela banca constituída pelos membros:



Prof. Rosangela Teixeira - Orientadora  
UFMG



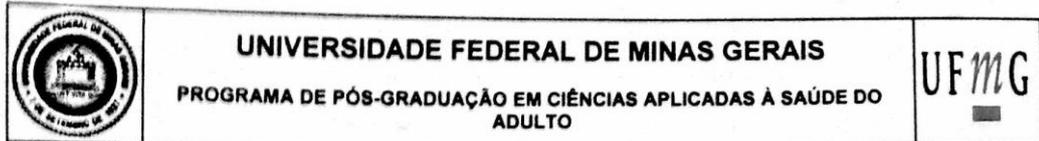
Prof. Antonio Carlos Martins Guêdes - Coorientadora  
UFMG

*Luciana Costa Faria*  
Prof. Luciana Costa Faria  
UFMG

*Flávia Vasques Bittencourt*  
Prof. Flávia Vasques Bittencourt  
UFMG

Belo Horizonte, 29 de junho de 2016.

## ANEXO C



## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA LETICIA PIRES VAZ BRANDÃO TEIXEIRA

Realizou-se, no dia 29 de junho de 2016, às 14:00 horas, Sala 824, 8º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA COM INTERFERON PEGUILADO, RIBAVIRINA E INIBIDOR DE PROTEASE TELAPREVIR OU BOCEPREVIR**, apresentada por **LETICIA PIRES VAZ BRANDÃO TEIXEIRA**, número de registro 2014652818, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Rosangela Teixeira - Orientadora (UFMG), Prof. Antonio Carlos Martins Guedes - Coorientador (UFMG), Profa. Luciana Costa Faria (UFMG), Profa. Flávia Vasques Bittencourt (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

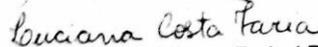
Belo Horizonte, 29 de junho de 2016.



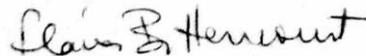
Profa. Rosangela Teixeira ( Doutor )



Prof. Antonio Carlos Martins Guedes ( Doutor )



Profa. Luciana Costa Faria ( Doutor )



Profa. Flávia Vasques Bittencourt ( Doutor )



CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

## APÊNDICE 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Título do estudo: “Manifestações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com interferon alfa peguilado, ribavirina e telaprevir ou boceprevir.”

Prezado (a) Sr(a). -----

O (A) Sr(a). está sendo convidado a participar de um estudo sobre as lesões de pele que podem surgir durante o tratamento da hepatite C. Antes que o Sr(a). aceite participar, é importante que saiba por que o estudo está sendo realizado e o que o estudo significará para o(a) Sr(a). O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais revisou os objetivos e a condução proposta deste estudo e forneceu um parecer favorável para a sua realização.

Este documento tem a finalidade de fornecer todas as informações que o (a) Sr(a). precisa saber. Tome o tempo que for necessário para ler este documento com atenção. O(a) Sr(a). poderá fazer as perguntas que desejar a fim de compreender totalmente os objetivos e os métodos deste estudo antes de decidir se deseja participar ou não.

#### QUAL É A FINALIDADE DO ESTUDO?

A finalidade deste estudo é obter um melhor entendimento da associação entre os medicamentos usados no tratamento da hepatite C (interferon alfa peguilado, ribavirina e telaprevir ou boceprevir) e o surgimento de lesões na pele. O objetivo deste estudo é avaliar a porcentagem de pacientes com reações dermatológicas durante o tratamento, descrever minuciosamente as reações de pele mais frequentes, sua duração e evolução. As manifestações dermatológicas serão acompanhadas, diagnosticadas e tratadas pelo médico pesquisador dermatologista. Porém, mesmo que o(a) Sr(a) não participe do estudo receberá acompanhamento e tratamento necessários pelo mesmos profissionais.

#### EU PRECISO PARTICIPAR?

A sua participação neste estudo é voluntária. O seu tratamento e a sua relação com o seu médico não serão afetados caso o Sr(a). opte por não participar.

Se o Sr(a). optar por participar precisará assinar um termo de consentimento livre e esclarecido para confirmar que a finalidade, duração e efeitos previsíveis do estudo foram explicados e que o Sr(a) concordou em participar.

Com o consentimento o senhor dará a sua permissão para que as informações específicas contidas no seu prontuário sejam extraídas e fotos das suas lesões de pele sejam realizadas. Nestas fotografias, caso sejam necessárias, não será possível identificar a sua identidade. Todas as informações serão confidenciais e anotadas pela pesquisadora principal do estudo e serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes visando o melhor entendimento dos fatores envolvidos na pesquisa. É importante que o Sr(a). saiba que a sua identidade será preservada e que as anotações não serão identificadas com o seu nome.

O(A) Sr(a). poderá se retirar do estudo a qualquer momento, sem afetar de maneira alguma a sua assistência médica futura. Para se retirar do estudo, notifique a pesquisadora principal do estudo ou o coordenador de pesquisas do grupo de hepatites (informações de contato abaixo).

O pesquisador responsável ou autoridades regulatórias podem encerrar o estudo ou a sua participação no estudo, a qualquer momento, sem o seu consentimento. Contudo, o seu tratamento não será jamais interrompido por este motivo e o(a) Sr(a). receberá a mesma assistência médica inicial. Portanto, a interrupção do tratamento só acontecerá por motivos médicos, conforme decisão do seu médico, e não por causa desta pesquisa.

#### O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU PARTICIPAR?

É importante que o(a) Sr(a). saiba que não será necessário comparecer a nenhuma consulta extra ou tomar qualquer medicamento experimental. O(A) Sr(a) também não será submetido a nenhum exame adicional para que participe do estudo. Todos os exames realizados seguem indicação clínica. Em casos específicos poder ser necessário realizar raspados cutâneos, biópsia de pele ou exames de sangue. Esses

exames não serão realizados para fins de pesquisa e sim para fins diagnósticos e para orientar o tratamento das lesões de pele. Eles serão realizados com o seu consentimento mesmo que não participe da pesquisa.

