

LEONARDO AMÉDÉE PÉRET

**MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS DURANTE O
TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA COM
INTERFERON ALFA PEGUILADO E RIBAVIRINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre.

Orientador: Prof. Antônio Carlos Martins Guedes

Co-orientadora: Profa. Rosângela Teixeira

**BELO HORIZONTE
2006**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

VICE-REITORA

Profª. Heloisa Maria Murgel Starling

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Jaime Arturo Ramirez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR

Prof. Francisco José Penna

VICE-DIRETOR

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

COORDENADOR

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

SUB-COORDENADOR

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

COLEGIADO

Representantes Docentes

Prof. Carlos Faria Santos Amaral (Coordenador)
Profª. Maria da Consolação Vieira Moreira (Sub-coordenadora)
Prof. Antônio Carlos Martins Guedes
Prof. Marcus Vinícius de Melo Andrade
Prof. Nilton Alves Rezende
Profª. Valéria Maria de Azevedo Passos

Representante Discente

Elizabete Rosária de Miranda

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço aos meus pais, pois tudo que consegui até hoje só foi possível porque eles estiveram sempre presentes e me proporcionaram condições para que eu pudesse crescer e enfrentar as dificuldades em meu caminho.

Aos meus irmãos Frederico e Cristina e à minha cunhada Liv, pelo carinho, apoio e contribuições na elaboração do trabalho.

À minha avó Guiomar e aos meus tios, que contribuíram tanto para a minha formação pessoal e profissional.

Ao meu amigo Eduarley, que foi grande companheiro nesse trajeto, obrigado por tudo.

A todos os amigos que estiveram presentes nesse período pelo grande apoio, contribuição e paciência, em especial à amiga e colega Fernanda de Camargos Almeida.

Ao orientador, Prof. Dr. Antônio Carlos Martins Guedes, pela oportunidade de realizar esse trabalho, pela efetiva orientação, pelos ensinamentos e pela amizade.

À co-orientadora Profa. Dra. Rosângela Teixeira, que tão gentil e prontamente permitiu a realização do trabalho no Ambulatório de Hepatites Virais, e que trouxe valiosa contribuição em todas as etapas desta pesquisa.

Aos médicos do Ambulatório de Hepatites Virais pela boa vontade e grande ajuda no recrutamento e avaliação dos pacientes. Aos médicos e professores do Ambulatório de Dermatologia pelo apoio e colaboração em todos esses anos de formação.

Aos pacientes que carinhosamente participaram da pesquisa, e com quem tanto aprendi.

Aos funcionários do 5º andar do Ambulatório Bias Fortes e do ambulatório de Hepatites Virais, em especial a Rita e Silvana. A todos os funcionários do Ambulatório de Dermatologia, não somente pela ajuda na realização deste trabalho, mas por tudo em que me ajudaram ao longo dos últimos anos. À minha secretária Grazielle por toda a dedicação e pelo suporte nas horas difíceis.

Aos colegas que de alguma forma contribuíram com seu apoio e idéias para o desenvolvimento do projeto e elaboração da dissertação: aos médicos Eric Bassetti Soares, Geraldo Magela Magalhães, Maria de Lourdes Ribeiro de Carvalho, e à farmacêutica Yara Alvarenga Drumond. Ao Prof. Claudemir Roberto Aguilar, pela realização dos exames micológicos.

À dentista Soraya de Mattos Camargo Grossmann, grande companheira de trabalho, pela boa convivência, amizade e importantes contribuições.

À médica e amiga Emília Bicalho Costa, que durante o curso de Medicina participou ativamente deste trabalho, com grande dedicação, responsabilidade, amor e respeito pelos pacientes, e com quem pude contar em todos os momentos. Muito obrigado!

À CAPES pela ajuda financeira. Ao Instituto Alfa de Gastroenterologia pela permissão para o desenvolvimento da pesquisa no Ambulatório de Hepatites Virais.

Ao colegiado e professores do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e aos funcionários do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da UFMG, pela grande colaboração.

RESUMO

A hepatite C é atualmente um dos principais problemas em saúde pública no mundo. Sua evolução é na maioria das vezes crônica, e suas principais complicações são a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular. Manifestações extra-hepáticas completam o quadro clínico da infecção. A base do seu tratamento está no uso do interferon alfa associado a ribavirina. Embora a introdução mais recente da forma peguilada do interferon alfa (Peg-IFN alfa) tenha melhorado a resposta terapêutica, a eficácia do tratamento permanece baixa. Soma-se a isso a alta incidência de complicações associadas ao uso dessas drogas, como febre, perda de peso, anemia, neutropenia e depressão. Alterações dermatológicas como alopecia, dermatite, prurido e reações nos locais das aplicações subcutâneas do interferon foram associadas ao tratamento da hepatite C em grandes ensaios clínicos randomizados. Outras alterações foram esporadicamente relatadas em estudos com pequeno número de pacientes. O objetivo do estudo foi descrever as principais manifestações dermatológicas observadas em 46 pacientes durante o tratamento da hepatite C com Peg-IFN alfa e ribavirina, procurando-se verificar a associação entre as alterações encontradas e o uso desse esquema terapêutico. Os pacientes foram submetidos a exame dermatológico antes de iniciar o tratamento para hepatite C, e reavaliados periodicamente durante 24 semanas a partir da sua introdução. As principais alterações observadas durante o tratamento foram xerose cutânea (95,7% dos casos), xerostomia avaliada subjetivamente (79,1%), queda acentuada dos cabelos (65,9%), ictiose (50%) e prurido (47,8%). A comparação com a avaliação pré-tratamento evidenciou aumento estatisticamente significativo na ocorrência dessas variáveis após a introdução do tratamento. Reações de fotossensibilidade (17,4%) e outras lesões cutâneas inflamatórias ocorreram em menor número de pacientes. Eritema e placas eritematosas nos locais das aplicações do Peg-IFN alfa foram comuns (76,1% dos casos). Avaliou-se a influência de outras variáveis no aparecimento das alterações dermatológicas, incluindo sexo, idade, atopia, genótipo viral,

grau de fibrose hepática, exposição prévia ao tratamento e tipo de Peg-IFN alfa utilizado (2a ou 2b). Idade mais avançada correlacionou-se positivamente à ocorrência da xerostomia e da fotossensibilidade. Eritema e placas nos locais de aplicação do interferon foram mais relacionados ao tipo alfa 2b. Os resultados indicam uma associação entre o tratamento da hepatite C crônica e o aparecimento de alterações dermatológicas, especialmente xerostomia, prurido e queda acentuada dos cabelos. Xerose cutânea, ictiose e fotossensibilidade também podem estar relacionadas ao tratamento. Eritema e placas nos locais das aplicações do IFN são comuns e podem ser mais frequentes com o tipo alfa 2b. Outras investigações são necessárias para confirmar esses achados.

Palavras-chaves: Erupção por droga; Pele/efeito de drogas; Interferon alfa/efeitos adversos; Ribavirina/efeitos adversos; Hepatite C crônica/terapia; Sintomas

ABSTRACT

Hepatitis C has become one of the most important diseases worldwide. Most of the patients infected by hepatitis C virus (HCV) develop chronic infection. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma are the most important complications of the disease, but there are also extra-hepatic manifestations. The cornerstone of the treatment is the use of a combination of interferon alfa and ribavirin. Although the recent introduction of a pegylated form of the interferon alfa (Peg-IFN alfa) has increased therapeutic response, the efficacy of the treatment remains low. Side effects of these drugs are very common, and include flu-like syndrome, weight loss, depression, anemia and neutropenia. Dermatological manifestations associated with treatment in randomized trials have been described and the most common are alopecia, rash, pruritus and injection-site reactions. We sought to investigate the most common dermatological manifestations associated with the treatment of chronic hepatitis C with Peg-IFN alfa and ribavirin in a cohort of 46 patients. Patients were submitted to a complete dermatological evaluation prior to the treatment and for the first 24 weeks after the beginning of the drugs. The influence of other variables on the occurrence of dermatological manifestations was also evaluated, including age, sex, atopy, viral genotype, degree of hepatic fibrosis, previous exposition to the drugs and type of Peg-IFN prescribed (2a or 2b). The most common findings observed during the treatment were cutaneous xerosis (95,7%), xerostomia (79,1%), hair loss (65,9%), ichthyosis (50%) and pruritus (47,8%). Comparative analysis with pretreatment data showed statistically significant increase in the occurrence of these manifestations after the introduction of drug therapy. Photosensitivity (17,4%) and other cutaneous findings occurred in a small percentage of patients. Erythema and erythematous plaques were common in injection-sites of Peg-IFN alfa (76,1%). Older age was positively related to xerostomia and photosensitivity. Erythema and erythematous plaques at injection-sites were more related to Peg-IFN alfa 2b. Our results indicate an association between

chronic hepatitis C treatment and the appearance of dermatological manifestations, particularly xerostomia, pruritus and hair loss. Cutaneous xerosis, ichthyosis and photosensitivity may also be related to treatment. Erythema and plaques at injection-sites are common and may be more frequent with Peg-IFN alfa 2b. Additional investigations are necessary to confirm these findings.

Keywords: Drug eruptions; Skin/drug effects; Interferon-alpha/adverse effects; Ribavirin/adverse effects; Hepatitis C/drug therapy; Symptoms

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA -	ácido desoxirribonucleico
EIA -	ensaio imunoenzimático
HBV -	vírus da hepatite B
HC-UFMG -	Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais
HCV -	vírus da hepatite C
HIV -	vírus da imunodeficiência humana
HTLV -	vírus linfotrópico humano
IAG -	Instituto Alfa de Gastroenterologia
IFN -	interferon
IL-1 -	interleucina 1
IRF -	fator regulador do interferon
JAK -	Janus-cinase
LP -	líquen plano
LPC -	líquen plano cutâneo
LPO -	líquen plano oral
MHC -	complexo principal de histocompatibilidade
PCR -	reação em cadeia da polimerase
PCT -	porfiria cutânea tarda
Peg-IFN -	interferon peguilado
RNA -	ácido ribonucleico
RVS -	resposta virológica sustentada
SS -	síndrome de Sjögren
STAT -	transdutores de sinal e ativadores da transcrição
SUS -	Sistema Único de Saúde
TGF- β -	fator transformador de crescimento beta
TMA -	amplificação mediada pela transcriptase
TNF- α -	fator de necrose tumoral alfa
TSH -	hormônio tireoestimulante
URO-D -	uroporfirinogênio descarboxilase

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Eflúvio telógeno	98
FIGURA 2 – Lesão eczematosa na região cervical	98
FIGURA 3 – Corte histológico de pele mostrando infiltrado inflamatório perivascular e dermatite de interface. HE	99
FIGURA 4 – Placa eritematosa no local da aplicação do interferon peguilado	99

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Distribuição da frequência de genótipos do HCV em pacientes portadores de hepatite C crônica.....	63
GRÁFICO 2 – Distribuição da frequência de pacientes portadores de hepatite C crônica avaliados por períodos de seguimento dermatológico.....	67
GRÁFICO 3 – Distribuição dos pacientes segundo o número de consultas dermatológicas realizadas durante o tratamento de hepatite C crônica com Peg-IFN e ribavirina.....	67
GRÁFICO 4 – Distribuição da frequência de xerostomia em pacientes portadores de hepatite C crônica no período pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina	69
GRÁFICO 5 – Distribuição da frequência da xerose cutânea em pacientes portadores de hepatite C crônica nos períodos pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina.....	72
GRÁFICO 6 – Distribuição da frequência de ictiose em pacientes portadores de hepatite C crônica no período pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina	74
GRÁFICO 7 – Distribuição da frequência do eflúvio telógeno em pacientes portadores de hepatite C crônica no período pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina.....	76
GRÁFICO 8 – Distribuição da frequência de prurido em pacientes portadores de hepatite C crônica no período pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina	78
GRÁFICO 9 – Distribuição da frequência da dermatite seborréica em pacientes portadores de hepatite C crônica no período pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina.....	80
GRÁFICO 10 – Distribuição da frequência das placas eritematosas/eritema nos locais das aplicações do Peg-IFN alfa do primeiro ao quinto período do seguimento dermatológico, durante o tratamento da hepatite C crônica ..	83

LISTA DE QUADRO

QUADRO 1 –Medicamentos potencialmente causadores de xerostomia usados simultaneamente ao tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina.....	71
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Medicamentos utilizados pelos pacientes portadores de hepatite C crônica na avaliação dermatológica inicial prévia ao início do tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina	62
TABELA 2 -	Frequência das principais alterações dermatológicas pesquisadas na avaliação inicial de pacientes portadores de hepatite C crônica	64
TABELA 3 -	Alterações dermatológicas diversas observadas na avaliação inicial de pacientes portadores de hepatite C crônica	65
TABELA 4 -	Frequência das principais alterações dermatológicas pesquisadas em pacientes portadores de hepatite C crônica durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina	68
TABELA 5 -	Alterações dermatológicas diversas observadas em pacientes portadores de hepatite C crônica durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina	68
TABELA 6 -	Análise comparativa da evolução da xerostomia entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico	70
TABELA 7 -	Associação entre o uso de medicamentos potencialmente causadores de xerostomia e a ocorrência dessa alteração no período do seguimento dermatológico	71
TABELA 8 -	Análise comparativa da evolução da xerose cutânea entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico	73
TABELA 9 -	Análise da relação entre as ocorrências de xerose cutânea e de xerostomia durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina	73
TABELA 10 -	Análise comparativa da evolução da ictiose entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico	75
TABELA 11 -	Análise comparativa da evolução do eflúvio telógeno entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico	77
TABELA 12 -	Análise comparativa da evolução do prurido entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico	79
TABELA 13 -	Análise comparativa da evolução da dermatite seborréica entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico	81

TABELA 14 -	Frequência de alterações observadas nos locais das aplicações subcutâneas do Peg-IFN alfa durante o tratamento da hepatite C crônica	84
TABELA 15 -	Associação entre os sexos e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina	85
TABELA 16 -	Associação entre os sexos e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina	86
TABELA 17 -	Associação entre a idade e a ocorrência de alterações dermatológicas durante tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina.....	87
TABELA 18 -	Associação entre a idade e a ocorrência de alterações dermatológicas durante tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina.....	88
TABELA 19 -	Associação entre a presença de atopia e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina	89
TABELA 20 -	Associação entre os genótipos do HCV e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina	90
TABELA 21 -	Associação entre os genótipos do HCV e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina	91
TABELA 22 -	Associação entre o estágio de fibrose hepática e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina	92
TABELA 23 -	Associação entre o estágio de fibrose hepática e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina	93
TABELA 24 -	Associação entre o tratamento prévio da hepatite C crônica e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o retratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina	94
TABELA 25 -	Associação entre o tratamento prévio da hepatite C crônica e a ocorrência das alterações dermatológicas durante o retratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina	95

TABELA 26 - Associação entre os tipos de Peg-IFN alfa e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica .. 96

TABELA 27 - Associação entre os tipos de Peg-IFN alfa e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica .. 97

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1	Hepatite C	24
2.2	Tratamento da hepatite C	26
2.2.1	Interferon alfa peguilado	27
2.2.2	Mecanismo de ação do interferon alfa	27
2.2.3	Ribavirina	29
2.3	Manifestações extra-hepáticas na hepatite C crônica	29
2.3.1	Crioglobulinemia mista	30
2.3.2	Sialoadenite e síndrome de Sjögren	32
2.3.3	Porfiria cutânea tarda	36
2.3.4	Líquen plano	39
2.3.5	Outras manifestações dermatológicas associadas à hepatite C	41
2.4	Manifestações dermatológicas relacionadas ao tratamento da hepatite C	43
2.4.1	Efeitos adversos dermatológicos nos ensaios clínicos de tratamento da hepatite C	43
2.4.2	Estudos descritivos e comparativos sobre efeitos adversos dermatológicos do tratamento da hepatite C	45
2.4.2.1	Sarcoidose	47
2.4.2.2	Vitiligo	48
2.4.2.3	Psoríase	48
2.4.2.4	Outras manifestações	48
3	OBJETIVOS.....	50
3.1	Objetivos gerais	51
3.2	Objetivos específicos	51
4	PACIENTES E MÉTODOS	52

4.1	População do estudo	53
4.2	Seleção dos pacientes	53
4.2.1	Critérios de inclusão	53
4.2.2	Critérios de exclusão	54
4.3	Avaliação dermatológica	54
4.4	Avaliação laboratorial	55
4.5	Definição das variáveis pesquisadas	56
4.6	Análise estatística	59
5	RESULTADOS	60
5.1	Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes na avaliação inicial	61
5.2	Avaliação dermatológica inicial	63
5.3	Tratamento da hepatite C	63
5.4	Avaliações dermatológicas durante o seguimento	65
5.4.1	Xerostomia	68
5.4.2	Xerose cutânea	72
5.4.3	Ictiose	74
5.4.4	Eflúvio telógeno	75
5.4.5	Prurido	77
5.4.6	Dermatite seborréica	79
5.4.7	Outras alterações dermatológicas	81
5.4.8	Alterações cutâneas nos locais das aplicações do Peg-IFN	83
5.5	Avaliação da influência das variáveis epidemiológicas e clínicas, e do tipo de interferon peguilado na ocorrência das alterações dermatológicas, no período do seguimento	84
6	DISCUSSÃO	100
6.1	Xerostomia	101
6.2	Xerose cutânea e ictiose	105
6.3	Eflúvio telógeno	109

6.4	Prurido	112
6.5	Dermatite seborréica	115
6.6	Outras manifestações dermatológicas	115
6.7	Reações nos locais de aplicação do interferon alfa peguilado	122
7	CONCLUSÕES	125
8	PROPOSIÇÕES	127
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	130
	ANEXOS	142

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Desde a identificação de seu agente causal em 1989, a hepatite C tem sido reconhecida como um dos principais problemas em saúde pública, com grande impacto econômico e na qualidade de vida das populações. Até 1998 existiam cerca de 170 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 1999). No Brasil, a prevalência da infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) na população, encontra-se em torno de 1%, mas os estudos de prevalência de base populacional são, ainda, escassos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2001).

Trata-se de uma doença de grande tendência a cronicidade, e as principais complicações são a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular (HOOFNAGLE, 2002). Além disso, manifestações extra-hepáticas também têm sido descritas na infecção pelo HCV. De acordo com Bonkovsky e Mehta (2001), incluem-se aí doenças que cursam com alterações dermatológicas, como crioglobulinemia mista, sialoadenite, porfiria cutânea tarda (PCT) e líquen plano (LP). Outras dermatoses foram descritas em relatos e séries de pacientes com hepatite C, e sua relação com essa infecção permanece controversa.

O tratamento atual da hepatite C baseia-se no uso do interferon (IFN) alfa 2a ou 2b associado à ribavirina. A adição de uma molécula de polietilenoglicol ao IFN alfa permitiu aumento significativo na meia-vida do medicamento e melhores respostas terapêuticas em pacientes com hepatite C (FRIED *et al.*, 2002; MANNS *et al.*, 2001). Entretanto, a eficácia do tratamento ainda é relativamente baixa, próxima a 50% em pacientes portadores do genótipo 1 do HCV, o mais comum no Brasil e no mundo.