**A sua participação neste estudo não terá impacto sobre as decisões de tratamento feitas pelo seu médico.**

O(A) Sr(a). será solicitado a continuar participando do estudo após a sua entrada até a conclusão do seu tratamento ou então até que o(a) Sr(a) decida sair do estudo ou que ele seja encerrado. Pedimos que informe ao seu médico caso mude de residência e ainda que nos forneça informações sobre uma pessoa para contato alternativo (família ou amigo) que estará autorizada a informar o seu último endereço conhecido e o número de telefone, caso o seu médico e equipe não sejam capazes de contatá-lo.

**QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?**

O(A) Sr(a) poderá sentir desconforto por se submeter à entrevista dermatológica que pode durar entre cinco minutos, caso o(A) Sr(a) não apresente lesões de pele, ou até 20 minutos, caso sejam observadas lesões de pele. Também deve ser levado em consideração possível constrangimento durante o ato de fotografar as lesões. Contudo, os pesquisadores se comprometem a buscar minimizar esses possíveis desconfortos tornando a entrevista e o exame dermatológico e o procedimento de fotografar as lesões o mais rápido possível. Portanto, os pesquisadores farão todo o possível para evitar constrangimentos e demora no seu atendimento.

É importante esclarecer que este estudo não modificará o tratamento específico da hepatite C que seguirá o protocolo do serviço. Portanto, a sua participação não irá trazer riscos adicionais, exceto aqueles que são próprios do tratamento da hepatite C. Caso seja necessária intervenção dermatológica por causa de lesões de pele atribuídas ao tratamento da hepatite C, esse tratamento seguirá o protocolo de assistência dermatológica do serviço que é estabelecido para todos os pacientes em tratamento da hepatite C que apresentarem essas alterações.

**QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS OBTIDOS COM A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO?**

Embora não exista nenhum benefício direto para o(a) Sr(a) da sua participação, os dados coletados de cada paciente e examinados em conjunto ajudarão a conhecer e a compreender melhor a interação entre os medicamentos utilizados no tratamento da hepatite C e o surgimento de lesões dermatológicas. Esse conhecimento poderá beneficiar outras pessoas no futuro.

**E QUANTO À CONFIDENCIALIDADE?**

Para os propósitos da sua participação neste estudo e para a proteção da sua identidade, o seu médico irá atribuir para o (a) Sr(a). um código único, tal como uma série de números e/ou letras. O médico do estudo registrará os dados do estudo coletados em um formulário que usa o código que lhe foi atribuído e não o seu nome. Com isso, os dados do estudo ficam protegidos e a sua identidade também.

Os dados que são registrados com código ao invés do seu nome, são chamados **“dados codificados”**. Os dados codificados serão inseridos na base de dados do estudo, no computador. O médico do estudo manterá uma lista confidencial ligando o seu nome ao seu código e apenas pessoas autorizadas terão acesso a esta lista. Os seus dados codificados serão utilizados neste estudo e também:

- Utilizados para outras pesquisas atuais ou futuras envolvendo o tratamento da hepatite C;
- Utilizados em publicações médicas em revistas científicas indexadas, congressos e relatórios de estudos, porém permanecerão codificados para que sua identidade não seja revelada.

No caso de ser necessário fotografar as lesões, somente serão fotografados os locais comprometidos visando caracterizar as lesões que possam ser causadas pelo medicamento da hepatite C. Todo cuidado será tomado para evitar constrangimentos e identificações do (a) Sr(a) ou de partes do corpo. Se necessário fotografar as lesões de pele, os pesquisadores se comprometem a usar tarjas nos olhos ou em outras regiões e somente fotografar as lesões para evitar a sua identificação.

**E QUANTO AOS CUSTOS?**

O(a) Sr(a). não receberá qualquer compensação pela sua participação no estudo, e este também não lhe acarretará custos adicionais, pois seguirá o protocolo de consultas para o tratamento da hepatite C.

### CONTATO PARA OUTRAS INFORMAÇÕES

O(A) Sr(a). receberá uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido . Se tiver dúvidas sobre qualquer aspecto deste estudo, pode solicitar outras informações, a qualquer momento durante o estudo à Dra. Rosângela Teixeira no telefone (fax) (031)-34099748 ou à Dra. Leticia Teixeira (031)-32214799 ou 31-96267624.

**Caso o(a) Sr(a). ou seu representante tiver qualquer dúvida que não foi esclarecida pelo pesquisador ou pela coordenadora do estudo, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG que é o órgão que regulamenta a realização de pesquisas na UFMG, no endereço Av. Presidente Antônio Carlos, 6627- Unidade administrativa II- 2º andar- sala 2005. Cep: 31270-901-BH MG, Telefax (031)34094592- e-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br)**

- |   |   |                          |
|---|---|--------------------------|
| 1 | Li o termo de consentimento livre e esclarecido para este estudo “Manifestações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com interferon alfa peguilado, ribavirina e telaprevir. | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Recebi explicações sobre a finalidade, duração e possível benefício do estudo e sobre o que é esperado que eu faça. Minhas perguntas foram respondidas de maneira satisfatória.                   | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Concordo livremente em participar do estudo.  | <input type="checkbox"/> |
| 4 | Entendo que a minha participação no estudo é voluntária e que sou livre para me retirar a qualquer momento, sem que minha assistência médica ou meus direitos legais sejam afetados.              | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Monitores e coordenadores de pesquisa, Comitê de Ética em Pesquisa ou autoridades regulatórias podem querer examinar os meus prontuários médicos para verificar as informações coletadas.         | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Ao assinar este documento, dou a permissão para fotografar minhas lesões de pele e análise dos meus dados no prontuário médico do hospital.   | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Dou o meu consentimento para o uso, armazenamento e retenção dos meus dados pessoais para as finalidades do estudo descrito neste documento.  | <input type="checkbox"/> |

-----  
Nome do paciente e data

-----  
Assinatura

-----  
Nome do representante legal (se aplicável) e data

-----  
Assinatura

### Médico ou pessoa que conduziu a discussão sobre o consentimento livre e esclarecido

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, a finalidade e duração do estudo ao sujeito supracitado.