Os efeitos adversos desses medicamentos são comuns e freqüentemente limitam o tratamento. Incluem principalmente alterações hematológicas, perda de peso, depressão, febre e síndrome gripal (FRIED *et al.*, 2002; MANNS *et al.*, 2001).

Alterações dermatológicas como alopecia, prurido, *rash* e reações nos locais das aplicações das diferentes formulações do IFN alfa também foram encontradas nos principais ensaios clínicos de tratamento da hepatite C. Contudo, nesses estudos, características clínicas detalhadas dessas manifestações não foram descritas.

Existem estudos comparativos pequenos como o de Sookoian *et al.* (1999), séries de casos como os de Dereure *et al.* (2002) e Toyofuku *et al.* (1994) e muitos relatos de caso de lesões cutâneo-mucosas durante o tratamento com IFN e ribavirina. A análise desses estudos também sugere que o uso do IFN alfa e da ribavirina está relacionado ao aparecimento de complicações dermatológicas. Suspeitou-se que tenham sido decorrentes de efeitos imunomoduladores dessas drogas. Em determinados casos podem ter representado exacerbações de doenças pré-existentes, incluídas aí manifestações extra-hepáticas da hepatite C. Entretanto, embora alguns trabalhos tenham sido úteis para melhor compreensão dessas alterações, muitos dos quadros descritos não podem ser inequivocamente associados ao uso dos medicamentos.

Não existem estudos no Brasil sobre as manifestações dermatológicas no tratamento da hepatite C. Conhecer a freqüência, as características e a evolução das principais alterações e procurar determinar o grau de associação com os medicamentos pode ser uma grande contribuição para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, redução da morbidade e aumento da adesão ao tratamento.

Assim, os objetivos deste estudo foram descrever as principais alterações dermatológicas observadas em pacientes com hepatite C durante o tratamento com o interferon alfa peguilado

(Peg-IFN alfa) e ribavirina, e procurar estabelecer uma possível relação de causa entre o uso dessas drogas e o aparecimento dessas alterações.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hepatite C

A hepatite C é causada por um vírus pertencente ao gênero *Hepacivirus* e à família *Flaviviridae*, primeiramente identificado em 1989 (CHOO *et al.*, 1989). É formado por uma cadeia simples de RNA com uma única região de leitura, a qual produz uma proteína de cerca de 3000 aminoácidos, posteriormente clivada em proteínas estruturais e não estruturais. O vírus é classificado em seis diferentes genótipos designados por números, e mais de 50 subtipos designados por letras minúsculas. Essa classificação é baseada nas diferenças genômicas, decorrentes de alta taxa de mutações. A frequência relativa dos genótipos varia significativamente entre diferentes regiões geográficas (HOOFNAGLE, 2002). O HCV se replica preferencialmente nos hepatócitos, mas não é diretamente citopático, podendo levar a uma infecção persistente.

Calcula-se que ao menos 170 milhões de pessoas sejam portadoras da infecção pelo HVC (WHO, 1999). Nos Estados Unidos calcula-se que a prevalência da infecção pelo HCV seja de pelo menos 1,8%, com predominância dos genótipos 1a e 1b (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002). O genótipo 1b é em geral o mais prevalente em todo o mundo. No Brasil os genótipos 1, 2 e 3 são os mais frequentemente encontrados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2001).

A principal via de transmissão do vírus é a exposição parenteral por transfusão de sangue e derivados, uso de drogas endovenosas, exposição profissional, hemodiálise e transplante de órgãos. A frequência de transmissão sexual é baixa (5%), mas a infecção com o vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) aumenta o risco de contágio com o HCV. A

transmissão vertical é baixa, e pode estar relacionada à carga viral materna, e a transmissão pelo leite materno é considerada incomum (BONKOVSKY; MEHTA, 2001).

A infecção pelo HCV é assintomática ou paucissintomática na grande maioria dos casos, tanto na sua forma aguda como em sua forma crônica, o que dificulta muito a determinação exata da época do contágio. O período de incubação médio é de sete semanas, mas pode variar entre três e 12 semanas. Apenas um terço dos pacientes apresentarão sintomas, na maioria leves, mas indistinguíveis das outras formas de hepatite viral. Calcula-se que 75% a 85% dos pacientes infectados evoluirão para a forma crônica, definida pela persistência do HCV após seis meses do contágio (HOOFNAGLE, 2002).

A probabilidade de progressão para a infecção crônica depende de vários fatores. Sexo feminino, faixa etária mais jovem, e presença de sintomas na fase aguda são fatores associados a menor tendência a cronicidade, enquanto a raça negra e os estados de imunodeficiência parecem contribuir para maior predisposição à infecção crônica (HOOFNAGLE, 2002).

As principais consequências da hepatite C crônica são a fibrose hepática progressiva que leva à cirrose, a insuficiência hepática e o carcinoma hepatocelular. A progressão da hepatite C crônica é lenta e o aparecimento de complicações graves se dá tipicamente duas e três décadas após o contágio. A proporção de pacientes que evoluem para cirrose situa-se em torno de 10 a 15%. O carcinoma hepatocelular se desenvolve quase sempre em pacientes que apresentam cirrose. Alguns fatores podem contribuir para acelerar a progressão da doença, como idade avançada à época do contágio, sexo masculino, ingestão de álcool e drogas hepatotóxicas, contaminantes ambientais, infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sobrecarga de ferro, esquistossomose, e doença gordurosa do fígado de etiologia não alcoólica. A progressão da hepatite C crônica também pode ser mais rápida em pacientes com deficiência imune,

incluindo os portadores da infecção pelo HIV (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002).

O diagnóstico da hepatite C é feito inicialmente pela pesquisa de anticorpos anti-HCV no soro, através do ensaio imunoenzimático ELISA (EIA), e confirmado pela detecção do RNA viral pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou por amplificação mediada pela transcriptase (TMA) (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002).

2.2 Tratamento da hepatite C

O tratamento da hepatite C é, em geral, reservado aos pacientes com cirrose hepática ou com risco de evolução para cirrose, de acordo com as recomendações atuais dos consensos nacional e internacional (BRASIL, 2002; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002).

As drogas utilizadas atualmente para o tratamento da hepatite C incluem o IFN alfa 2a recombinante (ou convencional), o IFN alfa 2b recombinante, o Peg-IFN alfa 2a, o Peg-IFN alfa 2b e a ribavirina. A associação do Peg-IFN alfa com a ribavirina mostrou-se superior ao uso do IFN alfa recombinante isolado, ou associado à ribavirina, na indução de resposta virológica sustentada (RVS), especialmente em pacientes com o genótipo 1 (FRIED *et al.*, 2002; MANNS *et al.*, 2001; POYNARD *et al.*, 1998). Entretanto, não há estudos que compararam a eficácia dos dois tipos de Peg-IFN.

Pacientes com o genótipo 1, que apresenta maior resistência ao tratamento antiviral, são tratados por 48 semanas com Peg-IFN alfa em aplicações subcutâneas semanais, associado à ribavirina em doses diárias por via oral. Os portadores dos genótipos 2 e 3 são, em geral, tratados por 24 semanas com IFN alfa recombinante por via subcutânea, três vezes por semana, associado a doses diárias de ribavirina.

2.2.1 Interferon alfa peguilado

Existem atualmente dois tipos de Peg-IFN alfa disponíveis para uso, denominados alfa 2a e alfa 2b, que possuem estruturas químicas e propriedades farmacológicas distintas (FOSTER, 2004).

Os polietilenoglicóis são moléculas biologicamente inertes que podem ser ligadas a proteínas para reduzir sua degradação e ao mesmo tempo manter sua atividade biológica. O Peg-IFN alfa 2a é formado por uma molécula de polietilenoglicol de 40 kDa ligada ao IFN alfa 2a, enquanto o Peg-IFN alfa 2b consiste em uma molécula de polietilenoglicol de 12 kDa ligada à molécula do IFN alfa 2b. A peguilação do IFN permitiu o uso da droga em intervalos maiores que os preconizados para o IFN recombinante.

As estruturas químicas dos Peg-IFN estão associadas a diferenças em suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. O Peg-IFN alfa 2b é suscetível à hidrólise e, uma vez injetado, o IFN é liberado da molécula de polietilenoglicol, circulando amplamente pelos tecidos. Sua meia-vida de eliminação é de cerca de 40 horas. Por outro lado, o Peg-IFN alfa 2a não está sujeito à hidrólise e sua molécula circula intacta, permanecendo restrita principalmente ao espaço intravascular e aos tecidos bem perfundidos. Sua meia-vida de eliminação é de 65 horas. É possível que essas diferenças na absorção e na eliminação das drogas possam influenciar no tempo para o aparecimento de efeitos adversos (FOSTER, 2004).

2.2.2 Mecanismo de ação do interferon alfa

O IFN alfa, juntamente com o IFN beta são denominados IFN do tipo 1. Os IFN do tipo 1 são produzidos endogenamente pelas células dendríticas plasmocitóides, embora, também possam

ser produzidos por quase todos os tipos de células, em resposta a agentes bacterianos e virais (THEOFILOPOULOS *et al.*, 2005).

O receptor dos IFN do tipo 1 consiste em duas subunidades que, após a ligação com o IFN, ativam Janus-cinases (JAK), as quais fosforilam proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STAT). As STAT então se desligam do receptor e migram para o núcleo, onde se associam ao fator regulador 9 do IFN (IRF-9) promovendo a transcrição dos genes respondedores ao IFN.

Os IFN induzem a produção de diversos fatores de transcrição e sua expressão é ao mesmo tempo regulada por esses fatores. Os mais importantes são os IRF, aos quais têm sido atribuídas funções significativas no desenvolvimento e na regulação do sistema imune (THEOFILOPOULOS *et al.*, 2005). Os IFN do tipo 1, através dos fatores de transcrição, regulam a expressão de diversos genes, cujos produtos são fundamentais à regulação tanto da imunidade inata quanto da adaptativa. Assim, o IFN alfa exibe um amplo espectro de atividades biológicas, com propriedades antivirais, antiproliferativas, atuação sobre linfócitos B e T, células *natural killer*, monócitos, macrófagos e células dendríticas. Estimula ainda a expressão de antígenos ligados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) da classe I, a ativação de genes pró-apoptóticos e repressão de genes antiapoptóticos, e possui também atividade antiangiogênica (PESTKA *et al.*, 2004).

Os mecanismos exatos de ação do IFN alfa no tratamento da hepatite C crônica não estão definidos. A atividade antiviral está ligada à produção de proteínas que inibem a replicação viral, e que comprometem a função das células infectadas. A peguilação do IFN alfa 2a foi correlacionada a níveis mais sustentados da proteína efetora 2', 5'- oligoadenilato-sintetase, quando comparado ao IFN alfa 2a convencional em voluntários saudáveis (PLOSKE; KEATING, 2004).

Alguns estudos apontam para a importância dos efeitos imunomoduladores do IFN na resposta terapêutica. Em estudo conduzido por Kamal *et al.* (2002) a maior eficácia observada no tratamento com Peg-IFN em monoterapia, ou associado à ribavirina, em comparação ao IFN convencional, foi correlacionada à indução de uma resposta mais vigorosa e sustentada do tipo Th1, específica contra vários antígenos do HCV. Outros estudos também correlacionaram a melhor resposta virológica ao aumento da resposta do tipo Th1 (MARINHO *et al.*, 2004).

2.2.3 Ribavirina

A ribavirina é um análogo nucleosídeo da guanina, cujo mecanismo de ação, exato, é desconhecido. Os mecanismos propostos para explicar a atividade antiviral da ribavirina foram: inibição da inosina monofosfato desidrogenase, efeito supressivo direto sobre a RNA-polimerase viral, e atividade mutagênica sobre os vírus. Além disso, a ribavirina possui efeitos imunomoduladores que também podem contribuir para sua eficácia. Demonstrou-se que a ribavirina pode estimular a resposta do tipo Th1, o que pode explicar a maior eficácia de sua associação ao IFN no tratamento da hepatite C (TAM *et al.*, 1999). Por outro lado, a ribavirina também levou à diminuição na síntese de IFN gama, por inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas em células mononucleares do sangue periférico de pacientes infectados com o HCV. Isso sugere mecanismos adicionais para a sua atividade terapêutica (MEIER *et al.*, 2003).

2.3 Manifestações extra-hepáticas na hepatite C crônica

Diferentes manifestações extra-hepáticas têm sido descritas em pacientes com hepatite C. Não obstante, na maioria dos casos a relação causal direta é difícil de ser estabelecida e, portanto, a maioria dessas manifestações são, ainda, controversas de acordo com Agnello e De Rosa

(2004) e os aspectos da patogênese dessas doenças permanecem desconhecidos (BONKOVSKY; MEHTA, 2001). Acredita-se que a maioria das doenças esteja relacionada a fenômenos mediados pelo sistema imune, através da proliferação de linfócitos T monoclonais e policlonais desencadeada pelo HCV, com conseqüente deposição de imunocomplexos em vários órgãos, especialmente na pele e nos rins. Estudos demonstraram a presença do HCV e evidências de sua replicação nos ceratinócitos e nas glândulas sudoríparas écrinas (ORTIZ-MOVILLA *et al.*, 2002); nas células epiteliais da mucosa oral e nas lesões do líquen plano mucocutâneo (ARRIETA *et al.*, 2000; KUROKAWA *et al.*, 2003; LAZARO *et al.*, 2002); e nas glândulas salivares de pacientes com sialoadenite (ARRIETA *et al.*, 2001). Esses estudos sugerem que a presença do vírus nos tecidos também pode ser fator importante, mas não suficiente, na patogênese das manifestações cutâneas.

As principais manifestações extra-hepáticas descritas, incluídas doenças da pele e das mucosas, são: crioglobulinemia mista (AGNELLO *et al.*, 1992); elevação dos níveis de auto-anticorpos (CACOUB *et al.*, 2000); glomerulonefrite (MEYERS *et al.*, 2003); linfoma de células B (AGNELLO e DE ROSA, 2004); líquen plano (LODI *et al.*, 2004); porfiria cutânea tarda (CHUANG *et al.*, 1999); sialoadenite e síndrome de Sjögren (SS) (RAMOS-CASALS *et al.*, 2005b).

2.3.1 Crioglobulinemia mista

A crioglobulinemia mista é a manifestação extra-hepática mais bem documentada relacionada à hepatite C. As crioglobulinas são imunoglobulinas circulantes que se precipitam reversivelmente em baixas temperaturas. São classificadas em três grupos distintos, inicialmente descritos por Brouet *et al.* (1974). O tipo I consiste em uma imunoglobulina monoclonal isolada, usualmente IgG ou IgM. Os tipos II e III são formados por um fator reumatóide (uma imunoglobulina, em geral IgM) ligado a uma imunoglobulina IgG

policlonal. O fator reumatóide pode ser monoclonal (tipo II) ou policlonal (tipo III). As crioglobulinas dos tipos II e III são, portanto, imunocomplexos, e são chamadas de mistas.

A presença de crioglobulinemia mista pode estar ligada à ocorrência de neoplasias hematológicas malignas, infecções e doenças auto-imunes. A ocorrência de crioglobulinas circulantes não é, por vezes, acompanhada de manifestações clínicas. Essas, quando presentes, podem caracterizar a tríade que inclui artralgia, mialgia e púrpura palpável. A doença também pode cursar com maior gravidade, com manifestações heterogêneas relacionadas a um quadro de vasculite sistêmica, com acometimento renal, do sistema nervoso e de outros sistemas (AGNELLO; DE ROSA, 2004).

Desde o início da década de 1990, tornou-se evidente a associação entre a infecção pelo HCV e a crioglobulinemia mista, aí incluídos os tipos II e III (AGNELLO *et al.*, 1992). Existe alta prevalência do HCV em portadores de crioglobulinemia mista, e 35 a 90% dos portadores de hepatite C possuem crioglobulinas mistas circulantes (AGNELLO; DE ROSA, 2004; KAYALI *et al.*, 2002). De acordo com Agnello *et al.* (1992), outros dados que reforçam essa associação incluem a presença de anticorpos anti-HCV e do RNA viral no crioprecipitado e em lesões de vasculite cutânea crioglobulinêmica (AGNELLO; ABEL, 1997). Diferenças entre as prevalências podem ser decorrentes de características distintas entre as populações estudadas. Uma minoria desses pacientes apresenta sintomas relacionados à crioglobulinemia mista.

A avaliação mais recente de 443 pacientes portadores de crioglobulinemia mostrou uma prevalência de 73% de pacientes com hepatite C (TREJO *et al.*, 2001). Encontrou-se sobreposição significativa da infecção pelo HCV com a SS e o linfoma não-Hodgkin, nesse grupo de pacientes. Sugeriu-se, com base nestes dados e em dados anteriores, a possível relação entre o desenvolvimento do linfoma, a crioglobulinemia, a SS e a infecção pelo HCV.

Cerca de 46% dos pacientes desse estudo apresentavam sintomas atribuídos à presença das crioglobulinas.

A terapêutica da hepatite C induz o desaparecimento das crioglobulinas e a melhora das manifestações clínicas, especialmente cutâneas, conforme revisto por Cacoub *et al.* (2002b). A avaliação retrospectiva do uso do IFN alfa associado à ribavirina em 27 pacientes portadores de vasculite sistêmica e hepatite C, 22 dos quais com vasculite atribuída à crioglobulinemia, sugeriu que esse esquema é eficaz para o tratamento das manifestações relacionadas à vasculite, e possivelmente superior ao uso do IFN alfa em monoterapia. A melhora clínica e imunológica correlacionou-se à RVS (CACOUB *et al.*, 2002b). Em outro estudo prospectivo com 431 pacientes a RVS também foi associada à redução na frequência das crioglobulinas, em comparação com pacientes com viremia persistente após o tratamento (CACOUB *et al.*, 2002a). Estudos prospectivos com maior número de pacientes são ainda necessários para definição do melhor esquema, das dosagens e duração ideais do tratamento nesses casos.

Por outro lado, a terapêutica com o IFN alfa já foi correlacionada ao agravamento de lesões isquêmicas em pacientes com hepatite C e crioglobulinemia, e isso foi atribuído, em parte, ao seu efeito anti-angiogênico (CID *et al.*, 1999).

2.3.2 Sialoadenite e síndrome de Sjögren

A SS é uma doença auto-imune que acomete predominantemente as glândulas exócrinas, manifestando-se usualmente por xerostomia e xeroftalmia, e ainda por xerose cutânea e secura das mucosas nasal e vaginal. O acometimento das glândulas salivares caracteriza-se por uma sialoadenite linfocítica crônica. O espectro da doença, entretanto, se estende até o acometimento sistêmico, com a presença de auto-anticorpos, principalmente anti-Ro e anti-

La, e complicações como artrite, vasculite, alterações neurológicas e surgimento de linfomas de células B (NOUSARI; PROVOST, 2003). Segundo Vitali *et al.* (1993), a classificação européia para o diagnóstico da SS é a mais aceita e foi revista em 2002 (VITALI *et al.*, 2002). A doença é classificada nas formas primária e secundária. A forma secundária associa-se a outras doenças do tecido conectivo. A etiopatogenia da SS permanece obscura. Especula-se sobre possível etiologia viral.