-----  
Nome do médico e data

-----  
Assinatura

Testemunha imparcial\*As informações deste documento e quaisquer outras informações por escrito foram claramente explicadas e aparentemente compreendidas, e o consentimento foi concedido livremente pelo paciente.

-----  
Nome da testemunha e data

-----  
Assinatura

\*Testemunha imparcial: se o paciente não souber ler, será necessária a assinatura de uma testemunha imparcial. Uma testemunha imparcial é uma pessoa independente do estudo que não pode estar sob a influência de pessoas ligadas á pesquisa clínica, e que se encontra presente durante o processo de consentimento e lê o TCLE e qualquer outra informação por escrito dada ao paciente.

\*\* Favor rubricar todas as páginas.

## APÊNDICE 2

**FORMULÁRIO PARA O ATENDIMENTO DERMATOLÓGICO DOS PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C -  
PACIENTES EM TRATAMENTO COM INTERFERON ALFA PEGUILADO + RIBAVIRINA+ TELAPREVIR OU  
BOCEPREVIR ESQUEMA DE TRATAMENTO:** \_\_\_\_\_

**Data de início do tratamento:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: \_\_\_\_\_

Número de registro no HC-UFG: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Idade: \_\_\_anos Sexo: M\_\_\_ F\_\_\_

Filiação (nome da mãe): \_\_\_\_\_ :

Naturalidade: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_

Bairro \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_

Telefone: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES
Líquen plano oral			
Líquen plano cutâneo			
Porfiria cutânea tarda			
Vasculite leucocitoclástica			
Crioglobulinemia mista			
Xerostomia			
Psoríase			
Vitiligo			
Dermatite seborreica			
Xerose cutânea			
Ictiose			
Prurigo			

Prurido (sem lesões cutâneas)			
Eflúvio telógeno			
Outros			

Revisão de sistemas/ História pregressa:

História pessoal de atopia: SIM \_\_\_ NÃO \_\_\_

História familiar de atopia: SIM \_\_\_ NÃO \_\_\_

Uso atual de medicamentos:

Alergia a medicamentos: SIM \_\_\_ NÃO \_\_\_ Quais?

História familiar de doenças dermatológicas:Quais?

DADOS SOBRE A INFECÇÃO PELO HCV:

Anos estimados de infecção: \_\_\_\_\_

Forma de contágio: \_\_\_\_\_

Tratamentos realizados para hepatite C: \_\_\_\_\_

período: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ a \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Genótipo: \_\_\_\_\_

Classificação de Metavir: A\_\_\_

F\_\_\_

EXAMES COMPLEMENTARES:

Biópsia de pele:

Número do exame:

Local de biópsia:

Lauda anatomopatológico:

Outros exames:

CONDUTA(referente ao quadro dermatológico):

### APÊNDICE 3

AVALIAÇÕES SUBSEQUENTES:

CONTROLE - \_\_\_ SEMANAS

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Sítio de aplicação do PegIFN:

Localização:

ALTERAÇÕES	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES
Prurido			
Eritema			
Placa eritematosa			
Equimose			
Outros			

Alterações dermatológicas observadas em áreas não relacionadas ao sítio de aplicação do Peg- IFN:

ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES
Eflúvio telógeno			
Xerose cutânea			
Xerostomia			
Prurido (sem lesões cutâneas)			
Outros			

Exames complementares:

Medicamentos em uso:

Conduta:

Observações:

## Referências bibliográficas

AGHEMO, A. et al. Ribavirin Impairs Salivary gland function During Combination Treatment With Pegylated Interferon Alfa-2a In HEpatitis C patients. **Hepat Mon**, v. 11, n. 11, p. 918-24, Nov 2011. ISSN 1735-3408. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308157> >.

AGNELLO, V.; CHUNG, R. T.; KAPLAN, L. M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. **N Engl J Med**, v. 327, n. 21, p. 1490-5, Nov 1992. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383822> >.

ALAIZARI, N. A. et al. Hepatitis c virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **Aust Dent J**, Oct 2015. ISSN 1834-7819. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26475515> >.

ARDERN-JONES, M. R.; FRIEDMANN, P. S. Skin manifestations of drug allergy. **Br J Clin Pharmacol**, v. 71, n. 5, p. 672-83, May 2011. ISSN 1365-2125. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21480947> >.

ARSTILA, T. P. et al. A direct estimate of the human alphabeta T cell receptor diversity. **Science**, v. 286, n. 5441, p. 958-61, Oct 1999. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10542151> >.

BACON, B. R. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. **N Engl J Med**, v. 364, n. 13, p. 1207-17, Mar 2011. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449784> >.

BERK, D. R. et al. Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 5, n. 2, p. 142-51, Feb 2007. ISSN 1542-7714. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919505> >.

BERKER, D.A.R.; MESSENGER, A.G.; SINCLAIR, R.D. Disorders of hair. In: BURNS, T. et al. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell, 2004. p.63.1-63.120.

BICHOU PAN, K. et al. Effect of fibrosis on adverse events in patients with hepatitis C treated with telaprevir. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 39, n. 2, p. 209-16, Jan 2014. ISSN 1365-2036. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24266536> >.

BONNET, F. et al. [Sarcoidosis and comorbidity: retrospective study of 32 cases]. **Rev Med Interne**, v. 22, n. 7, p. 619-23, Jul 2001. ISSN 0248-8663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508154> >.

BÅVE, U. et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. **Arthritis Rheum**, v. 52, n. 4, p. 1185-95, Apr 2005. ISSN 0004-3591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15818675> >.

CACOUB, P. et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. **J Hepatol**, v. 56, n. 2, p. 455-63, Feb 2012. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21884670> >.