Nos pacientes com hepatite C manifestações relacionadas ao acometimento das glândulas salivares foram descritas. O espectro dessas alterações inclui desde pacientes com critérios suficientes para o diagnóstico de SS, a casos de xerostomia e/ou sialoadenites de ocorrência isolada.

Haddad *et al.* (1992) descreveram alterações histopatológicas em glândulas salivares de pacientes portadores de hepatite C crônica, compatíveis com quadro de sialoadenite linfocítica semelhante à encontrada na SS. As alterações glandulares foram consideradas significativas em 57% dos pacientes (16/28) com hepatite C, e em somente 5% dos controles (1/22) sem doença hepática. Como apenas 10 dos 28 pacientes apresentavam xerostomia e nenhum apresentava xeroftalmia, os autores propuseram o termo sialoadenite linfocítica crônica, ao invés de SS para designar esse quadro relacionado à infecção crônica pelo HCV.

Posteriormente, vários estudos procuraram investigar a possível relação entre a hepatite C e a SS, com resultados bastante discrepantes, revistos por Nagao *et al.* (2003). A positividade para anticorpos anti-HCV em pacientes com SS variou de 0 a 40% e a frequência da SS nos pacientes com hepatite C foi de 9,5% a 57%, em diferentes séries. A avaliação de pacientes japoneses por Nagao *et al.* (2003) mostrou prevalências da SS em pacientes com o HCV de 25,9% e 21%, segundo os critérios europeu e japonês para classificação da SS, respectivamente. Possíveis motivos para as discrepâncias observadas podem estar

relacionados aos diferentes critérios adotados para classificação da SS, variações regionais na prevalência do HCV e diferenças genéticas entre as populações estudadas.

Na avaliação de 1614 pacientes portadores do HCV na França, observou-se a presença de xerostomia e/ou xeroftalmia em 11% dos casos (CACOUB *et al.*, 1999). Em outro estudo publicado por Cacoub *et al.* (2000), com 321 pacientes, essa prevalência situou-se também entre 10 e 12% dos casos, e a presença de crioglobulinas circulantes foi registrada em 56% dos pacientes. Entretanto, o encontro das crioglobulinas correlacionou-se negativamente com esses sintomas.

Nos estudos clínicos, muitas características clínicas, histológicas e imunológicas da SS foram observadas nos pacientes com hepatite C crônica. Esse fato fez com que, em 2002, o grupo de consenso euro-americano, ao elaborar a revisão dos critérios europeus de 1993 para classificação da SS, adicionasse a infecção pelo HCV aos critérios de exclusão para o diagnóstico da SS (VITALI *et al.*, 2002).

Ramos-Casals *et al.* (2005b) publicaram um estudo multicêntrico que incluiu 137 pacientes com hepatite C, com características clínico-laboratoriais da SS pelos critérios europeus de 1993. Observou-se que, em comparação com pacientes com SS primária, sem hepatite C, os portadores do HCV apresentavam menor diferença quanto ao sexo (relação sexo feminino/masculino de 3:1), idade mais avançada ao diagnóstico da SS, maior ocorrência de manifestações extraglandulares (possivelmente associadas à crioglobulinemia) e maior incidência de neoplasias. Além disso, quanto ao perfil imunológico, os pacientes com hepatite C apresentavam maior positividade para crioglobulinas, fator reumatóide, hipocomplementemia e anticorpos antinucleares, mas menor positividade para anti-Ro/La. Oitenta e cinco por cento desses pacientes também possuíam critérios para o diagnóstico de SS pela classificação de 2002. Baseado nesse fato e em evidências epidemiológicas, clínico-

laboratoriais e experimentais, sugeriu-se o termo SS secundária ao HCV para a classificação desses casos.

Os mecanismos através dos quais a infecção pelo HCV poderia desencadear a SS, ou um quadro SS-símile, não estão esclarecidos, mas a presença do vírus nas glândulas salivares e fenômenos auto-imunes parecem ser fatores essenciais nesse processo.

Além dos estudos clínicos e epidemiológicos, algumas evidências reforçam o papel do HCV na indução da SS. Arrieta *et al.* (2001) demonstraram que o HCV não somente infecta, mas também se replica nas células epiteliais das glândulas salivares de pacientes com sialoadenite crônica ou SS. Em um estudo experimental, ratos transgênicos que carregavam os genes E1 e E2 do envelope do HCV desenvolveram infiltrados linfocíticos nas glândulas salivares e lacrimais bastante semelhantes aos encontrados na SS (KOIKE *et al.*, 1997).

Em estudo recém-publicado, Bave *et al.* (2005) postularam que os interferons do tipo 1 e as células dendríticas plasmocitóides desempenham papel fundamental na etiopatogênese da SS. Infecções virais poderiam desencadear a apoptose celular e a formação de auto-anticorpos e imunocomplexos em pacientes predispostos, e tais imunocomplexos levariam ao estímulo para a produção de IFN. Os IFN, através de sua atuação sobre as células do sistema imune, perpetuariam o fenômeno da auto-imunidade, em um círculo vicioso semelhante ao proposto para o lúpus eritematoso sistêmico.

Por outro lado, o uso oral do IFN alfa em baixa dose, em pacientes com SS, para alívio da xerostomia, mostrou um aumento do fluxo salivar não estimulado comparado ao placebo (CUMMINS *et al.*, 2003). Uma ação imunomoduladora foi postulada, uma vez que em estudo anterior tal tipo de tratamento foi correlacionado a melhoras histológicas nas glândulas salivares (SHIOZAWA *et al.*, 1998). Entretanto, é possível que a melhora tenha sido

decorrente do aumento da transcrição do gene da aquaporina-5, proteína envolvida na produção da saliva (SMITH *et al.*, 1999).

A avaliação prospectiva de 12 pacientes portadores de SS secundária ao HCV foi realizada durante o tratamento da hepatite C com IFN alfa ou IFN alfa associado a ribavirina. A monoterapia com o IFN foi relacionada a maior número e maior gravidade de complicações imunológicas. Houve melhora da SS apenas em pacientes que receberam as drogas associadas. Nesse caso, a ribavirina pode ter exercido um efeito protetor contra complicações auto-imunes supostamente induzidas pelo IFN (DOFFOEL-HANTZ *et al.*, 2005).

2.3.3 Porfíria cutânea tarda

A porfíria cutânea tarda (PCT) é uma das formas de porfíria hepática e se caracteriza pela ocorrência de lesões cutâneas que se desenvolvem de forma crônica. Essas lesões incluem o aparecimento de bolhas subepidérmicas localizadas em áreas fotoexpostas, especialmente em áreas sujeitas a traumatismos repetidos, como o dorso das mãos e dos antebraços (BICKERS; FRANK, 2003). As bolhas se rompem formando crostas e, posteriormente, cicatrizes e milia. Outras alterações características são a hipopigmentação e a hiperpigmentação, a hipertricrose facial e alterações esclerodermiformes. Não há sintomas neurológicos, psiquiátricos ou dor abdominal.

A maioria das classificações divide a PCT em duas formas principais: a forma esporádica ou adquirida (tipo I) e a forma hereditária (tipo II), ambas relacionadas à deficiência da atividade da enzima uroporfirinogênio-descarboxilase (URO-D). O tipo II ocorre em cerca de 20% dos casos de PCT, com padrão de herança autossômico dominante.

A patogênese da PCT está relacionada à superprodução de uroporfirinas e heptacarboxilporfirinas no fígado, a partir do uroporfirinogênio, que é substrato normal da via

de biossíntese do heme. Três mecanismos principais foram propostos para explicar a produção aumentada desses metabólitos, e mais de um deles pode ocorrer no mesmo paciente, quais sejam: defeito hereditário ou adquirido da atividade da enzima URO-D, responsável pela etapa de descarboxilação do uroporfirinogênio, na via de biossíntese do heme; aumento da oxidação do uroporfirinogênio para uroporfirina (a qual não é substrato para síntese do heme); aumento na síntese do ácido 5-aminolevulínico, precursor do uroporfirinogênio (MEHTA *et al.*, 2001).

São importantes fatores na patogênese da PCT a sobrecarga de ferro, cuja causa mais comum está relacionada a mutações no gene HFE da hemocromatose hereditária, a ingestão excessiva de álcool, o uso de estrógenos e a ingestão de determinados poluentes químicos ambientais. Esses agentes parecem contribuir para a superprodução das porfirinas por meio dos mecanismos já citados. A hepatite C crônica e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm sido também relacionadas ao desenvolvimento da PCT.

O diagnóstico da PCT se baseia principalmente nas características clínicas e na avaliação das alterações laboratoriais. A urina pode apresentar coloração vermelha e, ao exame com a lâmpada de Wood, pode apresentar fluorescência róseo-avermelhada. A pesquisa de porfirinas na urina mostra elevação das uroporfirinas e, em menor grau, das coproporfirinas. A pesquisa é também positiva nas fezes, sendo de maior importância diagnóstica o encontro de isocoproporfirinas. As uroporfirinas encontram-se elevadas no plasma, mas não nos eritrócitos. Outros achados laboratoriais incluem aqueles associados à sobrecarga de ferro e às demais condições relacionadas à patogênese da PCT (BICKERS; FRANK, 2003).

Em algumas regiões a infecção crônica pelo HCV se constitui em fator de risco para o desenvolvimento da PCT. Na Espanha, a prevalência encontrada de infecção pelo vírus C em portadores de PCT variou de 34% a 91% e, na Itália, entre 76% e 91% (CHUANG *et al.*,

1999). Nos Estados Unidos, três estudos encontraram prevalências de 56% (BONKOVSKY *et al.*, 1998), 94% (CHUANG *et al.*, 1999) e 74% (EGGER *et al.*, 2002). No Brasil, a avaliação de 23 pacientes portadores de porfiria mostrou que 65,2% eram portadores do HCV (MARTINELLI *et al.*, 1999). Entretanto, no norte da Europa, na Austrália e na Nova Zelândia, apenas 4 a 23% dos pacientes pesquisados eram portadores do HCV. Diferenças na prevalência da hepatite C crônica entre essas áreas geográficas não são suficientes para explicar as variações citadas. Um estudo realizado na Itália correlacionou a presença do genótipo 1b com a ocorrência da PCT, mas esta associação necessita de maior investigação (CHUANG *et al.*, 1999).

Os mecanismos através dos quais a infecção pelo HCV pode induzir o aparecimento da PCT não estão claros. Uma das hipóteses sugeridas para explicar a patogênese da PCT nos portadores de hepatite C crônica seria a ocorrência de fenômenos auto-imunes.

O aumento do estresse oxidativo nos hepatócitos parece ser o mecanismo mais importante envolvido na patogênese da PCT nos pacientes com hepatite C, levando ao aumento da produção de uroporfirinas (BONKOVSKY *et al.*, 1998).

Embora a regressão das lesões cutâneas da PCT e a normalização das porfirinas urinárias após a terapêutica da hepatite C com o IFN alfa já tenham sido documentadas (SHEIKH *et al.*, 1998), existem relatos de aparecimento da PCT em pacientes com hepatite C, após o início do uso do Peg-IFN associado à ribavirina (THEVENOT *et al.*, 2005). É possível que o aumento na deposição hepática do ferro, secundário à hemólise induzida pela ribavirina, possa explicar o aparecimento da PCT nesses casos.

2.3.4 Líquen plano

O LP é uma doença inflamatória comum, de aspectos clínicos e histopatológicos característicos, mas de etiologia ainda desconhecida, que pode acometer a pele, as mucosas, as unhas e o couro cabeludo. Estima-se que a prevalência do LP na população mundial seja inferior a 1%, variando entre 0,14% e 0,8% (DAOUD; PITTELKOW, 2003).

Mecanismos imunológicos estão envolvidos na patogênese das lesões, através do reconhecimento de um estímulo antigênico e ativação de linfócitos T citotóxicos. Esses linfócitos promovem a apoptose de queratinócitos. O antígeno capaz de induzir a formação das lesões é desconhecido podendo tratar-se de um antígeno exógeno ou endógeno e, neste último caso, poder-se-ia classificar o líquen plano como uma doença auto-imune (DAOUD; PITTELKOW, 2003).

Desde a última década vários trabalhos têm sugerido que a infecção crônica pelo HCV poderia estar ligada à ocorrência do líquen plano. A relação entre o líquen plano e a hepatite C crônica é ainda discutível, e os estudos apontam para grande variação entre diferentes áreas geográficas. No Japão e em países da Europa mediterrânea a prevalência encontrada da infecção crônica pelo HCV em portadores de líquen plano foi bastante alta, chegando a 62% no Japão (NAGAO *et al.*, 1995). Por outro lado, em países do norte da Europa não foi encontrada associação entre as duas doenças. A maioria dos trabalhos avaliou pacientes com líquen plano oral (LPO), e esta forma pode estar mais relacionada à hepatite C que o líquen plano cutâneo (LPC).

Lodi *et al.* (2004) encontraram um percentual de 19,1% de positividade para anticorpos anti-HCV em 303 pacientes italianos com LPO, comparado a 3,2% no grupo controle. A revisão sistemática dos estudos comparativos que avaliaram a presença do HCV em casos de LP

pareceu confirmar a associação entre as doenças. É possível que a heterogeneidade entre os resultados dos estudos seja, ao menos em parte, devida às diferentes prevalências entre as áreas geográficas (LODI *et al.*, 2004). Em um estudo brasileiro 7,4% dos pacientes com líquen plano predominantemente cutâneo apresentaram sorologia positiva para o HCV. Nesse estudo a presença de anticorpos anti-HCV foi detectada em apenas 0,69% do grupo controle composto por doadores de sangue (GUERREIRO, 2005).

Poucos estudos avaliaram a prevalência do líquen plano em grupos de portadores do HCV. Dois estudos realizados na França, um dos quais envolveu 321 pacientes (CACOUB *et al.*, 2000), e outro 1614 (CACOUB *et al.*, 1999), mostraram uma prevalência de 1% de líquen plano. Outro estudo francês encontrou prevalência um pouco maior, de 4% (CRIBIER *et al.*, 1998). Em trabalho realizado nos Estados Unidos encontrou-se uma baixa porcentagem de casos (0,3%), mas significativamente mais alta que no grupo controle (0,13%) (EL-SERAG *et al.*, 2002). Na Espanha, a ocorrência de LPO em pacientes com hepatite C não foi significativamente maior que nos controles (BAGAN *et al.*, 1998). No Brasil o diagnóstico do LPO foi mais freqüente (4,7%) em portadores de hepatite C comparados ao grupo controle (0,6%) (FIGUEIREDO *et al.*, 2002). Outro estudo brasileiro encontrou uma prevalência de LPO de 2,33% em pacientes com hepatite C, significativamente maior que a da população geral (ALMEIDA, 2005).

Muitos autores acreditam que as lesões mucocutâneas do líquen plano possam ser causadas diretamente pelo HCV ou por distúrbios imunológicos por ele induzidos (CARROZZO *et al.*, 1996). É possível que a doença ocorra pela formação de auto-anticorpos contra antígenos epiteliais estruturalmente semelhantes ao HCV. Outra possibilidade seria a indução de lesões por linfócitos T infectados pelo HCV, que poderiam migrar para a pele e as mucosas, interagindo com queratinócitos e gerando o aparecimento de lesões.

Em alguns estudos procurou-se encontrar a presença de RNA viral em tecidos acometidos pelo LP. Existem evidências de que o HCV pode estar presente em lesões de LP e que o vírus pode replicar-se ativamente nos queratinócitos, tanto no LPO quanto no LPC (ARRIETA *et al.*, 2000; KUROKAWA *et al.*, 2003; LAZARO *et al.*, 2002).

A terapêutica da hepatite C com o IFN-alfa, associado ou não a ribavirina, pode contribuir para o aparecimento ou agravamento do líquen plano, mas foi também associada, em alguns casos, à melhora das lesões. Os mecanismos responsáveis por esses fenômenos não foram elucidados, mas acredita-se que estejam provavelmente ligados a distúrbios do sistema imune (DALEKOS *et al.*, 1998; NAGAO *et al.*, 1996; SOOKOIAN *et al.*, 1999; SUGIYAMA *et al.*, 2000).

2.3.5 Outras manifestações dermatológicas associadas à hepatite C

Outras manifestações cutâneas têm sido relacionadas à infecção pelo HCV, algumas com maior frequência, outras apenas sugeridas através de relatos isolados de casos. As mais citadas, revistas por Bonkovsky e Mehta (2001) incluem: dermatopolimiosite, dermatose bolhosa por IgA linear, doença de Behçet, eritema multiforme, eritema necrolítico acral, eritema nodoso, granuloma anular disseminado, linfoma cutâneo primário de células B, pioderma gangrenoso, poliarterite nodosa, poroqueratose disseminada superficial, prurido (associado ou não à presença de lesões eczematosas e outras), prurigo, prurigo nodular de Hyde, psoríase, telangiectasia nevóide unilateral, urticária, urticária-vasculite e vitiligo.

Muitos trabalhos avaliaram a prevalência geral das manifestações extra-hepáticas nos portadores de hepatite C, alguns com enfoque principal nas doenças cutâneas. Assim, um estudo transversal, multicêntrico, realizado na França, incluiu 321 pacientes portadores de hepatite C crônica, e avaliou a ocorrência geral de manifestações extra-hepáticas e as

diferenças entre pacientes em uso ou não de IFN, e HIV positivos e negativos (CACOUB *et al.*, 2000). A maioria dos pacientes também foi submetida à pesquisa de vários auto-anticorpos. Encontrou-se uma frequência de 17% de manifestações cutâneas, incluindo fenômeno de Raynaud (7%), púrpura de MMII (7%), vasculite cutânea (6%), prurido (6%), psoríase (2%), PCT (1%) e LP (1%). A síndrome seca ocorreu em cerca de 10% dos casos. Crioglobulinas foram detectadas em 56% de 196 pacientes testados, e entre as manifestações clínicas observadas, sua presença correlacionou-se positivamente apenas com a ocorrência de vasculite. Observou-se também maior positividade para o fator reumatóide e para anticorpos antinucleares (na maioria sem especificidade), antimúsculo liso, antitireoglobulinas e anticardiolipina.

Outro estudo transversal francês avaliou as manifestações extra-hepáticas em 1614 pacientes portadores de hepatite C virgens de tratamento, não portadores do HBV ou do HIV, correlacionando os achados clínicos com aspectos imunológicos, bioquímicos, virológicos e histopatológicos (CACOUB *et al.*, 1999). As manifestações cutâneas especificamente investigadas e as prevalências encontradas foram: prurido (15%), síndrome seca (11%), fenômeno de Raynaud (3,5%), psoríase (3%), púrpura (1,5%), vasculite (1%), LP (1%) e PCT (0,2%). As crioglobulinas foram encontradas em 40% de 1083 pacientes testados. Encontrou-se ainda alta prevalência de anticorpos antinucleares e anticorpos antimúsculo liso. Os principais fatores associados à maior ocorrência de anormalidades extra-hepáticas clínicas e biológicas foram sexo feminino, idade avançada e fibrose hepática.

Também na França, outro estudo realizado por Cribier *et al.* (1998) avaliou 100 pacientes com hepatite C, HBV e HIV negativos, e comparou-os com um grupo controle de 50 pacientes não portadores do HCV, encontrando uma frequência de 15% de pacientes com prurido (grupo controle = 4%, $p < 0,05$) e de 4% com líquen plano (grupo controle = 0). Dos 15 pacientes que apresentavam prurido, sete não apresentavam lesões cutâneas, colestase ou

outras causas para o sintoma. A pesquisa de crioglobulinas foi positiva em 12% dos casos e o encontro do fator reumatóide foi observado em 35% dos casos. Mais recentemente, um estudo caso-controle realizado nos EUA em militares veteranos avaliou registros de 34.204 portadores do HCV e comparou os achados com um grupo controle de 136.816 pacientes não infectados pelo vírus, mostrando uma prevalência significativamente maior de PCT, vitiligo, LP, crioglobulinemia e glomerulonefrite membrano-proliferativa no grupo de portadores do HCV (EL-SERAG *et al.*, 2002).

2.4 Manifestações dermatológicas relacionadas ao tratamento da hepatite C

A terapêutica da hepatite C crônica foi relacionada ao aparecimento de manifestações cutâneo-mucosas. Algumas foram descritas com maior frequência em grandes ensaios clínicos controlados de tratamento da hepatite C. A maior parte dessas manifestações, entretanto, foi descrita em relatos e séries de casos. Existe ainda um pequeno número de estudos prospectivos e comparativos sobre os efeitos adversos das drogas.

2.4.1 Efeitos adversos dermatológicos nos ensaios clínicos de tratamento da hepatite C

Nos estudos randomizados e controlados de tratamento, com maior número de pacientes, encontrou-se uma frequência significativa de alterações, incluindo alopecia (20% a 37% dos casos), prurido (8% a 29%), *rash* cutâneo (22% a 24%), dermatite (13% a 21%), xerose cutânea (18% a 24%), e reações nos locais da aplicação subcutânea do IFN (36% a 59%) (FRIED *et al.*, 2002; HADZIYANNIS *et al.*, 2004; LINDSAY *et al.*, 2001; MANNS *et al.*, 2001; McHUTCHISON *et al.*, 1998; ZEUZEM *et al.*, 2000). Esses estudos envolveram diferentes esquemas e doses do IFN alfa convencional, do Peg-IFN alfa e da ribavirina. Em nenhum dos trabalhos compararam-se os tipos 2a e 2b.

A alopecia ocorreu em todos os grupos estudados e não pareceu correlacionar-se ao uso da ribavirina, não diferindo entre os grupos com IFN convencional ou Peg-IFN. A incidência foi alta com ambos os tipos 2a e 2b. Além disso, a alopecia foi observada em estudos anteriores sobre o uso do IFN convencional em monoterapia (POYNARD *et al.*, 1996).

O aparecimento do prurido e do *rash* cutâneo foram mais comuns nos pacientes que utilizaram IFN alfa 2b convencional associado a ribavirina, do que nos que receberam o tratamento com IFN alfa 2b convencional e placebo (McHUTCHISON *et al.*, 1998; POYNARD *et al.*, 1998). Esse fato sugere um papel importante para a ribavirina na gênese desses efeitos adversos. Em um estudo que comparou o uso da ribavirina ao placebo, 14% dos pacientes em uso da droga apresentaram lesões cutâneas, incluindo prurido, *rash*, alopecia, xerose cutânea, eczema, herpes simples, herpes zoster e hirsutismo. Nenhum dos pacientes do grupo placebo apresentou lesões (DUSHEIKO *et al.*, 1996). Pol *et al.* (1999) observaram três casos de *rash* em 62 pacientes em uso de IFN alfa 2b e ribavirina, e atribuíram as lesões cutâneas ao uso da ribavirina.

A ocorrência de eritema nos locais de aplicação do IFN foi mais comum em pacientes que receberam o Peg-IFN alfa 2b, em comparação com o IFN alfa 2b convencional (LINDSAY *et al.*, 2001; MANNS *et al.*, 2001). Não houve diferenças entre o Peg-IFN alfa 2a e o IFN alfa 2a convencional quanto à ocorrência de reações nos locais de aplicação, em dois grandes ensaios clínicos (FRIED *et al.*, 2002; ZEUZEM *et al.*, 2000). Já no estudo de Heathcote *et al.* (2000), a inflamação foi mais comum, em 31% dos que receberam o Peg-IFN alfa 2a, e foi menor nos que utilizaram IFN alfa 2a convencional (14%) ou doses reduzidas do Peg-IFN 2a (15%).

Somente os efeitos adversos mais frequentes foram relatados na maioria dos estudos. Não houve, nesses casos, descrições pormenorizadas das manifestações cutâneas, como o tipo de alopecia, ou a caracterização do que se denominou dermatite e *rash* cutâneo.

2.4.2 Estudos descritivos e comparativos sobre efeitos adversos dermatológicos do tratamento da hepatite C

Toyofuku *et al.* (1994) descreveram seis casos de pacientes em uso de IFN alfa convencional por via endovenosa, em monoterapia para hepatite C, que apresentaram erupções cutâneas eritemato-papulosas e purpúricas disseminadas. Essas erupções apareceram nos primeiros 14 dias de tratamento e regrediram espontaneamente, apesar da manutenção do mesmo. Os autores levantaram a hipótese de mecanismos relacionados à ação biológica do IFN alfa ou à formação de imunocomplexos.

Outro estudo realizado na Grécia avaliou prospectivamente a ocorrência de manifestações cutâneas supostamente auto-imunes em 120 pacientes portadores de hepatite viral em uso de IFN alfa convencional, em comparação com um grupo de 120 portadores de hepatite crônica de etiologia não viral, que nunca haviam recebido tratamento com IFN (DALEKOS *et al.*, 1998). Quarenta e cinco pacientes apresentavam hepatite C, 67 apresentavam hepatite B, seis eram portadores das hepatites B e C e dois eram portadores da hepatite D. Dois pacientes com hepatite C e um com hepatite B desenvolveram líquen plano, e um portador do HCV desenvolveu uma estomatite aftosa recorrente. Nenhum paciente do grupo controle desenvolveu tais alterações.

O uso combinado do IFN alfa convencional e da ribavirina foi associado a maior número de reações cutâneas. Sookoian *et al.* (1999) relataram alta prevalência (33,4%) de reações cutâneas adversas, especialmente do tipo líquenóide, em 33 pacientes em uso de ambas as drogas. Na avaliação simultânea de 35 pacientes em monoterapia com o IFN alfa a

prevalência das reações foi somente de 5,7%. As alterações cutâneas relatadas nesse estudo incluíram eczemas, *rash* cutâneo, eritema malar, erupção liquenóide e líquen plano. Não houve menção nesse estudo à ocorrência de outros eventos como xerose cutânea, alopecia ou reações cutâneas nos sítios de aplicação do IFN.

Manjón-Haces *et al.* (2001) avaliaram 210 pacientes com hepatite C em uso de IFN alfa 2b convencional e ribavirina. A maioria apresentou graus variáveis de prurido e xerose da pele e das mucosas. Outras lesões ocorreram em 27 pacientes (13%). Lesões eczematosas foram observadas em 16 casos (7,6%), na maioria localizadas.

Reações inflamatórias cutâneas de padrão inespecífico e localizadas predominantemente em áreas expostas foram estudadas em 20 pacientes tratados com IFN alfa mais ribavirina (DEREURE *et al.*, 2002). Dois pacientes desse estudo utilizaram o Peg-IFN. A maioria das reações ocorreu entre dois e quatro meses de tratamento, e em 50% dos casos foi necessária a interrupção do mesmo por causa do quadro cutâneo. Somente pacientes com alterações cutâneas foram avaliados e, portanto, não foi possível estimar a incidência real dessas manifestações. Segundo os autores, os efeitos imunomodulatórios do IFN poderiam ser responsáveis por um comportamento anormal dos linfócitos T, que estariam estimulados e poderiam desencadear reações anormais frente a estímulos menores, como pequenos traumas, irritações cutâneas e foto-exposição de curta duração.

As manifestações dermatológicas ao uso isolado da ribavirina são mais raras e menos conhecidas. Há um relato de caso de erupção fotoalérgica atribuída à ribavirina, em paciente que utilizava esta droga associada ao IFN-alfa convencional (STRYJEK-KAMINSKA *et al.*, 1999).

A hipersensibilidade tardia às moléculas de polietilenoglicol de 12kDa e 40kDa foi também relacionada à ocorrência de lesões cutâneas inflamatórias em três casos (JESSNER *et al.*, 2002).

A terapêutica da hepatite C crônica pode induzir ou exacerbar doenças mediadas pelo sistema imune, como a sarcoidose, o LP, a psoríase, a SS, o vitiligo e outras. A relação entre o uso do IFN alfa e a crioglobulinemia mista, a SS e o LP foi discutida anteriormente nesta revisão.

2.4.2.1 Sarcoidose

O aparecimento da sarcoidose foi descrito inicialmente durante o uso do IFN em outras doenças, mas tem sido crescente o número de relatos em pacientes em tratamento para hepatite C. Esses casos foram amplamente revistos por Ramos-Casals *et al.* (2005a), que procuraram delinear suas principais características. Houve predomínio de manifestações cutâneas e pulmonares, que surgiram, na maioria das vezes, nos primeiros seis meses de tratamento da hepatite C. As principais lesões cutâneas foram nódulos subcutâneos, placas e eritema nodoso, e se localizavam principalmente nos membros. O prognóstico foi bom na maioria dos casos, e em alguns a regressão espontânea ocorreu sem a interrupção do tratamento antiviral.

O papel do IFN na indução da sarcoidose pode estar ligado à sua capacidade de estimulação da resposta imune do tipo Th1, também presente nas lesões da sarcoidose. Um papel adicional da ribavirina deve ser considerado, uma vez que ela também pode estimular a resposta Th1, e o número de relatos de sarcoidose tem sido crescente após a introdução da terapia antiviral combinada.

A co-existência da sarcoidose e da hepatite C, em pacientes não tratados, sugere uma relação entre as doenças, em alguns casos publicados. Estudos comparativos são necessários para esclarecer essa possível associação.

2.4.2.2 Vitiligo

Encontram-se na literatura casos isolados de vitiligo associado a branqueamento dos cabelos, atribuídos ao uso do IFN alfa, em pacientes com hepatite C (BERNSTEIN *et al.*, 1995; NOURI *et al.*, 1997). Essas alterações foram consideradas como decorrentes de possíveis mecanismos auto-imunes, pela formação de auto-anticorpos contra os melanócitos.

2.4.2.3 Psoríase

O IFN alfa foi associado tanto à indução quanto à exacerbação da psoríase em relatos de pacientes em tratamento das hepatites B e C, e de neoplasias (DOWNS; DUNNILL, 2000; TAYLOR *et al.*, 2000). A ativação da resposta imune do tipo Th1 poderia explicar a ocorrência da psoríase.

A relação entre a hepatite C e a psoríase permanece incerta. Em estudo realizado na Argentina, a positividade para o anti-HCV foi superior nos casos de psoríase, em relação ao grupo controle formado por doadores de sangue (CHOUELA *et al.*, 1996). Em outro trabalho conduzido na Itália, a prevalência da hepatite C em pacientes com psoríase não foi superior à encontrada na população, exceto nos casos de artrite psoriásica (TAGLIONE *et al.*, 1999).

2.4.2.4 Outras manifestações

Alterações de origem vascular foram relatadas em alguns pacientes. O fenômeno de Raynaud foi descrito durante o uso do interferon para hepatite C, mas o maior número de relatos associa-se ao tratamento de neoplasias hematológicas (SCHAPIRA *et al.*, 2002).

Microangiopatia trombótica cutânea também foi relatada, não associada ao fenômeno de Raynaud (CREPUT *et al.*, 2002).

A terapêutica com o interferon alfa também foi implicada na ocorrência ou exacerbação de casos isolados de poliarterite nodosa cutânea (DOHMEN *et al.*, 2000), dermatite atópica (BERGER *et al.*, 2000), vasculite cutânea linfocítica (GUPTA *et al.*, 2000) e líquen mixedematoso (RONGIOLETTI; REBORA, 1998).

Vasculite e necrose cutâneas ocorreram nos locais da aplicação subcutânea do IFN alfa e do Peg-IFN alfa, em alguns casos. Essas complicações foram descritas no tratamento da hepatite C e de outras doenças, e levaram à interrupção desses tratamentos (CHRISTIAN *et al.*, 1997; HEINZERLING *et al.*, 2000). Reações locais como eritema e eczema são, por outro lado, consideradas comuns e sem repercussões significativas na terapêutica (CHARRON *et al.*, 2001).

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

- a) descrever as principais alterações dermatológicas observadas em pacientes portadores de hepatite C crônica durante as primeiras 24 semanas de tratamento com o esquema terapêutico composto por interferon alfa peguilado (2a ou 2b) e ribavirina;
- b) avaliar a possível relação de causa entre o uso desses medicamentos e o aparecimento das manifestações dermatológicas.

3.2 Objetivos específicos

- a) descrever a frequência e as características das alterações dermatológicas observadas nos pacientes antes de iniciar o tratamento;
- b) descrever a frequência e as características das alterações dermatológicas observadas nos pacientes durante as primeiras 24 semanas do tratamento;
- c) comparar a frequência das alterações entre o período pré-tratamento e o período de tratamento, e estimar a probabilidade de relação causal entre o uso do Peg-IFN alfa e da ribavirina e o aparecimento das manifestações dermatológicas;
- d) avaliar a ocorrência das alterações dermatológicas em relação aos dados clínico-epidemiológicos dos pacientes antes do tratamento.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo realizado no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG) e no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). O tratamento da hepatite C dos pacientes incluídos foi conduzido por hepatologistas do ambulatório, de acordo com os protocolos internacional (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002) e nacional (BRASIL, 2002).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, parecer nº ETIC 335 a/04 (ANEXO A).

4.1 População do estudo

A população investigada foi constituída de pacientes portadores de hepatite C crônica atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Esses pacientes são encaminhados dos ambulatórios do Sistema Único de Saúde (SUS), das clínicas de atendimento privado e dos hemocentros de Belo Horizonte e do interior de Minas Gerais.

4.2 Seleção dos pacientes

4.2.1 Critérios de inclusão

Incluíram-se na investigação os pacientes portadores de hepatite C crônica que iniciaram tratamento com o esquema Peg-IFN alfa (2a ou 2b) e ribavirina no período de 01 de fevereiro de 2004 a 31 de julho de 2005. Foram incluídos pacientes previamente tratados com esse ou outros esquemas terapêuticos (IFN alfa convencional em monoterapia ou associado a ribavirina), e pacientes virgens de tratamento, na ausência de infecção pelo HBV ou HIV.

4.2.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram o tratamento com outros esquemas terapêuticos, (IFN alfa convencional em monoterapia ou associado à ribavirina, ou Peg-IFN alfa em monoterapia) e a recusa em participar da pesquisa.

4.3 Avaliação dermatológica

Realizaram-se as avaliações dermatológicas iniciais após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B), até dois meses anteriores ao início do tratamento. Essas avaliações consistiam na anamnese detalhada, no exame completo da pele e da cavidade oral, e na realização de exames complementares, quando necessários, para o diagnóstico das lesões observadas. No caso dos pacientes submetidos a tratamento prévio da hepatite C crônica, aguardou-se um período de 12 semanas entre o final do tratamento anterior e a avaliação dermatológica inicial. As alterações encontradas foram registradas em protocolo (ANEXO C). Os pacientes que apresentavam doenças cutâneas receberam o tratamento específico.

Após o início do tratamento os pacientes foram reavaliados a cada retorno de acordo com o cronograma previsto no protocolo de tratamento vigente no Ambulatório de Hepatites Virais. As reavaliações dermatológicas foram realizadas duas semanas, quatro semanas, oito semanas, 12 semanas, 18 semanas e 24 semanas após a primeira dose da medicação. As alterações dermatológicas encontradas foram registradas no protocolo. Exames complementares foram solicitados, quando necessários, para esclarecimento dos diagnósticos dermatológicos.

Os pacientes que apresentaram lesões cutâneas receberam tratamentos dermatológicos específicos, quando indicados, e foram orientados a retornarem antes das datas agendadas em

caso de aparecimento de novas alterações. Nas reavaliações procurou-se monitorizar mudanças nas alterações pré-existentes e o aparecimento de novas lesões. O local de aplicação subcutânea do Peg-IFN alfa foi examinado em cada visita, registrando-se as alterações observadas. Também foram registradas modificações de dose ou introdução de novos medicamentos.

Todos os pacientes foram examinados por um único profissional médico dermatologista, em sala de atendimento bem iluminada com luz natural. Aqueles que apresentaram alterações cutâneas foram reexaminados por outro dermatologista e, quando isso não foi possível, procurou-se fazer a discussão clínica através de documentação fotográfica das lesões.

4.4 Avaliação laboratorial

Os exames hematológicos, bioquímicos e sorológicos foram realizados no Laboratório Central do HC-UFG. A coleta dos raspados cutâneos para exame micológico foi feita pelo pesquisador e o processamento e análise do material foram feitos por médico dermatologista do Serviço de Dermatologia do HC-UFG.

As biópsias de pele foram realizadas pelo pesquisador no Serviço de Dermatologia do HC-UFG. Os fragmentos de pele foram retirados com a utilização de *punchs* de 3 ou 4 mm, sob anestesia local. O material foi fixado em formol, processado e analisado no Serviço de Dermatopatologia do Serviço de Dermatologia do HC-UFG. Os exames anátomo-patológicos foram avaliados por um único dermatopatologista ciente dos diagnósticos clínicos no momento das análises.

Quando necessário, fragmentos de pele obtidos por biópsia foram colocados em solução salina sob refrigeração e encaminhados para a realização de imunofluorescência direta no Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFG.