\_\_\_\_\_. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. **Medicine (Baltimore)**, v. 79, n. 1, p. 47-56, Jan 2000. ISSN 0025-7974. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10670409> >.

CACOUB, P.; SAADOUN, D. Hepatitis C virus infection induced vasculitis. **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 35, n. 1-2, p. 30-9, Oct 2008. ISSN 1080-0549. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18196478> >.

CARVALHO, M. F. et al. Monitoramento de reações adversas da interferona alfa no tratamento ambulatorial da hepatite C crônica. **Rev Bras Cienc Farm**, v. 37, n. 1, 2001.

CERVONI, J. P. et al. [The treatment of hepatitis B and C with interferon-alpha can induce or aggravate psoriasis]. **Gastroenterol Clin Biol**, v. 19, n. 3, p. 324-5, Mar 1995. ISSN 0399-8320. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7781955> >.

CHEN, M.-H. et al. Clinical significance of chronic hepatitis B virus infection in patients with primary Sjögren's syndrome. **Clinical rheumatology**, v. 31, n. 2, p. 309-315, 2012. ISSN 0770-3198.

CHEN, S. T.; WU, P. A. Severe cutaneous eruptions on telaprevir. **J Hepatol**, v. 57, n. 2, p. 470-2, Aug 2012. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22387663> >.

CHUNG, C. M.; NUNLEY, J. R. Overview of hepatitis C and skin. **Dermatol Nurs**, v. 18, n. 5, p. 425-30, Oct 2006. ISSN 1060-3441. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131955> >.

CIESEK, S.; MANNIS, M. P. Hepatitis in 2010: the dawn of a new era in HCV therapy. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 8, n. 2, p. 69-71, Feb 2011. ISSN 1759-5053. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21293503> >.

COOMBS, R.; GELL, P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. **Clinical aspects of immunology**, v. 3, n. 1, p. 761-781, 1975.

COOPER, C. et al. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. **QJM**, v. 106, n. 2, p. 153-63, Feb 2013. ISSN 1460-2393. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159839> >.

CORDEL, N.; CHOSIDOW, O.; FRANCÈS, C. Cutaneous disorders associated with hepatitis C virus infection. **Ann Med Interne (Paris)**, v. 151, n. 1, p. 46-52, Feb 2000. ISSN 0003-410X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10761562> >.

COULTER, E. M. et al. Activation of T-cells from allergic patients and volunteers by p-phenylenediamine and Bandrowski's base. **J Invest Dermatol**, v. 128, n. 4, p. 897-905, Apr 2008. ISSN 1523-1747. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17914451> >.

CRIBIER, B. et al. Should patients with pruritus be tested for hepatitis C virus infection? A case-controlled study. **Br J Dermatol**, v. 142, n. 6, p. 1249-50, Jun 2000. ISSN 0007-0963. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848765> >.

CUMMINS, M. J. et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. **Arthritis Rheum**, v. 49, n. 4, p. 585-93, Aug 2003. ISSN 0004-3591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910567> >.

DAL MASO, L.; FRANCESCHI, S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 15, n. 11, p. 2078-85, Nov 2006. ISSN 1055-9965. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119031> >.

DAMMACCO, F.; SANSONNO, D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. **N Engl J Med**, v. 369, n. 11, p. 1035-45, Sep 2013. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024840> >.

DAMMACCO, F. et al. The cryoglobulins: an overview. **Eur J Clin Invest**, v. 31, n. 7, p. 628-38, Jul 2001. ISSN 0014-2972. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454019> >.

DASH, S. et al. Mechanisms of interferon action and resistance in chronic hepatitis C virus infection: lessons learned from cell culture studies. In: (Ed.). **Hepatitis C Virus Disease**: Springer, 2008. p.16-38. ISBN 0387713751.

DAVIS, M. M.; BJORKMAN, P. J. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. **Nature**, v. 334, n. 6181, p. 395-402, Aug 1988. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3043226> >.

DE VRIES, H. J. et al. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. **Br J Dermatol**, v. 154, n. 2, p. 361-4, Feb 2006. ISSN 0007-0963. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16433811> >.

DEGA, H. et al. [Pruritus and the hepatitis C virus. The MULTIVIRC Unit]. **Ann Dermatol Venereol**, v. 125, n. 1, p. 9-12, Jan 1998. ISSN 0151-9638. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747198> >.

DEVARY, Y. et al. Rapid and preferential activation of the c-jun gene during the mammalian UV response. **Mol Cell Biol**, v. 11, n. 5, p. 2804-11, May 1991. ISSN 0270-7306. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1901948> >.

DOFFOËL-HANTZ, V. et al. [Evolution of Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin]. **Rev Med Interne**, v. 26, n. 2, p. 88-94, Feb 2005. ISSN 0248-8663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710254> >.

DONAHUE, J. G. et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. **N Engl J Med**, v. 327, n. 6, p. 369-73, Aug 1992. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1320736> >.

DOUTRE, M. S. et al. Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen under interferon alfa therapy. **Dermatology**, v. 184, n. 3, p. 229, 1992. ISSN 1018-8665. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1392122> >.

DOWNS, A. M.; DUNNILL, M. G. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. **Clin Exp Dermatol**, v. 25, n. 4, p. 351-2, Jun 2000. ISSN 0307-6938. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971502> >.

DUPIN, N. et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. **Arch Dermatol**, v. 131, n. 10, p. 1124-7, Oct 1995. ISSN 0003-987X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574827> >.

\_\_\_\_\_. Severe skin rash in case of readministration of telaprevir in a patient who previously experienced a non severe rash. **Hepatology**, v. 55, n. 6, p. 2042-3, Jun 2012. ISSN 1527-3350. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234749> >.

EASL. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. **J Hepatol**, v. 60, n. 2, p. 392-420, Feb 2014. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331294> >.