4.5 Definição das variáveis pesquisadas

- a) Crioglobulinemia mista: o diagnóstico baseou-se nos achados clínico-laboratoriais de vasculite leucocitoclástica associada à positividade da pesquisa de crioglobulinas (IgG e IgM) no soro (BROUET *et al.*, 1974);
- b) Dermatite seborréica: áreas de eritema recobertas por escamas e crostas, com ou sem prurido, acometendo mais comumente o couro cabeludo, a região retroauricular, os condutos auditivos externos, os supercílios, a glabella, os sulcos nasolabiais, e a região mediana do tórax, anterior e posteriormente. Quadro clínico de extensão e intensidade variáveis, representado em sua forma mais leve como uma descamação discreta e assintomática no couro cabeludo (PLEWIG; JANSEN, 2003);
- c) Eflúvio telógeno: considerou-se essa alteração presente quando a resposta foi positiva para a pergunta “Você apresenta queda aumentada dos cabelos?”, ou quando houve relato espontâneo do paciente;
- d) Ictiose: descamação cujo aspecto assemelha-se ao de “escamas de peixe”, mais freqüente na face extensora dos membros inferiores (DIGIOVANNA, 2003);
- e) Líquen plano cutâneo: pápulas eritematosas ou violáceas, poligonais, sobre as quais evidenciam-se padrões reticulados (estrias de Wickham). São assintomáticas ou cursam com prurido variável. As lesões têm distribuição simétrica e acometem preferencialmente a face flexora dos membros, a região lombossacra, o tronco e a região cervical. Para o diagnóstico de líquen plano foi necessária a confirmação com o exame anátomo-patológico (DAOUD e PITTELKOW, 2003);

- f) Líquen plano oral: lesões reticuladas, em placa, erosivas, bolhosas, papulosas ou atróficas, com confirmação pelos achados específicos no exame anátomo-patológico (DAOUD e PITTELKOW, 2003);
- g) Porfiria cutânea tarda: lesões bolhosas, crostas e milia em áreas fotoexpostas, especialmente em áreas submetidas a traumatismos repetidos como o dorso das mãos e os antebraços. Hipopigmentação, hiperpigmentação e esclerose cutâneas, e hipertricose facial. Ausência de sintomas neurológicos ou dor abdominal. A confirmação diagnóstica baseou-se na pesquisa positiva de uroporfirinas na urina associada à presença das alterações clínicas (CHUANG *et al.*, 1999; MARTINELLI *et al.*, 1999);
- h) Prurido (sem lesões cutâneas): considerou-se o prurido presente quando relatado espontaneamente pelo paciente ou quando a resposta foi positiva para a pergunta “Você apresenta coceira?”, na ausência de sinais cutâneos ao exame da área acometida pelo sintoma, excetuando-se escoriações secundárias a coçadura;
- i) Prurigo: erupção papulosa e pruriginosa, com escoriações. O diagnóstico teve por base apenas os achados clínicos;
- j) Psoríase: pápulas e/ou placas eritêmato-descamativas, de bordas bem delimitadas, com descamação micácea e pesquisa positiva dos sinais da vela e de Auspitz (sinal do orvalho sangrento). Acometimento preferencial dos cotovelos, joelhos, região lombossacra e do couro cabeludo (CHRISTOPHERS; MROWIETZ, 2003);
- k) Vasculite leucocitoclástica: erupção de pápulas purpúricas, mais freqüente nas pernas, confirmada pelos achados histopatológicos específicos (BARNHILL; BUSAM, 1997);

- l) Vitiligo: máculas acrômicas, bem delimitadas, circulares ou ovaladas, sem outras alterações epidérmicas, de distribuição focal, segmentar ou disseminadas, e em geral simétricas. Para o diagnóstico afastou-se através da anamnese quadros congênitos, e a ocorrência anterior de dermatoses ou lesões químicas que poderiam levar a acromia (ORTONNE *et al.*, 2003);
- m) Xerose cutânea: pele com aspecto seco, áspero, com descamação fina, mais freqüente nas pernas;
- n) Xerostomia: considerou-se a xerostomia presente quando a resposta foi positiva para a pergunta “Você apresenta boca seca?”, ou quando a secura da mucosa oral foi espontaneamente relatada pelo paciente.

Na coluna “observações”, presente nos quadros do protocolo, registrou-se a localização das alterações observadas, assim como quaisquer outros dados considerados relevantes para o estudo. No item “outros” registraram-se outras alterações cutâneo-mucosas observadas.

No item revisão de sistemas/história pregressa registrou-se as doenças informadas pelo paciente e constantes no prontuário médico, excetuando-se as informações relativas à hepatite C crônica. O uso de medicamentos foi insistentemente pesquisado, registrando-se os de uso freqüente ou contínuo.

A investigação de alergia a medicamentos foi feita perguntando-se ao paciente “Você já teve alergia a algum remédio?” Em caso de resposta positiva registraram-se o(s) medicamento(s) relatados pelo paciente. A pesquisa de atopia foi feita perguntando-se: “Você ou alguém de sua família já teve asma, bronquite, rinite alérgica ou outros tipos de alergia?” Considerou-se história familiar de atopia quando algum familiar próximo (pais, irmãos ou filhos) apresentava essas manifestações. Avaliou-se a história familiar de doenças dermatológicas através da

pergunta “Alguém de sua família já apresentou doenças de pele?”, registrando-se as alterações relatadas.

Os dados referentes à história da infecção pelo HCV foram os que constavam no protocolo de atendimento do Ambulatório de Hepatites Virais. A classificação do estágio de fibrose e do grau de inflamação nas biópsias hepáticas seguiu o escore Metavir (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

4.6 Análise estatística

As medidas descritivas foram apresentadas em gráficos e tabelas. Para a variável idade utilizou-se média, mediana, mínimo, máximo e desvio padrão. Na verificação da associação entre sexo, atopia, genótipo, estágio de fibrose hepática, tratamento anterior e tipo de Peg-IFN utilizado e a ocorrência das alterações dermatológicas foi utilizado o teste Qui-quadrado. No caso em que ocorreram valores esperados menores que cinco foi usado o teste exato de Fisher. Estes testes são utilizados para comparar grupos independentes quanto à proporção de ocorrência de um determinado evento. Para a avaliação da associação entre idade e ocorrência das alterações dermatológicas empregou-se o teste de Mann-Whitney.

Com o objetivo de avaliar as mudanças ocorridas nas alterações dermatológicas entre o pré-tratamento e cada período do seguimento utilizou-se o teste de McNemar, teste similar ao qui-quadrado, porém utilizado para comparar grupos dependentes. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor p foi menor ou igual a 0,05.

Na avaliação das alterações nos locais das aplicações do Peg-IFN o eritema e as placas eritematosas foram analisados conjuntamente, pois podem ter correspondido a fases evolutivas da mesma reação cutânea.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes na avaliação inicial

Quarenta e seis pacientes foram avaliados no período de 01 de fevereiro de 2004 a 30 de novembro de 2005. A idade dos pacientes à época da avaliação inicial variou de 24 a 70 anos, com mediana de 52 anos. O grupo incluiu 31 homens (67,4%) e 15 mulheres (32,6%).

Na revisão de sistemas e na história pregressa, excetuando-se a hepatite C crônica, detectaram-se outras doenças em 23 casos (50%). As doenças encontradas foram: depressão, diabetes melito, diarreia crônica, esquistossomose, ‘gastrite’, hipertensão arterial sistêmica, hipertensão ocular, hipotireoidismo, insônia, passado de acidente vascular cerebral isquêmico, passado de etilismo, passado de tuberculose, passado de urticária, pneumectomia, rins policísticos, tremor essencial, úlcera péptica, varizes de membros inferiores.

Vinte e seis pacientes (56,5%) estavam em uso de medicamentos para outras doenças concomitantes. Desses, 16 (61,5%) relataram uso de apenas uma medicação, oito (30,8%) usavam dois ou três medicamentos e dois (7,7%) relataram uso de quatro medicamentos. O propranolol foi o medicamento de uso mais freqüente (TAB. 1).

Na avaliação da história de atopia, nove de 37 pacientes (24,3%) alegaram alguma manifestação no passado, e 12 de 34 pacientes (35,3%) referiram a presença de atopia entre os familiares. A alergia a medicamentos foi relatada em cinco de 37 pacientes (13,5%), e as drogas citadas como causadoras de alergia foram: penicilinas, sulfas, lidocaína e cefalexina.

Apenas três pacientes (6,5%) relataram histórico familiar positivo de doenças dermatológicas. As doenças relatadas foram câncer da pele (dois casos) e hanseníase (um caso).

O tempo estimado de infecção pelo HCV variou de um a 40 anos, com média de 22,2 anos e desvio padrão de 7,6 anos. Em 11 casos (23,9%) não foi possível determinar o tempo de infecção. Hemotransfusão foi a forma de contágio provável mais comum (n=24, 52,2%), seguida pelo uso endovenoso de drogas ilícitas (n=6, 13,0%). Em oito casos (17,4%) não foi possível obter informações a respeito da forma de contágio e o tempo estimado de infecção.

Na identificação do HCV, o genótipo 1 foi o mais frequente (GRAF. 1). A avaliação do grau de fibrose hepática revelou:

- fibrose leve (Metavir 1 e 2) – n=15 (32,6%) e
- fibrose grave (Metavir 3 e 4) – n=31 (67,4%).

Dois pacientes incluídos tinham parâmetros clínico-laboratoriais, endoscópicos e de imagem compatíveis com cirrose hepática e, nesses casos, a biópsia hepática não foi realizada.

Dezoito pacientes (39,1%) haviam sido tratados previamente para hepatite C com IFN alfa associado a ribavirina, dois pacientes (4,4%) com IFN alfa em monoterapia e 26 pacientes (56,5%) negaram uso prévio desses medicamentos.

TABELA 1

Medicamentos utilizados pelos pacientes portadores de hepatite C crônica à época da avaliação dermatológica inicial prévia ao início do tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

Medicamento	n	%	Medicamento	n	%	Medicamento	n	%
Propranolol	8	30,8	Cinarizina	1	3,8	Lansoprazol	1	3,8
Bromazepam	2	7,7	Clomipramina	1	3,8	Levotiroxina	1	3,8
Clonazepam	2	7,7	Clortalidona	1	3,8	Loperamida	1	3,8
Enalapril	2	7,7	Desogestrel	1	3,8	Losartan	1	3,8
Hidroclorotiazida	2	7,7	Diazepam	1	3,8	Mebeverina	1	3,8
Omeprazol	2	7,7	Dipirona + isometepteno	1	3,8	Metformina	1	3,8
Vitamina B1	2	7,7	Espironolactona	1	3,8	Metoprolol	1	3,8
Amitriptilina	1	3,8	Fluoxetina	1	3,8	Nifedipina	1	3,8
Atenolol	1	3,8	Gliclazida	1	3,8	Piridoxina	1	3,8
Cianocobalamina	1	3,8	Hidróxido de alumínio	1	3,8			
Cimetidina	1	3,8	Isoflavona	1	3,8			

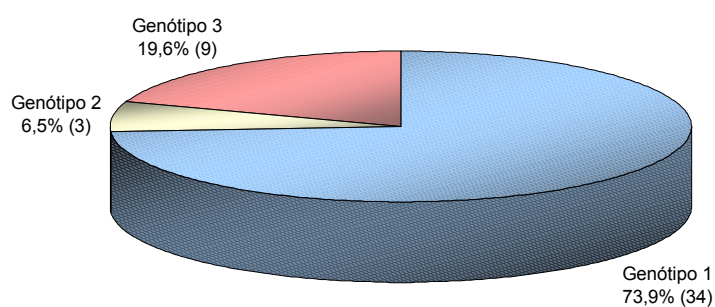


GRÁFICO 1 – Distribuição da frequência de genótipos do HCV em pacientes portadores de hepatite C crônica

5.2 Avaliação dermatológica inicial

As alterações cutâneas mais frequentes na avaliação inicial foram: xerose cutânea em 24 casos (52,2%), dermatite seborréica em 22 casos (47,8%), ictiose em 11 casos (23,9%), *tinea pedis* em 10 casos (21,7%) e onicomicose em sete casos (15,2%). Cinco pacientes apresentavam *tinea pedis* e onicomicose dos pés simultaneamente (TAB. 2 e 3).

5.3 Tratamento da hepatite C

Dezoito pacientes (39,1%) foram tratados com o Peg-IFN alfa 2a (180mcg/semana por via subcutânea) e ribavirina (1000-1200mg/dia via oral), e 28 pacientes (60,9%) com o Peg-IFN alfa 2b (1.5mcg/Kg/semana por via subcutânea) e ribavirina (1000-1200mg/dia via oral). Não houve mudanças no tipo de Peg-IFN utilizado para cada paciente durante o tratamento. Em

todas as avaliações os pacientes se encontravam em uso da combinação Peg-IFN mais ribavirina.

TABELA 2

Frequência das principais alterações dermatológicas pesquisadas na avaliação inicial de pacientes portadores de hepatite C crônica

Alterações	Frequência	
	Número de pacientes	%
Xerose cutânea	24	52,2
Dermatite seborréica	22	47,8
Ictiose	11	23,9
Prurido sem lesões cutâneas	4	8,7
Xerostomia (1)	4	9,3
Eflúvio telógeno (2)	2	4,5
Vitiligo	2	4,3
Líquen plano cutâneo	1	2,2
Prurigo	1	2,2
Vasculite leucocitoclástica	1	2,2
Crioglobulinemia mista	0	0,0
Líquen plano oral	0	0,0
Porfiria cutânea tarda	0	0,0
Psoríase	0	0,0

(1) Xerostomia = 43 casos avaliados

(2) Eflúvio telógeno = 44 casos avaliados

TABELA 3

Alterações dermatológicas diversas observadas na avaliação inicial de pacientes portadores de hepatite C crônica

Alterações	Frequência	
	Número de pacientes	%
<i>Tinea pedis</i>	10	21,7
Onicomicose	7	15,2
Aranhas vasculares	4	8,7
Eczema	4	8,7
Foliculite	3	6,5
Pitíriase versicolor	3	6,5
Púrpura pigmentosa crônica	3	6,5
<i>Tinea cruris</i>	2	4,3
Verruga viral	2	4,3
Afta oral	1	2,2
Alopecia areata	1	2,2
Alopecia cicatricial	1	2,2
Amiloidose cutânea	1	2,2
Dermatofibroma	1	2,2
Descamação plantar	1	2,2
Granuloma anular	1	2,2
Hiperkeratose da mucosa gengival	1	2,2
Hiperkeratose plantar	1	2,2
Hiperkeratose subungueal	1	2,2
Intertrigo	1	2,2
Melasma	1	2,2
Paroníquia	1	2,2
Queilite angular	1	2,2
Rosácea	1	2,2

5.4 Avaliações dermatológicas durante o seguimento

As avaliações de seguimento foram agrupadas em cinco períodos: de duas a quatro semanas, de cinco a oito semanas, de nove a 12 semanas, de 13 a 18 semanas e de 19 a 27 semanas. O agrupamento foi baseado na distribuição das datas da realização das consultas, que em muitos casos não corresponderam exatamente às datas previstas no protocolo (GRAF. 2). Dez pacientes (21,7%) não completaram o período proposto para seguimento pelos seguintes motivos: suspensão do tratamento em cinco casos (10,9%) por ausência de resposta virológica após 12 semanas de tratamento; suspensão pela ocorrência de efeitos adversos em dois casos (4,3%); perdas no seguimento em três casos (6,5%). A maioria dos pacientes realizou pelo menos quatro das reavaliações programadas (GRAF. 3). Um paciente (2,2%) realizou apenas

uma consulta de reavaliação, três (6,5%) compareceram a duas consultas, três (6,5%) compareceram a três consultas, 14 (30,4%) a quatro consultas, 17 (37%) a cinco consultas e oito (17,4%) compareceram a todas as seis consultas. Nenhum paciente interrompeu o tratamento em decorrência de eventos adversos dermatológicos.

As frequências das principais manifestações cutâneo-mucosas pesquisadas, após o início do tratamento, encontram-se na TAB. 4. A TAB. 5 demonstra a frequência das outras alterações observadas em pelo menos dez por cento dos pacientes durante o tratamento, excetuando-se as reações nos locais das aplicações do Peg-IFN. Considerou-se como presente uma manifestação quando sua ocorrência foi verificada em pelo menos uma das avaliações após o início do tratamento. As TAB. 4 e 5 não incluem as alterações detectadas na avaliação inicial.

Para cada uma das alterações mais frequentes procedeu-se à análise comparativa entre a avaliação inicial (pré-tratamento) e a avaliação global do período do seguimento, e entre a avaliação inicial e cada um dos cinco períodos em que foi dividido o seguimento dos pacientes.

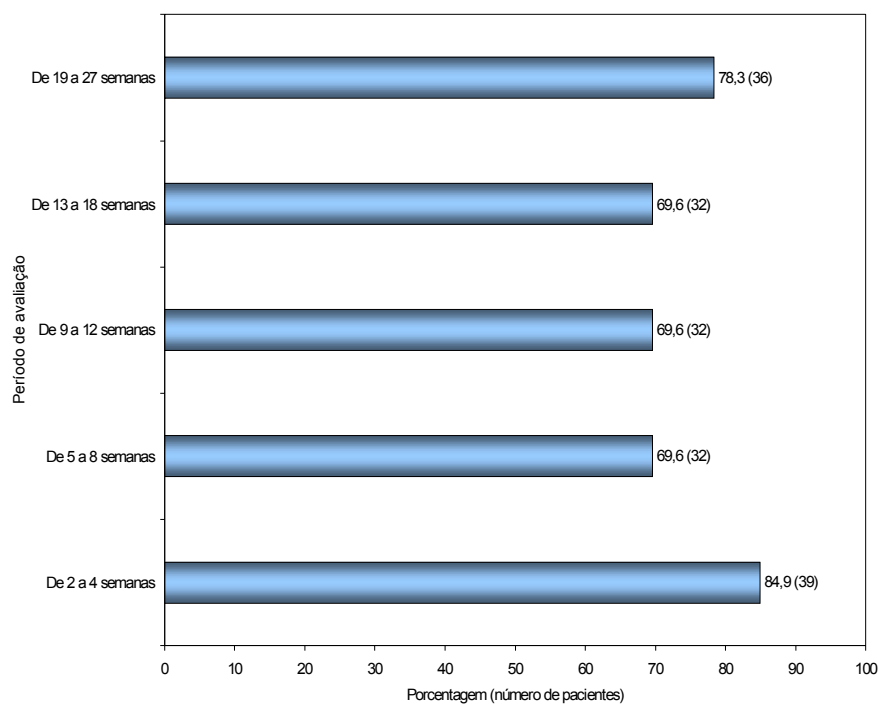


GRÁFICO 2 – Distribuição da frequência de pacientes portadores de hepatite C crônica avaliados por períodos de seguimento dermatológico

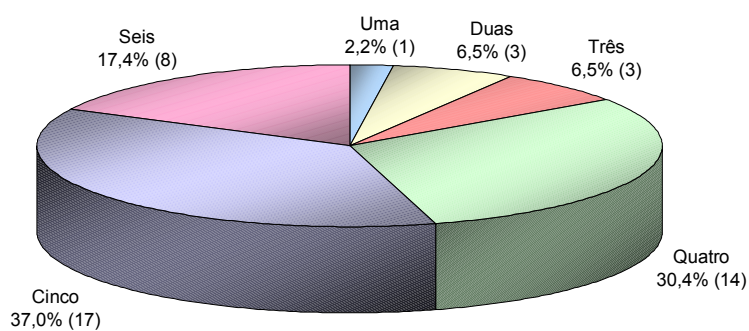


GRÁFICO 3- Distribuição dos pacientes segundo o número de consultas dermatológicas realizadas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

TABELA 4

Frequência das principais alterações dermatológicas pesquisadas em pacientes portadores de hepatite C crônica durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Frequência	
	Número de pacientes	%
Xerostomia (1)	30	69,8
Eflúvio telógeno (2)	27	61,4
Xerose cutânea	20	43,5
Prurido sem lesões cutâneas	19	41,3
Ictiose	14	30,4
Dermatite seborréica	7	15,2
Prurigo	4	8,7
Crioglobulinemia mista	0	0,0
Líquen plano cutâneo	0	0,0
Líquen plano oral	0	0,0
Porfiria cutânea tarda	0	0,0
Psoríase	0	0,0
Vasculite leucocitoclástica	0	0,0
Vitiligo	0	0,0

(1) Xerostomia = 43 pacientes avaliados

(2) Eflúvio telógeno = 44 pacientes avaliados

TABELA 5

Alterações dermatológicas diversas observadas em pacientes portadores de hepatite C crônica durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Frequência	
	n	%
Eczema	14	30,4
Outras alterações dos cabelos	12	26,1
Pápulas eritematosas	11	23,9
Fotossensibilidade	8	17,4
Aftas orais	6	13,0
Queilite	6	13,0
Queilite angular	6	13,0

Nota - incluídas somente alterações presentes em pelo menos 10% dos pacientes

5.4.1 Xerostomia

A xerostomia foi observada em 9,3% dos pacientes (4/43) na avaliação inicial. No seguimento evidenciou-se aumento expressivo na ocorrência do sintoma (GRAF. 4). Na avaliação global do seguimento foram detectados 34 pacientes (79,1%) com xerostomia, incluindo quatro que já a apresentavam e 30 (69,8%) que passaram a apresentá-la. Na comparação de 43 pacientes

entre a avaliação pré-tratamento e cada período de seguimento, observou-se que em todos os momentos a mudança foi significativa (TAB. 6).

Durante o tratamento os pacientes encontravam-se em uso de outros medicamentos, muitos desses, de acordo com Scully (2003), potencialmente causadores de xerostomia (QUADRO 1). Em todos os períodos de avaliação o uso desses medicamentos não influenciou significativamente a ocorrência desse sintoma (TAB. 7).

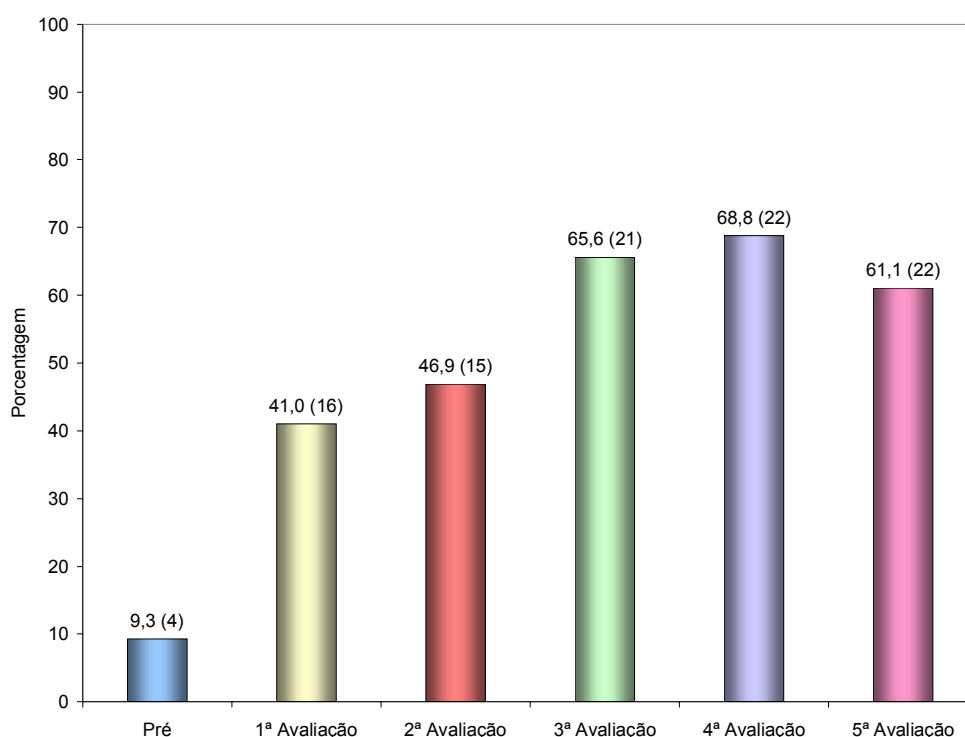


GRÁFICO 4 - Distribuição da frequência de xerostomia em pacientes portadores de hepatite C crônica no período pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

TABELA 6

Análise comparativa da evolução da xerostomia entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico

Períodos do seguimento	Avaliação inicial (pré-tratamento)				Total	p
	Ausente		Presente			
	n	%	n	%		
1º (2 - 4 semanas)						
Ausente	20	55,6	0	0,0	20	< 0,001
Presente	12	33,3	4	11,1	16	
Total	32		4		36	
2º (5 - 8 semanas)						
Ausente	15	50,0	0	0,0	15	< 0,001
Presente	12	40,0	3	10,0	15	
Total	27		3		30	
3º (9 - 12 semanas)						
Ausente	9	29,0	1	3,2	10	< 0,001
Presente	19	61,3	2	6,5	21	
Total	28		3		31	
4º (13-18 semanas)						
Ausente	8	26,7	1	3,3	9	< 0,001
Presente	19	63,3	2	6,7	21	
Total	27		3		30	
5º (19-27 semanas)						
Ausente	14	40,0	0	0,0	14	< 0,001
Presente	17	48,6	4	11,4	21	
Total	31		4		35	
Avaliação global						
Ausente	9	20,9	0	0,0	9	< 0,001
Presente	30	69,8	4	9,3	34	
Total	39		4		43	

Nota - O valor de p refere-se ao teste de McNemar

QUADRO 1

Medicamentos potencialmente causadores de xerostomia usados simultaneamente ao tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Medicamentos		
Amitriptilina	Clordiazepóxido	Loperamida
Atenolol	Clortalidona	Metoprolol
Bromazepam	Diazepam	Nadolol
Cetirizina	Enalapril	Omeprazol
Cimetidina	Espironolactona	Paroxetina
Cinarizina	Fluoxetina	Propranolol
Clomipramina	Hidroclorotiazida	Ranitidina
Clonazepam	Lansoprazol	

TABELA 7

Associação entre o uso de medicamentos potencialmente causadores de xerostomia e a ocorrência dessa alteração no período do seguimento dermatológico

Xerostomia	Medicamentos				p
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
1º Período					
(2 a 4 semanas)					
Não	15	60,0	8	57,1	0,862
Sim	10	40,0	6	42,9	
Total	25	100,0	14	100,0	
2º Período					
(5 a 8 semanas)					
Não	11	57,9	6	46,2	0,513
Sim	8	42,1	7	53,8	
Total	19	100,0	13	100,0	
3º Período					
(9 a 12 semanas)					
Não	7	43,8	4	25,0	0,264
Sim	9	56,3	12	75,0	
Total	16	100,0	16	100,0	
4º Período					
(13 a 18 semanas)					
Não	4	25,0	6	37,5	0,446
Sim	12	75,0	10	62,5	
Total	16	100,0	16	100,0	
5º Período					
(19 a 27 semanas)					
Não	8	42,1	6	35,3	0,676
Sim	11	57,9	11	64,7	
Total	19	100,0	17	100,0	

Nota - O valor do teste refere-se ao teste Qui-Quadrado

5.4.2 Xerose cutânea

A xerose cutânea foi observada em 52,2% dos pacientes (24/46) no período pré-tratamento, tendo-se observado elevação dos percentuais de xerose cutânea no período de seguimento (GRAF. 5). No total, 44 pacientes (95,7%) apresentaram essa alteração durante o tratamento, incluindo os 24 que já a apresentavam antes e 20 (43,5%) que passaram a apresentá-la. Na comparação da avaliação inicial com cada período do seguimento percebeu-se que a mudança foi significativa na terceira e quarta avaliações e na avaliação global (TAB. 8).

A análise da relação entre o aparecimento da xerose cutânea e o da xerostomia durante o seguimento não mostrou associação entre as variáveis (TAB. 9).

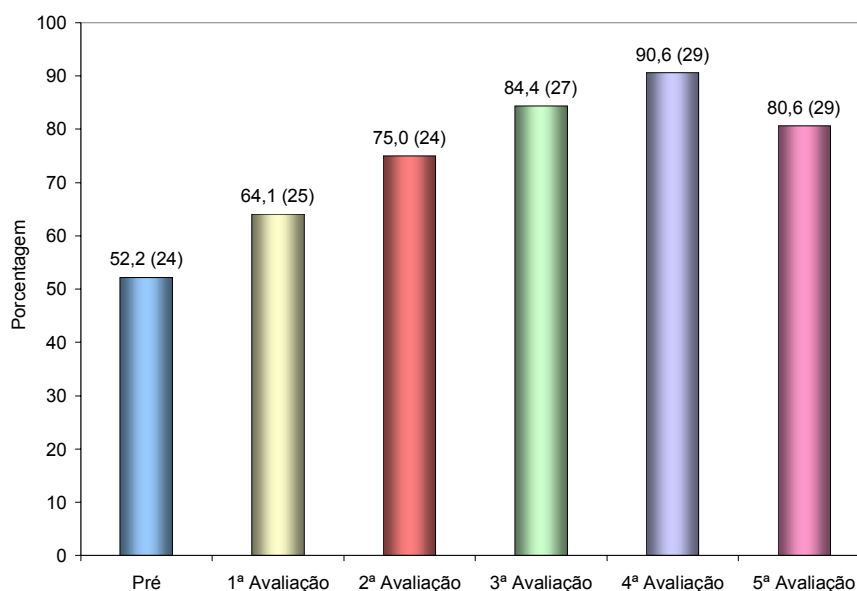


GRÁFICO 5 - Distribuição da frequência da xerose cutânea em pacientes portadores de hepatite C crônica nos períodos pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

TABELA 8

Análise comparativa da evolução da xerose cutânea entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico

Períodos do seguimento	Avaliação inicial (pré-tratamento)				Total	p
	Ausente		Presente			
	n	%	n	%		
1º (2 – 4 semanas)						
Ausente	12	30,8	2	5,1	14	0,289
Presente	6	15,4	19	48,7	25	
Total	18		21		39	
2º (5 – 8 semanas)						
Ausente	4	12,5	4	12,5	8	0,077
Presente	12	37,5	12	37,5	24	
Total	16		16		32	
3º (9-12 semanas)						
Ausente	4	12,5	1	3,1	5	0,012
Presente	10	31,3	17	53,1	27	
Total	14		18		32	
4º (13-18 semanas)						
Ausente	2	6,3	1	3,1	3	0,002
Presente	13	40,6	16	50,0	29	
Total	15		17		32	
5º (19-27 semanas)						
Ausente	2	5,6	5	13,9	7	0,064
Presente	14	38,9	15	41,7	29	
Total	16		20		36	
Avaliação global						
Ausente	2	4,3	0	0,0	2	< 0,001
Presente	20	43,5	24	52,2	44	
Total	22		24		46	

Nota - O valor de p refere-se ao teste de McNemar

TABELA 9

Análise da relação entre as ocorrências de xerose cutânea e xerostomia durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Xerostomia	Xerose cutânea				p
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
Não	1	50,0	10	22,7	0,425
Sim	1	50,0	34	77,3	
Total	2	100,0	44	100,0	

Nota - O valor de p refere-se ao teste exato de Fisher

5.4.3 Ictiose

A ictiose foi observada em 23,9% dos pacientes (11/46) na avaliação inicial. Percebeu-se um aumento nesse percentual em alguns períodos (GRAF. 6). Na avaliação global do seguimento, 23 pacientes (50%) apresentaram ictiose, incluindo nove casos em que estava presente antes do tratamento e 14 (30,4%) que passaram a apresentá-la. A comparação entre o pré-tratamento e o período do tratamento mostrou aumento significativo da ictiose somente na análise global do seguimento (TAB. 10).

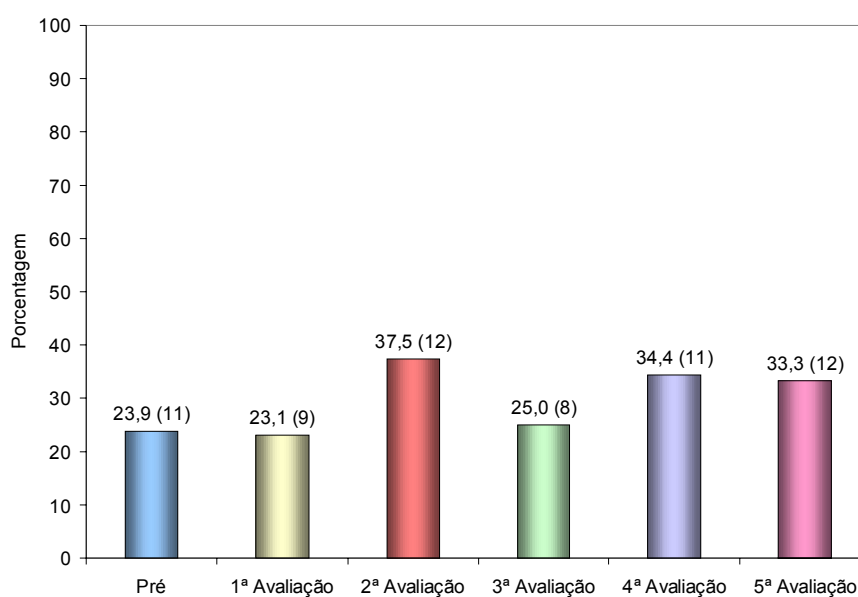


GRÁFICO 6 - Distribuição da frequência de ictiose em pacientes portadores de hepatite C crônica no período pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

TABELA 10

Análise comparativa da evolução da ictiose entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico

Períodos do seguimento	Avaliação inicial (pré-tratamento)				Total	p
	Ausente		Presente			
	n	%	n	%		
1º (2 – 4 semanas)						
Ausente	27	69,2	3	7,7	30	1,000
Presente	2	5,1	7	17,9	9	
Total	29		10		39	
2º (5 – 8 semanas)						
Ausente	17	53,1	3	9,4	20	0,344
Presente	7	21,9	5	15,6	12	
Total	24		8		32	
3º (9 – 12 semanas)						
Ausente	21	65,6	3	9,4	24	1,000
Presente	4	12,5	4	12,5	8	
Total	25		7		32	
4º (13-18 semanas)						
Ausente	16	50,0	5	15,6	21	0,581
Presente	8	25,0	3	9,4	11	
Total	24		8		32	
5º (19-27 semanas)						
Ausente	19	52,8	5	13,9	24	0,774
Presente	7	19,4	5	13,9	12	
Total	26		10		36	
Avaliação global						
Ausente	21	45,7	2	4,3	23	0,004
Presente	14	30,4	9	19,6	23	
Total	35		11		46	

Nota - O valor de p refere-se ao teste de McNemar

5.4.4 Eflúvio telógeno

O eflúvio telógeno foi observado em 4,5% dos pacientes (2/44) avaliados antes do tratamento. No primeiro período de seguimento esse percentual foi para 7,1% e continuou aumentando até o quinto período quando atingiu 63,9% (GRAF. 7). Na avaliação global o eflúvio foi detectado em 29 pacientes (65,9%): dois já o apresentavam e 27 (61,4%) passaram a apresentá-lo (FIG. 1). Na comparação de 44 pacientes entre o período pré-tratamento com

cada período de avaliação percebeu-se que a mudança foi significativa na quarta e quinta avaliações e na avaliação global do seguimento (TAB. 11).

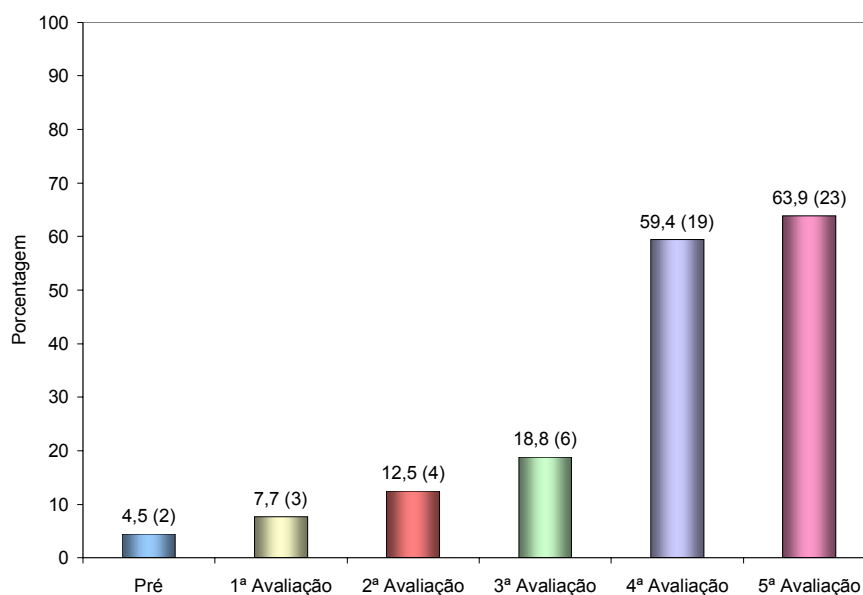


GRÁFICO 7 - Distribuição da frequência do eflúvio telógeno em pacientes portadores de hepatite C crônica no período pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

TABELA 11

Análise comparativa da evolução do eflúvio telógeno entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico

Períodos do seguimento	Avaliação inicial (pré-tratamento)				Total	p
	Ausente		Presente			
	n	%	n	%		
1º (2 – 4 semanas)						
Ausente	33	89,2	1	2,7	34	1,000
Presente	2	5,4	1	2,7	3	
Total	35		2		37	
2º (5 – 8 semanas)						
Ausente	26	86,7	1	3,3	27	1,000
Presente	2	6,7	1	3,3	3	
Total	28		2		30	
3º (9 – 12 semanas)						
Ausente	25	78,1	1	3,1	26	0,219
Presente	5	15,6	1	3,1	6	
Total	30		2		32	
4º (13-18 semanas)						
Ausente	13	41,9	0	0,0	13	< 0,001
Presente	17	54,8	1	3,2	18	
Total	30		1		31	
5º (19-27 semanas)						
Ausente	13	37,1	0	0,0	13	< 0,001
Presente	20	57,1	2	5,7	22	
Total	33		2		35	
Avaliação global						
Ausente	15	34,1	0	0,0	15	< 0,001
Presente	27	61,4	2	4,5	29	
Total	42		2		44	

Nota - O valor de p refere-se ao teste de McNemar

5.4.5 Prurido

O prurido sem lesões cutâneas foi relatado em 8,7% dos pacientes (4/46) antes do tratamento. No decorrer do tratamento houve aumento no percentual dos pacientes com o sintoma (GRAF. 8). Na avaliação global do seguimento 22 pacientes (47,8%) apresentaram o sintoma, incluindo três dos que já o apresentavam antes e 19 (41,3%) que passaram a apresentá-lo. A comparação entre o período anterior ao tratamento e os períodos do seguimento evidenciou

aumento significativo do prurido na primeira e na segunda avaliações e na avaliação global (TAB. 12).