ERKEK, E. et al. Psoriasis associated with HCV and exacerbated by interferon alpha: complete clearance with acitretin during interferon alpha treatment for chronic active

hepatitis. **Dermatology**, v. 201, n. 2, p. 179-81, 2000. ISSN 1018-8665. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053930> >.

FANTINI, F. et al. Cutaneous lesions as initial signs of interferon alpha-induced sarcoidosis: report of three new cases and review of the literature. **Dermatol Ther**, v. 22 Suppl 1, p. S1-7, Nov 2009. ISSN 1529-8019. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891685> >.

Food and Drug Administration (FDA). Telaprevir briefing document. 2011. Disponível em: < <http://www.fda.gov/> >. Disponível em: < Committee/UCM252562.pdf >. Acesso em: 06/06/12.

FEDERICO, A. et al. Skin Adverse Events During Dual and Triple Therapy for HCV-Related Cirrhosis. **Hepat Mon**, v. 14, n. 3, p. e16632, Mar 2014. ISSN 1735-143X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24734094> >.

FERREIRO, M. C.; DIOS, P. D.; SCULLY, C. Transmission of hepatitis C virus by saliva? **Oral Dis**, v. 11, n. 4, p. 230-5, Jul 2005. ISSN 1354-523X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15984954> >.

FERREIRO, M. C. et al. Whole stimulated salivary flow in patients with chronic hepatitis C virus infection. **J Oral Pathol Med**, v. 31, n. 2, p. 117-20, Feb 2002. ISSN 0904-2512. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896834> >.

FIORANI, C. et al. Systemic sarcoidosis associated with interferon-alpha treatment for chronic myelogenous leukemia. **Haematologica**, v. 85, n. 9, p. 1006-7, Sep 2000. ISSN 0390-6078. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10980653> >.

FJELLNER, B.; ARNETZ, B. Psychological predictors of pruritus during mental stress. **Acta dermato-venereologica**, v. 65, n. 6, p. 504-508, 1984. ISSN 0001-5555.

FOOTE, B. S.; SPOONER, L. M.; BELLIVEAU, P. P. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. **Ann Pharmacother**, v. 45, n. 9, p. 1085-93, Sep 2011. ISSN 1542-6270. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828346> >.

FOY, E. et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. **Science**, v. 300, n. 5622, p. 1145-8, May 2003. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702807> >.

GALE, M.; FOY, E. M. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. **Nature**, v. 436, n. 7053, p. 939-45, Aug 2005. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107833> >.

GARCOVICH, S. et al. Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents. **World J Hepatol**, v. 7, n. 27, p. 2740-8, Nov 2015. ISSN 1948-5182. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644817> >.

GARFEIN, R. S. et al. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. **Am J Public Health**, v. 86, n. 5, p. 655-61, May 1996. ISSN 0090-0036. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8629715> >.

GARG, V. et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of midazolam and digoxin. **J Clin Pharmacol**, v. 52, n. 10, p. 1566-73, Oct 2012. ISSN 1552-4604. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162542> >.

\_\_\_\_\_. The effect of CYP3A inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of telaprevir in healthy volunteers. **Br J Clin Pharmacol**, v. 75, n. 2, p. 431-9, Feb 2013. ISSN 1365-2125. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642697> >.

\_\_\_\_\_. The pharmacokinetic interaction between an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone and the HCV protease inhibitor telaprevir. **J Clin Pharmacol**, v. 52, n. 10, p. 1574-83, Oct 2012. ISSN 1552-4604. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039291> >.

GHOSAL, A. et al. Characterization of human liver enzymes involved in the biotransformation of boceprevir, a hepatitis C virus protease inhibitor. **Drug Metab Dispos**, v. 39, n. 3, p. 510-21, Mar 2011. ISSN 1521-009X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123164> >.

GISBERT, J. P. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. **J Hepatol**, v. 39, n. 4, p. 620-7, Oct 2003. ISSN 0168-8278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12971974> >.

GROSSMANN, S. et al. Stimulated and Non-Stimulated Salivary Flows Should be Tested for the Presence of HCV RNA in Saliva Samples from Patients with Chronic Hepatitis C. **Dentistry**, v. 4, n. 232, p. 2161-1122.1000232, 2014.

GROSSMANN, S. E. M. et al. Oral mucosal conditions in chronic hepatitis C Brazilian patients: a cross-sectional study. **J Public Health Dent**, v. 69, n. 3, p. 168-75, 2009. ISSN 0022-4006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486464> >.

GUILLOT, B. et al. A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. **Dermatology**, v. 208, n. 1, p. 49-54, 2004. ISSN 1018-8665. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730237> >.

HAYASHI, N. et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. **J Viral Hepat**, v. 19, n. 2, p. e134-42, Feb 2012. ISSN 1365-2893. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239511> >.

HENDERSON, L. et al. Oral health of patients with hepatitis C virus infection: a pilot study. **Oral Dis**, v. 7, n. 5, p. 271-5, Sep 2001. ISSN 1354-523X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117200> >.

HEYDTMANN, M. et al. Cytokines and chemokines in the immune response to hepatitis C infection. **Curr Opin Infect Dis**, v. 14, n. 3, p. 279-87, Jun 2001. ISSN 0951-7375. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964844> >.

HILDEBRAND, A. et al. Successful treatment of generalized lichen planus with recombinant interferon alfa-2b. **J Am Acad Dermatol**, v. 33, n. 5 Pt 2, p. 880-3, Nov 1995. ISSN 0190-9622. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7593801> >.

HORNER, S. M.; GALE, M. Intracellular innate immune cascades and interferon defenses that control hepatitis C virus. **J Interferon Cytokine Res**, v. 29, n. 9, p. 489-98, Sep 2009. ISSN 1557-7465. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708811> >.

HÉZODE, C. et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. **J Hepatol**, v. 59, n. 3, p. 434-41, Sep 2013. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669289> >.

\_\_\_\_\_. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. **N Engl J Med**, v. 360, n. 18, p. 1839-50, Apr 2009. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403903> >.