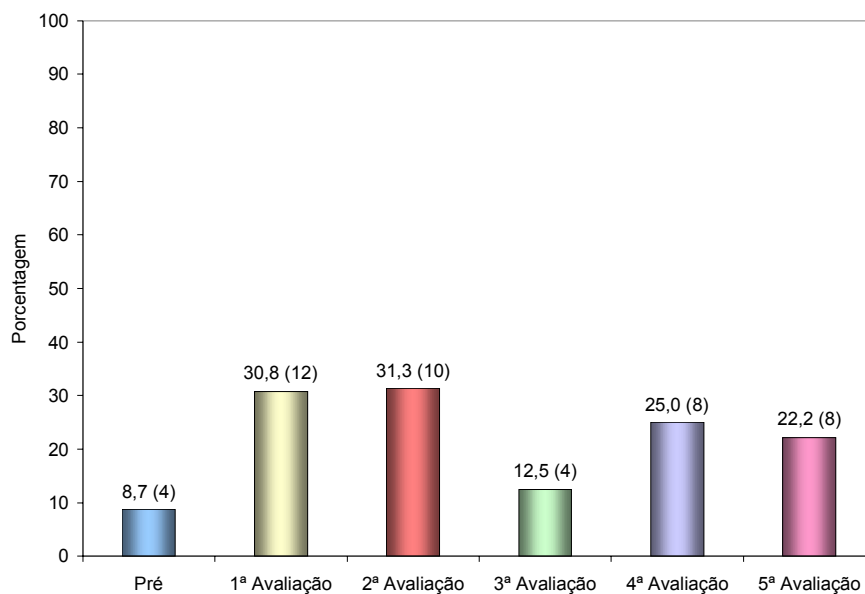


GRÁFICO 8 - Distribuição da frequência de prurido em pacientes portadores de hepatite C crônica no período pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

TABELA 12

Análise comparativa da evolução do prurido entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico

Períodos do seguimento	Avaliação inicial (pré-tratamento)				Total	p
	Ausente		Presente			
	n	%	n	%		
1º (2 – 4 semanas)						
Ausente	26	66,7	1	2,6	27	0,021
Presente	9	23,1	3	7,7	12	
Total	35		4		39	
2º (5 – 8 semanas)						
Ausente	21	65,6	1	3,1	22	0,039
Presente	8	25,0	2	6,3	10	
Total	29		3		32	
3º (9 – 12 semanas)						
Ausente	27	84,4	1	3,1	28	0,625
Presente	3	9,4	1	3,1	4	
Total	30		2		32	
4º (13-18 semanas)						
Ausente	21	65,6	3	9,4	24	0,344
Presente	7	21,9	1	3,1	8	
Total	28		4		32	
5º (19-27 semanas)						
Ausente	27	75,0	1	2,8	28	0,070
Presente	7	19,4	1	2,8	8	
Total	34		2		36	
Avaliação global						
Ausente	23	50,0	1	2,2	24	< 0,001
Presente	19	41,3	3	6,5	22	
Total	42		4		46	

Nota - O valor de p refere-se ao teste de McNemar

5.4.6 Dermatite seborréica

A dermatite seborréica foi observada em 47,8% dos pacientes (22/46) na avaliação inicial. No seguimento houve redução nos percentuais em todos os períodos (GRAF. 9). Na avaliação global do seguimento, 27 pacientes (58,7%) apresentaram essa alteração, incluindo 20 casos nos quais já estava presente antes do tratamento e sete (15,2%) que passaram a apresentá-la. A comparação entre os períodos pré-tratamento e de seguimento não mostrou diferenças

estatisticamente significativas, mas percebeu-se uma tendência à diminuição da frequência da dermatite seborréica no terceiro período de avaliação (TAB. 13).

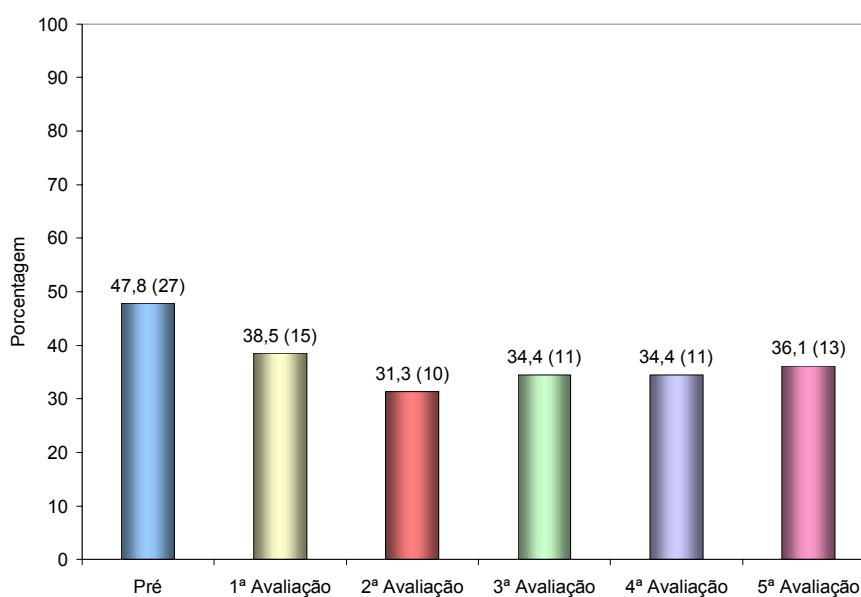


GRÁFICO 9 - Distribuição da frequência da dermatite seborréica em pacientes portadores de hepatite C crônica no período pré-tratamento e durante o tratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

TABELA 13

Análise comparativa da evolução da dermatite seborréica entre a avaliação inicial e os períodos do seguimento dermatológico

Períodos do seguimento	Avaliação inicial (pré-tratamento)				Total	p
	Ausente		Presente			
	n	%	N	%		
1º (2 – 4 semanas)						
Ausente	19	48,7	5	12,8	24	0,219
Presente	1	2,6	14	35,9	15	
Total	20		19		39	
2º (5 – 8 semanas)						
Ausente	16	50,0	6	18,8	22	0,125
Presente	1	3,1	9	28,1	10	
Total	17		15		32	
3º (9 – 12 semanas)						
Ausente	14	43,8	7	21,9	21	0,070
Presente	1	3,1	10	31,3	11	
Total	15		17		32	
4º (13-18 semanas)						
Ausente	14	43,8	7	21,9	21	0,344
Presente	3	9,4	8	25,0	11	
Total	17		15		32	
5º (19-27 semanas)						
Ausente	16	44,4	7	19,4	23	0,549
Presente	4	11,1	9	25,0	13	
Total	20		16		36	
Avaliação global						
Ausente	17	37,0	2	4,3	19	0,180
Presente	7	15,2	20	43,5	27	
Total	24		22		46	

Nota - O valor de p refere-se ao teste de McNemar

5.4.7 Outras alterações dermatológicas

Oito pacientes (17,4%) apresentaram lesões cutâneas distribuídas em áreas fotoexpostas. O tempo entre o início do tratamento e o aparecimento dessas reações variou de duas a 24 semanas. Em quatro casos as lesões possuíam aspecto eczematoso (FIG. 2) e os outros quatro pacientes o quadro cutâneo se caracterizava por pápulas ou placas eritematosas e pruriginosas. A pesquisa de anticorpos antinucleares foi negativa nos dois casos em que foi realizada. O

exame histopatológico, realizado em quatro casos, mostrou a presença de infiltrado perivascular de células mononucleares, em três dos casos associado à dermatite de interface (FIG. 3). A imunofluorescência direta do material coletado por biópsia foi realizada em três casos e foi negativa. Todos pacientes estavam em uso de outros medicamentos além do Peg-IFN e da ribavirina à época do início das lesões. Em seis desses casos os medicamentos haviam sido introduzidos após o início do tratamento da hepatite C: cloridrato de amitriptilina, clordiazepóxido e paracetamol em um caso; filgrastima e paracetamol (um caso); paracetamol (quatro casos). Não foram identificadas substâncias contactantes relacionadas ao aparecimento dos sintomas. Dois pacientes eram virgens de tratamento para hepatite C, dois já haviam utilizado anteriormente o IFN alfa e quatro já haviam utilizado IFN alfa e ribavirina.

Lesões eczematosas em áreas localizadas do corpo foram observadas em 30,4% dos pacientes (14/46). Um dos pacientes apresentou simultaneamente eczema em áreas de aplicação do Peg-IFN. Em dois casos foi possível relacionar o quadro à presença de contactantes.

Onze pacientes (23,9%) apresentaram pápulas eritematosas em áreas restritas do corpo, de características clínicas inespecíficas. Não foram realizadas biópsias dessas lesões, por se tratarem de quadros leves e de duração efêmera.

Outras manifestações observadas em menos de 10% dos casos no período do seguimento incluíram: acne, ardor da mucosa oral, candidíase oral, disidrose, equimose, erupção liquenóide, erupção pápulo-purpúrica, descamação palmar, foliculite, herpes simples labial, hiperpigmentação cutânea localizada, hiperpigmentação da mucosa oral, intertrigo, *tinea pedis* e úlcera de perna.

5.4.8 Alterações cutâneas nos locais das aplicações do Peg-IFN

O eritema e as placas eritematosas foram avaliados conjuntamente e sua frequência variou de 46,9 a 62,5% em diferentes momentos do seguimento (GRAF. 10). Em todos os casos as lesões eram circulares, ao redor do ponto de aplicação da droga (FIG. 4). O prurido nos locais das aplicações foi menos frequente e ocorreu em 28,3% dos pacientes (13/46). A equimose também foi incomum, assim como outras alterações observadas (TAB. 14).

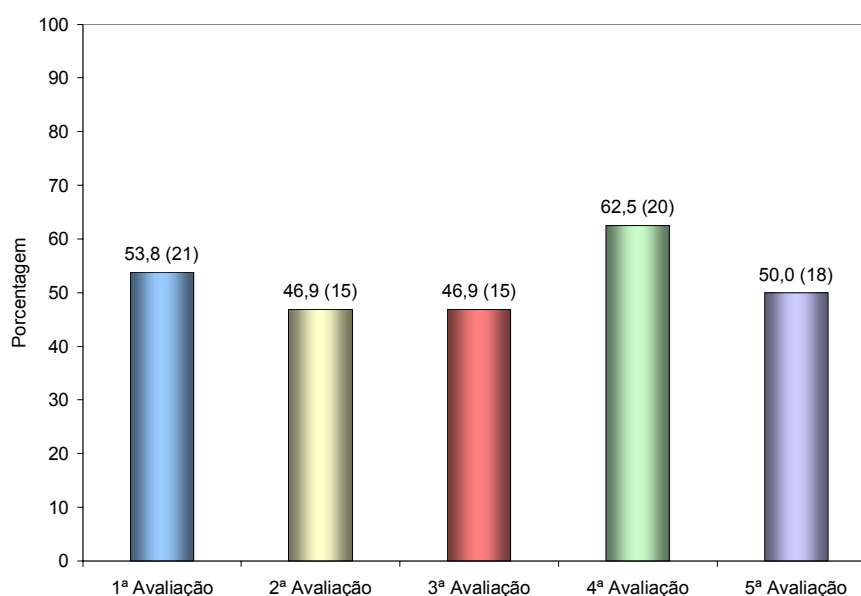


GRÁFICO 10 - Distribuição da frequência das placas eritematosas/eritema nos locais das aplicações do Peg-IFN alfa do primeiro ao quinto período do seguimento dermatológico, durante o tratamento da hepatite C crônica

TABELA 14

Frequência de alterações observadas nos locais das aplicações subcutâneas do Peg-IFN alfa durante o tratamento da hepatite C crônica

Alterações	Frequência	
	Número de pacientes	%
Eritema/placa eritematosa	35	76,1
Prurido	13	28,3
Dor	9	19,6
Equimose	7	15,2
Descamação	5	10,7
Eczema	3	6,5
Nódulos subcutâneos	2	4,3
Alopecia	1	2,2
Ardor	1	2,2
Hiperpigmentação	1	2,2
Pápulas eritemato-purpúricas	1	2,2
Petéquias	1	2,2

5.5 Avaliação da associação entre as variáveis epidemiológicas e clínicas, e entre o tipo de interferon peguilado e a ocorrência das alterações dermatológicas, no período do seguimento

Para as alterações dermatológicas mais frequentes durante o tratamento procurou-se estabelecer a associação com variáveis clínico-epidemiológicas e com o tipo de Peg-IFN utilizado.

Com relação à idade, foi encontrada associação significativa com a fotossensibilidade e a xerostomia, de forma que pacientes com essas alterações eram mais velhos que os que não as apresentaram (TAB. 17 e 18).

TABELA 15

Associação entre o sexo e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Sexo				Total	p
	Masculino		Feminino			
	n	%	n	%		
Xerostomia						
Ausente	7	24,1	2	20,0	9	1,000**
Presente	22	75,9	8	80,0	30	
Total	29	100,0	10	100,0	39	
Xerose cutânea						
Ausente	2	12,5	0	0,0	2	1,000**
Presente	14	87,5	6	100,0	20	
Total	16	100,0	6	100,0	22	
Ictiose						
Ausente	14	53,8	7	77,8	21	0,262**
Presente	12	46,2	2	22,2	14	
Total	26	100,0	9	100,0	35	
Eflúvio telógeno						
Ausente	13	43,3	2	16,7	15	0,158**
Presente	17	56,7	10	83,3	27	
Total	30	100,0	12	100,0	42	
Prurido						
Ausente	17	60,7	6	42,9	23	0,273*
Presente	11	39,3	8	57,1	19	
Total	28	100,0	14	100,0	42	
Dermatite seborréica						
Ausente	8	66,7	9	75,0	17	1,000**
Presente	4	33,3	3	25,0	7	
Total	12	100,0	15	100,0	24	

Nota - * O valor de p refere-se ao teste Qui-quadrado

** Teste exato de Fisher

TABELA 16

Associação entre o sexo e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Sexo				Total	p
	Masculino		Feminino			
	n	%	n	%		
Fotossensibilidade						
Ausente	28	90,3	10	66,7	38	0,092**
Presente	3	9,7	5	33,3	8	
Total	31	100.0	15	100.0	46	
Eczema						
Ausente	22	71,0	10	66,7	32	1,000**
Presente	9	29,0	5	33,3	14	
Total	31	100,0	15	100,0	46	
Eritema/placa eritematosa						
Ausente	8	25,8	3	20,0	11	1,000*
Presente	23	74,2	12	80,0	35	
Total	31	100,0	15	100,0	46	

Nota - * O valor de p refere-se ao teste Qui-quadrado

** Teste exato de Fisher

TABELA 17

Associação entre a idade e a ocorrência de alterações dermatológicas durante tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	n	Medidas descritivas da idade (1)					p
		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Dp (2)	
Xerostomia							
Ausente	9	24,0	64,0	45,0	43,9	11,7	0,040
Presente	30	27,0	70,0	54,0	53,0	9,3	
Xerose cutânea							
Ausente	2	24,0	46,0	35,0	35,0	15,6	—
Presente	20	34,0	65,0	49,0	49,6	8,6	
Ictiose							
Ausente	21	24,0	70,0	53,0	51,8	11,3	0,064
Presente	14	27,0	65,0	46,0	46,4	9,0	
Eflúvio telógeno							
Ausente	15	24,0	65,0	48,0	47,2	12,8	0,164
Presente	27	34,0	70,0	55,0	53,3	8,7	
Prurido							
Ausente	23	24,0	65,0	53,0	49,9	11,1	0,411
Presente	19	34,0	70,0	52,0	53,2	9,8	
Dermatite seborréica							
Ausente	17	27,0	70,0	50,0	50,2	11,1	0,135
Presente	7	37,0	65,0	60,0	56,7	10,1	

Nota - O valor de p refere-se ao teste de Mann-Whitney

(1) idade no início do tratamento, em anos

(2) Dp = desvio-padrão

TABELA 18

Associação entre a idade e a ocorrência de alterações dermatológicas durante tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	n	Medidas descritivas da idade (1)					p
		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Dp (2)	
Fotossensibilidade							
Ausente	38	24,0	70,0	49,0	49,8	10,7	0,019
Presente	8	55,0	65,0	58,0	58,6	3,1	
Eczema							
Ausente	32	24,0	65,0	49,0	49,8	10,7	0,197
Presente	14	37,0	70,0	55,5	54,8	9,0	
Eritema/placa eritematosa							
Ausente	11	34,0	64,0	48,0	48,4	10,2	0,211
Presente	35	24,0	70,0	53,0	52,3	10,4	

Nota - O valor de p refere-se ao teste de Mann-Whitney

(1) idade no início do tratamento, em anos

(2) Dp = desvio-padrão

A presença de atopia, ou de história familiar de atopia, não se relacionou a nenhuma das alterações dermatológicas estudadas, assim como o genótipo e o estágio de fibrose hepática (TAB. 19 a 23). A análise dos casos quanto ao tratamento prévio da hepatite C foi possível para a comparação entre aqueles tratados previamente com IFN mais ribavirina e os pacientes virgens de tratamento. Essa análise também não mostrou diferenças entre os grupos quanto ao aparecimento das alterações (TAB. 24 e 25).

O uso do Peg-IFN alfa 2b foi associado à maior ocorrência de eritema/placa eritematosa nos locais de aplicação, quando comparado ao Peg-IFN alfa 2a (TAB. 26 e 27).

TABELA 19

Associação entre a presença de atopia e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Atopia				Total	p
	Ausente		Presente			
	n	%	n	%		
Xerose cutânea						
Não	0	0,0	2	28,6	2	0,137**
Sim	11	100,0	5	71,4	16	
Total	11	100,0	7	100,0	18	
Ictiose						
Não	9	56,3	7	58,3	16	0,912*
Sim	7	43,8	5	41,7	12	
Total	16	100,0	12	100,0	28	
Prurido						
Não	11	64,7	7	43,8	18	0,227*
Sim	6	35,3	9	56,3	15	
Total	17	100,0	16	100,0	33	
Fotossensibilidade						
Não	16	88,9	15	88,2	31	1,000**
Sim	2	11,1	2	11,8	4	
Total	18	100,0	17	100,0	35	
Eczema						
Não	13	72,2	12	70,6	25	1,000**
Sim	5	27,8	5	29,4	10	
Total	18	100,0	17	100,0	35	
Eritema/placa eritematosa						
Não	5	27,8	3	17,6	8	0,691**
Sim	13	72,2	14	82,4	27	
Total	18	100,0	17	100,0	35	

Nota - A análise incluiu casos com a presença de história pessoal e/ou familiar de atopia.

* O valor de p refere-se ao teste Qui-quadrado.