IGOE, A.; SCOFIELD, R. H. Autoimmunity and infection in Sjögren's syndrome. **Current opinion in rheumatology**, v. 25, n. 4, p. 480, 2013.

INCIVO (TELAPREVIR). **Vertex Pharmaceuticals Inc**, 2011.

ISHII, T. et al. Transcription factor Nrf2 coordinately regulates a group of oxidative stress-inducible genes in macrophages. **J Biol Chem**, v. 275, n. 21, p. 16023-9, May 2000. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821856> >.

JACOBSON, I. M. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med**, v. 364, n. 25, p. 2405-16, Jun 2011. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696307> >.

JUSTINIANO, H.; BERLINGERI-RAMOS, A. C.; SÁNCHEZ, J. L. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. **The American Journal of dermatopathology**, v. 30, n. 4, p. 352-369, 2008.

KANAZAWA, K. et al. Association of prurigo with hepatitis C virus infection. **Arch Dermatol**, v. 131, n. 7, p. 852-3, Jul 1995. ISSN 0003-987X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7611811> >.

KARTAL, E. D. et al. Exacerbation of psoriasis due to peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment of chronic active hepatitis C. **Chemotherapy**, v. 51, n. 2-3, p. 167-9, May 2005. ISSN 0009-3157. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886478> >.

KELLY, J. P. et al. An international collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. **J Clin Epidemiol**, v. 48, n. 9, p. 1099-108, Sep 1995. ISSN 0895-4356. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7636511> >.

KUMADA, H. et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. **J Hepatol**, v. 56, n. 1, p. 78-84, Jan 2012. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827730> >.

KWO, P. Y. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. **Lancet**, v. 376, n. 9742, p. 705-16, Aug 2010. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692693> >.

LANG, A. M. et al. Localized interferon alfa-2b-induced alopecia. **Arch Dermatol**, v. 135, n. 9, p. 1126-8, Sep 1999. ISSN 0003-987X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10490128> >.

LI, K. et al. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 102, n. 8, p. 2992-7, Feb 2005. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710891> >.

LODI, G.; PELLICANO, R.; CARROZZO, M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. **Oral Dis**, v. 16, n. 7, p. 601-12, Oct 2010. ISSN 1601-0825. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20412447> >.

LODI, G. et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 100, n. 1, p. 40-51, Jul 2005. ISSN 1528-395X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15953916> >.

LOMBARDINI, F. et al. Psoriatic arthritis with spinal involvement in a patient receiving alpha-interferon for chronic hepatitis C. **Scand J Rheumatol**, v. 26, n. 1, p. 58-60, 1997. ISSN 0300-9742. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9057804> >.

MAASOUMY, B. et al. Limited effectiveness and safety profile of protease inhibitor-based triple therapy against chronic hepatitis C in a real-world cohort with a high proportion of advanced liver disease. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 26, n. 8, p. 836-45, Aug 2014. ISSN 1473-5687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24987822> >.

MAKINO, Y. et al. Arthritis in a patient with psoriasis after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. **J Rheumatol**, v. 21, n. 9, p. 1771-2, Sep 1994. ISSN 0315-162X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799367> >.

MALCOLM, B. A. et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 50, n. 3, p. 1013-20, Mar 2006. ISSN 0066-4804. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495264> >.

MALLAL, S. et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. **Lancet**, v. 359, n. 9308, p. 727-32, Mar 2002. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888582> >.

MANGIA, A. et al. Lack of hepatitis C virus replication intermediate RNA in diseased skin tissue of chronic hepatitis C patients. **J Med Virol**, v. 59, n. 3, p. 277-80, Nov 1999. ISSN 0146-6615. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10502256> >.

MANJÓN-HACES, J. A. et al. Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. **Acta dermato-venereologica**, v. 81, n. 3, p. 223-223, 2000. ISSN 0001-5555.

MANNS, M. P. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet**, v. 358, n. 9286, p. 958-65, Sep 2001. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583749> >.

MARCELLIN, P. et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 140, n. 2, p. 459-468.e1; quiz e14, Feb 2011. ISSN 1528-0012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034744> >.

MARCOS, M. et al. Chronic hepatitis B virus infection in Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical significance in 603 patients. **Autoimmunity reviews**, v. 8, n. 7, p. 616-620, 2009. ISSN 1568-9972.

MARIETTE, X.; LOISEAU, P.; MORINET, F. Hepatitis C virus in saliva. **Ann Intern Med**, v. 122, n. 7, p. 556, Apr 1995. ISSN 0003-4819. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872596> >.

MARTIN, A. M. et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B\*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, n. 12, p. 4180-5, Mar 2004. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15024131> >.

MATTHEWS, S. J.; LANCASTER, J. W. Telaprevir: a hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. **Clin Ther**, v. 34, n. 9, p. 1857-82, Sep 2012. ISSN 1879-114X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951253> >.

MATTHEWS, S. J.; MCCOY, C. Pegylated Interferons: Clinical Applications in the Management of Hepatitis C Infection. In: (Ed.). **Hepatitis C Virus Disease**: Springer, 2008. p.237-296. ISBN 0387713751.

MATZINGER, P. The danger model: a renewed sense of self. **Science**, v. 296, n. 5566, p. 301-5, Apr 2002. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11951032> >.

MAYO, M. J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. **Am J Med Sci**, v. 325, n. 3, p. 135-48, Mar 2003. ISSN 0002-9629. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12640289> >.

MCCARTAN, B. E.; MCCREARY, C. E. Oral lichenoid drug eruptions. **Oral Dis**, v. 3, n. 2, p. 58-63, Jun 1997. ISSN 1354-523X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9467343> >.

MCHUTCHISON, J. G. et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. **N Engl J Med**, v. 360, n. 18, p. 1827-38, Apr 2009. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403902> >.

\_\_\_\_\_. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. **N Engl J Med**, v. 362, n. 14, p. 1292-303, Apr 2010. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375406> >.

MELTZER, M.; FRANKLIN, E. C. Cryoglobulinemia--a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. **Am J Med**, v. 40, n. 6, p.

828-36, Jun 1966. ISSN 0002-9343. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4956870> >.

MEYLAN, E. et al. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. **Nature**, v. 437, n. 7062, p. 1167-72, Oct 2005. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177806> >.

MISTRY, N.; SHAPERO, J.; CRAWFORD, R. I. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. **Can J Gastroenterol**, v. 23, n. 10, p. 677-83, Oct 2009. ISSN 0835-7900. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826642> >.

MOHD HANAFIAH, K. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, v. 57, n. 4, p. 1333-1342, 2013. ISSN 1527-3350.

MONTAUDIÉ, H. et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms due to telaprevir. **Dermatology**, v. 221, n. 4, p. 303-5, 2010. ISSN 1421-9832. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798484> >.

NAGAO, Y. et al. Histological improvement of oral Lichen planus in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. **Gastroenterology**, v. 117, n. 1, p. 283-4, Jul 1999. ISSN 0016-5085. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10428615> >.

NAISBITT, D. J. et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. **J Allergy Clin Immunol**, v. 111, n. 6, p. 1393-403, Jun 2003. ISSN 0091-6749. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12789244> >.

NEGRO, F. et al. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 149, n. 6, p. 1345-60, Nov 2015. ISSN 1528-0012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319013> >.

NGUYEN, T.; NIOI, P.; PICKETT, C. B. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. **J Biol Chem**, v. 284, n. 20, p. 13291-5, May 2009. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19182219> >.

PARK, C.; JIANG, S.; LAWSON, K. A. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. **J Clin Pharm Ther**, v. 39, n. 1, p. 14-24, Feb 2014. ISSN 1365-2710. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237070> >.

PAWLOTSKY, J. M. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. **Trends Microbiol**, v. 12, n. 2, p. 96-102, Feb 2004. ISSN 0966-842X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036326> >.

PAWLOTSKY, J. M.; DHUMEAUX, D.; BAGOT, M. Hepatitis C virus in dermatology. A review. **Arch Dermatol**, v. 131, n. 10, p. 1185-93, Oct 1995. ISSN 0003-987X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574837> >.

PEDERSEN, A. IFN-alpha cream in the treatment of oral lichen planus. **Oral Dis**, v. 4, n. 2, p. 155-6, Jun 1998. ISSN 1354-523X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680904> >.

PELLICANO, R. et al. [The exacerbation of psoriasis during treatment with alfa interferon]. **Recenti Prog Med**, v. 88, n. 9, p. 423, Sep 1997. ISSN 0034-1193. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9380948> >.

PEREIRA, L. M. et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC Infect Dis**, v. 13, p. 60, 2013. ISSN 1471-2334. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374914> >.

PÉRET, L. Manifestações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com interferon alfa peguilado e ribavirina. 2006. (Mestrado). Saude do Adulto, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/Minas Gerais.

PHAM, T. N. et al. Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. **Gastroenterology**, v. 134, n. 3, p. 812-22, Mar 2008. ISSN 1528-0012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243182> >.

PICHLER, W. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T-cell activation. 2007. ISSN 3318014540.

PILLI, M. et al. Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. **Hepatology**, v. 36, n. 6, p. 1446-52, Dec 2002. ISSN 0270-9139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447871> >.

PIQUERAS ALCOL, B. et al. [Interferon-alpha and development of psoriatic arthropathy]. **An Med Interna**, v. 13, n. 10, p. 512-3, Oct 1996. ISSN 0212-7199. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9019204> >.

POORDAD, F.; KHUNGAR, V. Emerging therapeutic options in hepatitis C virus infection. **Am J Manag Care**, v. 17 Suppl 4, p. S123-30, Mar 2011. ISSN 1936-2692. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767068> >.

POORDAD, F. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. **N Engl J Med**, v. 364, n. 13, p. 1195-206, Mar 2011. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449783> >.

POYNARD, T. et al. Viral hepatitis C. **Lancet**, v. 362, n. 9401, p. 2095-100, Dec 2003. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697814> >.

RAMOS-CASALS, M. et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. **Medicine (Baltimore)**, v. 80, n. 1, p. 1-8, Jan 2001. ISSN 0025-7974. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11204499> >.

\_\_\_\_\_. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. **Medicine (Baltimore)**, v. 84, n. 2, p. 69-80, Mar 2005. ISSN 0025-7974. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758836> >.

REBORA, A. Skin diseases associated with hepatitis C virus: facts and controversies. **Clin Dermatol**, v. 28, n. 5, p. 489-96, 2010 Sep-Oct 2010. ISSN 1879-1131. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20797507> >.

RAPINI, R.P. Dermatopatologia Prática. Ed. Di-Livros, 2007, p.45.

ROBERTS, A. G. et al. Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. **Lancet**, v. 349, n. 9048, p. 321-3, Feb 1997. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024376> >.

ROSA, I. Management of side-effects. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v. 35 Suppl 2, p. S69-74, Dec 2011. ISSN 2210-741X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248698> >.

ROUJEAU, J.-C. et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR): definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. **Dermatol Sinica**, v. 27, n. 2, p. 203-9, 2009.

ROUJEAU, J. C. et al. Telaprevir-related dermatitis. **JAMA Dermatol**, v. 149, n. 2, p. 152-8, Feb 2013. ISSN 2168-6084. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23560295> >.

SAADOUN, D. et al. PegIFN $\alpha$ /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. **J Hepatol**, v. 62, n. 1, p. 24-30, Jan 2015. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135864> >.

\_\_\_\_\_. Antiviral therapy for hepatitis C virus--associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 11, p. 3696-706, Nov 2006. ISSN 0004-3591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075881> >.

\_\_\_\_\_. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. **Arch Intern Med**, v. 166, n. 19, p. 2101-8, Oct 2006. ISSN 0003-9926. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060540> >.

SAMAIN, A. et al. First case of drug rash eosinophilia and systemic symptoms due to boceprevir. **J Hepatol**, v. 60, n. 4, p. 891-3, Apr 2014. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333861> >.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 3ªEdição. 2008.

SAMPIETRO, M. et al. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. **Hepatology**, v. 27, n. 1, p. 181-4, Jan 1998. ISSN 0270-9139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425935> >.

SANSONNO, D. et al. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. **Hepatology**, v. 21, n. 2, p. 305-12, Feb 1995. ISSN 0270-9139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7843698> >.

SCHRECK, R.; BAEUERLE, P. A. A role for oxygen radicals as second messengers. **Trends Cell Biol**, v. 1, n. 2-3, p. 39-42, Aug 1991. ISSN 0962-8924. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14731549> >.

SCHRECK, R.; RIEBER, P.; BAEUERLE, P. A. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. **EMBO J**, v. 10, n. 8, p. 2247-58, Aug 1991. ISSN 0261-4189. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2065663> >.

SEISHIMA, M. et al. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. **British Journal of Dermatology**, v. 155, n. 2, p. 344-349, 2006. ISSN 1365-2133.

SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**, v. 5, n. 9, p. 558-67, Sep 2005. ISSN 1473-3099. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16122679> >.

SHERMAN, K. E. et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. **N Engl J Med**, v. 365, n. 11, p. 1014-24, Sep 2011. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21916639> >.

SILVA, L. M.; ROSELINO, A. M. F. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 36, n. 2/4, p. 460-471, 2003. ISSN 2176-7262.

SMITH, J. K. et al. Interferon-alpha upregulates gene expression of aquaporin-5 in human parotid glands. **J Interferon Cytokine Res**, v. 19, n. 8, p. 929-35, Aug 1999. ISSN 1079-9907. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10476940> >.

SMYTH, C. M. et al. Chronic hepatitis C infection and sicca syndrome: a clear association with HLA DQB1\*02. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 19, n. 6, p. 493-8, Jun 2007. ISSN 0954-691X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17489060> >.

SOYLU, S.; GÜL, U.; KILIÇ, A. Cutaneous manifestations in patients positive for anti-hepatitis C virus antibodies. **Acta Derm Venereol**, v. 87, n. 1, p. 49-53, 2007. ISSN 0001-5555. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225016> >.

STRUMIA, R. et al. UVA and interferon-alfa therapy in a patient with lichen planus and chronic hepatitis C. **Int J Dermatol**, v. 32, n. 5, p. 386, May 1993. ISSN 0011-9059. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8505171> >.

TAYLOR, C.; BURNS, D. A.; WISELKA, M. J. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. **Postgrad Med J**, v. 76, n. 896, p. 365-7, Jun 2000. ISSN 0032-5473. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10824054> >.

TEIXEIRA, R. **Inquérito Estadual de Hepatites Virais – Relatório técnico**. 2012

TERVAERT, J. C.; VAN PAASSEN, P.; DAMOISEAUX, J. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1107, n. 1, p. 251-258, 2007. ISSN 1749-6632.

TEY, H. L.; WALLENGREN, J.; YOSIPOVITCH, G. Psychosomatic factors in pruritus. **Clin Dermatol**, v. 31, n. 1, p. 31-40, 2013 Jan-Feb 2013. ISSN 1879-1131. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245971> >.

VERBAAN, H. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients. **J Intern Med**, v. 245, n. 2, p. 127-32, Feb 1999. ISSN 0954-6820. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081515> >.

WASLEY, A.; ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Semin Liver Dis**, v. 20, n. 1, p. 1-16, 2000. ISSN 0272-8087. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895428> >.

WEHMEYER, M. H. et al. Safety and efficacy of protease inhibitor based combination therapy in a single-center "real-life" cohort of 110 patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. **BMC Gastroenterol**, v. 14, p. 87, 2014. ISSN 1471-230X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24884400> >.

WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. **J**

**Viral Hepat**, v. 6, n. 1, p. 35-47, Jan 1999. ISSN 1352-0504. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10847128> >.

\_\_\_\_\_. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. **J Clin Pharmacol**, v. 44, n. 1, p. 20-9, Jan 2004. ISSN 0091-2700. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681338> >.

\_\_\_\_\_. Hepatitis C. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> >  
Acesso em 02/0316

WOLFF, K. et al. **Fitzpatrick Tratado de Dermatologia**. In: REVINTER (Ed.). 7a Edicao, v. Volume I e II, 2011.

WRIGHT, M. et al. Treatment of histologically mild hepatitis C virus infection with interferon and ribavirin: a multicentre randomized controlled trial. **J Viral Hepat**, v. 12, n. 1, p. 58-66, Jan 2005. ISSN 1352-0504. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15655049> >.

WU, Y. et al. Activation of T cells by carbamazepine and carbamazepine metabolites. **J Allergy Clin Immunol**, v. 118, n. 1, p. 233-41, Jul 2006. ISSN 0091-6749. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16815161> >.

WÖLFER, L. U. et al. [Interferon-alpha-induced psoriasis vulgaris]. **Hautarzt**, v. 47, n. 2, p. 124-8, Feb 1996. ISSN 0017-8470. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8868456> >.

ZEUZEM, S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. **N Engl J Med**, v. 364, n. 25, p. 2417-28, Jun 2011. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696308> >.

\_\_\_\_\_. Anti-viral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype-1 (HCV-1) patients refractory to pegylated interferon (PEGIFN-alpha). *Hepatology*, 2005, JOHN WILEY & SONS INC 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA. p.233A-234A.

ZHANG, J. et al. Single dose pharmacokinetics of a novel hepatitis C protease inhibitor, SCH 503034, in an oral capsule formulation. *Hepatology*, 2005, JOHN WILEY & SONS INC 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA. p.535A-535A.

ZUCCATI, G. et al. Pruritus ani. **Dermatol Ther**, v. 18, n. 4, p. 355-62, 2005 Jul-Aug 2005. ISSN 1396-0296. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16297009> >.