** Teste exato de Fisher

TABELA 20

Associação entre os genótipos do HCV e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Genótipo						Total	P
	1		2		3			
	n	%	n	%	n	%		
Xerostomia								
Ausente	5	17,9	1	50,0	3	33,3	9	0,289
Presente	23	82,1	1	50,0	6	66,7	30	
Total	28	100,0	2	100,0	9	100,0	39	
Xerose cutânea								
Ausente	1	5,9	0	0,0	1	20,0	2	0,411
Presente	16	94,1	0	0,0	4	80,0	20	
Total	17	100,0	0	0,0	5	100,0	22	
Ictiose								
Ausente	16	64,0	2	100,0	3	37,5	21	0,290
Presente	9	36,0	0	0,0	5	62,5	14	
Total	25	100,0	2	100,0	8	100,0	35	
Eflúvio telógeno								
Ausente	12	37,5	1	50,0	2	25,0	15	0,854
Presente	20	62,5	1	50,0	6	75,0	27	
Total	32	100,0	2	100,0	8	100,0	42	
Prurido								
Ausente	17	56,7	1	33,3	5	55,6	23	0,877
Presente	13	43,3	2	66,7	4	44,4	19	
Total	17	100,0	5	100,0	9	100,0	42	
Dermatite seborréica								
Ausente	14	66,7	0	0,0	3	100,0	17	0,530
Presente	7	33,3	0	0,0	0	0,0	7	
Total	21	100,0	0	0,0	3	100,0	24	

Nota - O valor de p refere-se ao teste exato de Fisher

TABELA 21

Associação entre os genótipos do HCV e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Genótipo						Total	p
	1		2		3			
	n	%	N	%	n	%		
Fotossensibilidade								
Ausente	26	76,5	3	100,0	9	100,0	38	0,285
Presente	8	23,5	0	0,0	0	0,0	8	
Total	34	100,0	3	100,0	9	100,0	46	
Eczema								
Ausente	22	64,7	3	100,0	7	77,8	32	0,551
Presente	12	36,3	0	0,0	2	22,2	14	
Total	34	100,0	3	100,0	9	100,0	46	
Eritema/placa eritematosa								
Ausente	8	23,5	1	33,3	2	22,2	11	1,000
Presente	26	76,5	2	66,7	7	77,8	35	
Total	34	100,0	3	100,0	9	100,0	46	

Nota - O valor de p refere-se ao teste exato de Fisher

TABELA 22

Associação entre o estágio de fibrose hepática e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Fibrose				Total	p
	Leve		Grave			
	n	%	n	%		
Xerostomia						
Ausente	3	23,1	6	23,1	9	1,000**
Presente	10	76,9	20	76,9	30	
Total	13	100,0	26	100,0	39	
Xerose cutânea						
Ausente	2	25,0	0	0,0	2	0,121**
Presente	6	75,0	14	100,0	20	
Total	8	100,0	14	100,0	22	
Ictiose						
Ausente	8	57,1	13	61,9	21	1,000**
Presente	6	42,9	8	38,1	14	
Total	14	100,0	21	100,0	35	
Eflúvio telógeno						
Ausente	7	50,0	8	28,6	15	0,172*
Presente	7	50,0	20	71,4	27	
Total	14	100,0	28	100,0	42	
Prurido						
Ausente	8	53,3	15	55,6	23	0,890*
Presente	7	46,7	12	44,4	19	
Total	15	100,0	27	100,0	42	
Dermatite seborreica						
Ausente	6	66,7	11	77,3	17	1,000**
Presente	3	33,3	4	26,7	7	
Total	9	100,0	15	100,0	24	

Nota - * O valor de p refere-se ao teste Qui-quadrado

** Teste exato de Fisher

TABELA 23

Associação entre o estágio de fibrose hepática e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Fibrose				Total	p
	Leve		Grave			
	n	%	n	%		
Fotossensibilidade						
Ausente	13	86,7	25	80,6	38	1,000
Presente	2	13,3	6	19,4	8	
Total	15	100.0	31	100.0	46	
Eczema						
Ausente	12	80,0	20	64,5	32	0,331
Presente	3	20,0	11	35,5	14	
Total	15	100,0	31	100,0	46	
Eritema/placa eritematosa						
Ausente	5	33,3	6	19,4	11	0,462
Presente	10	66,7	25	80,6	35	
Total	15	100,0	31	100,0	46	

Nota - O valor de p refere-se ao teste exato de Fisher

TABELA 24

Associação entre o tratamento prévio da hepatite C crônica e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o retratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Tratamento prévio						Total	p
	IFN		IFN + Ribavirina		Nenhum tratamento			
	n	%	n	%	n	%		
Xerostomia								
Ausente	0	0,0	4	28,6	5	21,7	9	0,705**
Presente	2	100,0	10	71,4	18	78,3	30	
Total	2	100,0	14	100,0	23	100,0	39	
Xerose cutânea								
Ausente	0	0,0	1	14,3	1	7,1	2	1,000**
Presente	1	100,0	6	85,7	13	92,9	20	
Total	1	100,0	7	100,0	14	100,0	22	
Ictiose								
Ausente	2	100,0	8	61,5	11	55,0	21	0,642**
Presente	0	0,0	5	38,5	9	45,0	14	
Total	2	100,0	13	100,0	20	100,0	35	
Eflúvio telógeno								
Ausente	0	0,0	7	43,8	8	33,3	15	0,505*
Presente	2	100,0	9	56,2	16	66,7	27	
Total	2	100,0	15	100,0	24	100,0	42	
Prurido								
Ausente	2	100,0	9	60,0	12	48,0	23	0,462*
Presente	0	0,0	6	40,0	13	52,0	19	
Total	2	100,0	15	100,0	25	100,0	42	
Dermatite seborréica								
Ausente	0	0,0	8	88,9	9	64,3	17	0,340**
Presente	1	100,0	1	11,1	5	35,7	7	
Total	1	100,0	9	100,0	14	100,0	24	

Nota - Teste realizado comparando os grupos interferon+ ribavirina e nenhum tratamento.

* O valor de p refere-se ao teste Qui-quadrado.

** Teste exato de Fisher

TABELA 25

Associação entre o tratamento prévio da hepatite C crônica e a ocorrência das alterações dermatológicas durante o retratamento com Peg-IFN alfa e ribavirina

Alterações	Tratamento prévio						Total	p
	IFN		IFN + ribavirina		Nenhum tratamento			
	n	%	n	%	n	%		
Fotossensibilidade								
Ausente	0	0,0	17	77,8	24	93,2	38	0,208**
Presente	2	100,0	4	22,2	2	7,7	8	
Total	2	100,0	18	100,0	26	100,0	46	
Eczema								
Ausente	2	100,0	15	83,3	15	57,7	32	0,073*
Presente	0	0,0	3	16,7	11	42,3	14	
Total	2	100,0	18	100,0	26	100,0	46	
Eritema/placa eritematosa								
Ausente	0	0,0	3	16,7	8	30,8	11	0,480**
Presente	2	100,0	15	83,3	18	69,2	35	
Total	2	100,0	18	100,0	26	100,0	46	

Nota - Teste realizado comparando os grupos interferon+ ribavirina e nenhum tratamento.

* O valor de p refere-se ao teste Qui-quadrado.

** Teste exato de Fisher

TABELA 26

Associação entre os tipos de Peg-IFN alfa e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica

Alterações	Interferon peguilado				Total	p
	alfa 2a		alfa 2b			
	n	%	n	%		
Xerostomia						
Ausente	2	11,8	7	31,8	9	0,251**
Presente	15	88,2	15	68,2	30	
Total	17	100,0	22	100,0	39	
Xerose cutânea						
Ausente	2	16,7	0	0,0	2	0,481**
Presente	10	83,3	10	100,0	20	
Total	12	100,0	10	100,0	22	
Ictiose						
Ausente	10	66,7	11	55,0	21	0,486*
Presente	5	33,3	9	45,0	14	
Total	15	100,0	20	100,0	35	
Eflúvio telógeno						
Ausente	7	38,9	8	33,3	15	0,710*
Presente	11	61,1	16	66,7	27	
Total	18	100,0	24	100,0	42	
Prurido						
Ausente	10	58,8	13	52,0	23	0,757*
Presente	7	41,2	12	48,0	19	
Total	17	100,0	25	100,0	42	
Dermatite seborréica						
Ausente	7	70,0	10	71,4	17	1,000**
Presente	3	30,0	4	28,6	7	
Total	10	100,0	14	100,0	34	

Nota - * O valor de p refere-se ao teste Qui-quadrado

** Teste exato de Fisher

TABELA 27

Associação entre os tipos de Peg-IFN alfa e a ocorrência de alterações dermatológicas durante o tratamento da hepatite C crônica

Alterações	Interferon peguilado				Total	p
	alfa 2a		alfa 2b			
	n	%	n	%		
Fotossensibilidade						
Ausente	17	94,4	21	75	38	0,124**
Presente	1	5,6	7	25,0	8	
Total	18	100,0	28	100,0	46	
Eczema						
Ausente	10	55,6	22	78,6	32	0,098*
Presente	8	44,4	6	21,4	14	
Total	18	100,0	28	100,0	46	
Eritema/placa eritematosa						
Ausente	8	44,4	3	10,7	11	0,014**
Presente	10	55,6	25	89,3	35	
Total	18	100,0	28	100,0	46	

Nota - * O valor de p refere-se ao teste Qui-quadrado

** Teste exato de Fisher



FIGURA 1 - Eflúvio telógeno



FIGURA 2 - Lesão eczematosa na região cervical

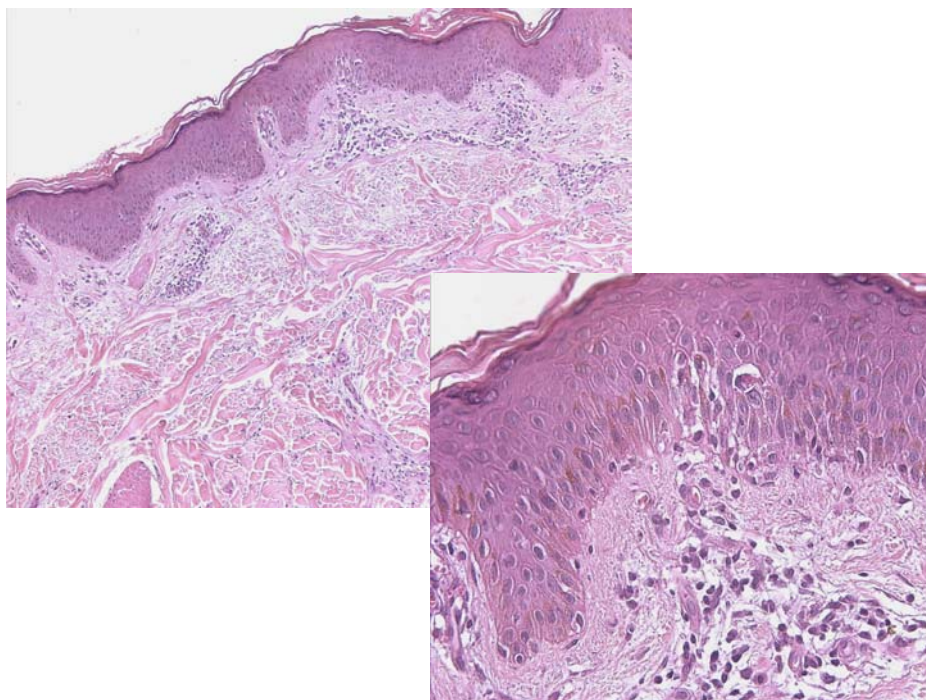


FIGURA 3 - Corte histológico de pele mostrando infiltrado inflamatório perivascular e dermatite de interface. HE



FIGURA 4 - Placa eritematosa no local da aplicação do interferon alfa peguilado

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Nesse estudo descreveram-se as alterações dermatológicas observadas nos pacientes com hepatite C crônica durante as primeiras 24 semanas de tratamento com o esquema terapêutico Peg-IFN alfa e ribavirina. Encontraram-se diferenças significativas na ocorrência do eflúvio telógeno, do prurido, da xerose cutânea, da xerostomia e da ictiose na comparação entre a avaliação realizada antes do tratamento e as avaliações feitas durante o tratamento.

6.1 Xerostomia

A xerostomia pode ser causada por diversos fatores, incluindo medicamentos e outras substâncias como álcool, tabaco e cafeína. Pode ocorrer como sintoma de desidratação, ou estar ligada a doenças das glândulas salivares. As principais doenças dessas glândulas incluem a síndrome de Sjögren (SS), a sarcoidose, a fibrose cística, a cirrose biliar primária e as infecções virais (SCULLY, 2003).

A xerostomia tem sido também descrita em pacientes com hepatite C crônica. Nesse contexto, pode ocorrer como manifestação isolada ou associar-se a outros achados sugestivos da SS.

A hepatite C pode desencadear a SS, ou quadro símile, e a xerostomia é importante critério diagnóstico (RAMOS-CASALS *et al.*, 2005b; VITALI *et al.*, 2002). No presente estudo a prevalência da xerostomia antes do tratamento foi de 9,3% (4/43 casos). Esse resultado está de acordo com estudos com grande número de portadores da hepatite C, em que a prevalência foi cerca de 12% (CACOUB *et al.*, 1999, 2000). Já a frequência da SS em pacientes com hepatite C é bastante variável entre diferentes populações e regiões do mundo (NAGAO *et al.*, 2003). No estudo, entretanto, a avaliação dos pacientes com xerostomia quanto à presença da SS não pôde ser feita, em razão do método empregado.

Os resultados mostram a associação entre o uso do Peg-IFN alfa e ribavirina e o aparecimento da xerostomia. Ao todo, 79,1% dos pacientes (34/43) apresentaram o sintoma em alguma avaliação do seguimento. Na comparação de 43 pacientes antes e durante o tratamento houve aumento na ocorrência da xerostomia, com significância estatística não somente na avaliação global, mas em todos os períodos do seguimento, como demonstrado na TAB. 6.

Essa associação foi verificada anteriormente em estudo brasileiro sobre o tratamento de um ano da hepatite C com IFN alfa recombinante (CARVALHO *et al.*, 2001). Nesse estudo, 23 pacientes foram avaliados antes, durante e após o término do tratamento. Essa avaliação foi feita por profissional farmacêutico, através do relato espontâneo dos eventos adversos e de questionário de sintomas e sinais relacionados ao IFN alfa, baseado na literatura. A incidência do sintoma ‘boca seca’ foi de 96% durante o uso do IFN alfa, comparada à ausência do sintoma em todos os casos antes e após o tratamento. A análise isolada de cada trimestre do tratamento também mostrou alta incidência dessa alteração.

A ocorrência da xerostomia foi relacionada ao IFN alfa também no tratamento de pacientes com melanoma. Guillot *et al.* (2004) avaliaram prospectivamente 33 pacientes durante 18 meses de tratamento com o IFN alfa 2a convencional para melanoma. A xerostomia ocorreu em 18% dos pacientes (seis casos). Não há relato da presença do sintoma antes do tratamento. Esses estudos sugerem que a xerostomia pode ser consequência da ação do IFN alfa.

Por outro lado, a xerostomia não foi citada como sintoma comum nos principais ensaios clínicos de tratamento da hepatite C com o IFN alfa convencional ou o Peg-IFN alfa associado ou não à ribavirina (FRIED *et al.*, 2002; HADZIYANNIS *et al.*, 2004; LINDSAY *et al.*, 2001; MANNS *et al.*, 2001; McHUTCHISON *et al.*, 1998; POYNARD *et al.*, 1998; ZEUZEM *et al.*, 2000).

A pesquisa sistemática da xerostomia nos protocolos de Carvalho *et al.* (2001) e neste estudo, elaborados para investigação de efeitos adversos do tratamento, pode explicar a maior incidência dessa alteração, comparativamente aos ensaios clínicos de tratamento, cujo principal enfoque está, em geral, na resposta terapêutica.

Os mecanismos fisiopatogênicos da xerostomia no tratamento da hepatite C não são bem conhecidos. É possível que os efeitos imunomoduladores do IFN alfa e da ribavirina estejam envolvidos, juntamente com a ocorrência de sialoadenite em alguns casos, semelhante à SS. Os IFN do tipo 1 podem estar diretamente envolvidos na patogênese da SS (BAVE *et al.*, 2005). Há relato de agravamento das complicações auto-imunes em pacientes com hepatite C e SS que foram tratados com IFN alfa em monoterapia (DOFFOËL-HANTZ *et al.*, 2005). Apesar do pequeno número de pacientes nesse estudo, observou-se melhora da SS durante a terapia combinada, sugerindo um possível papel protetor da ribavirina associada ao IFN alfa. Por outro lado, o aumento no fluxo salivar pela administração oral do IFN alfa (CUMMINS *et al.*, 2003), e na expressão do gene da aquaporina-5 pelo IFN alfa (SMITH *et al.*, 1999), são argumentos contra a hipótese da xerostomia como efeito adverso do uso do IFN alfa.

O tabagismo e a ingestão de cafeína não foram investigados no estudo, e sua influência na incidência da xerostomia não pôde ser avaliada. O uso de bebidas alcoólicas foi critério de exclusão para início do tratamento da hepatite C, e é provável que esse fator não tenha interferido nos resultados da pesquisa. Como pode ser observado na TAB. 7, o uso concomitante de outros medicamentos não foi associado ao aparecimento do sintoma em nenhum dos períodos do seguimento.

Após a aplicação do IFN é frequente a ocorrência de febre (MANNS *et al.*, 2001; ZEUZEM *et al.*, 2000). É possível que a secura da mucosa oral possa, também, ter ocorrido em razão de desidratação secundária à febre.

Em nenhum dos casos detectou-se outras doenças que poderiam cursar com o acometimento das glândulas salivares. A sarcoidose não foi observada durante o estudo, embora haja relatos de associação dessa doença com o uso do IFN alfa (RAMOS-CASALS *et al.*, 2005a).

Ocasionalmente, a xerostomia pode ser subjetiva, sem nenhuma evidência de alteração do fluxo salivar e, nesses casos, deve-se pensar em associação com distúrbios psíquicos (PORTER *et al.*, 2004). A depressão constitui um dos principais efeitos colaterais atribuíveis ao IFN alfa (FRIED *et al.*, 2002; MANNS *et al.*, 2001). Contudo, a influência de fatores psíquicos na queixa de secura da mucosa oral não foi investigada uma vez que a avaliação psicológica dos pacientes não constituiu objetivo desta investigação.

A xerostomia foi significativamente freqüente em pacientes com idade mais avançada, conforme pode ser verificado na TAB. 17. Contudo, têm-se descrito maior ocorrência desse sintoma em idosos, o que pode explicar esse fato (SAMPAIO; RIVITTI, 1998a).

A comparação entre os períodos do seguimento com uma única avaliação pré-tratamento pode ter superestimado a ocorrência da xerostomia e de outras manifestações dermatológicas observadas durante o tratamento. Assim, a comparação com um grupo controle formado por pacientes com hepatite C não tratados, acompanhados por período correspondente ao do estudo, poderia mostrar resultados diferentes dos encontrados. Entretanto, a constituição desse grupo controle não foi possível, por razões éticas.

Outra limitação do estudo está no diagnóstico de xerostomia com base somente na avaliação subjetiva da presença da secura da mucosa oral. Sabe-se que a forma de perguntar tem influência na resposta do paciente. Portanto, este fato pode explicar algumas discrepâncias encontradas nesta investigação quando comparada a outras. Dessa forma, pode-se sugerir que a utilização de métodos objetivos de avaliação do fluxo salivar e do acometimento das glândulas salivares será instrumento útil para diagnosticar com maior precisão e conhecer a

exata incidência da xerostomia e os mecanismos envolvidos na sua patogênese, nos pacientes em tratamento da hepatite C crônica. Não obstante, a elevada incidência da xerostomia observada em todos os períodos deste estudo, e as diferenças estatisticamente significativas com relação à avaliação pré-tratamento são sugestivas de sua ocorrência associada ao interferon alfa e ribavirina.

A xerostomia prolongada pode predispor ao aparecimento de complicações como candidíase oral, queilite, cárie dentária, gengivite, e outras (PORTER *et al.*, 2004). Observou-se em 11 pacientes o surgimento das seguintes alterações: queilite (seis casos), queilite angular (seis casos), ardor na mucosa oral (dois casos) e candidíase oral pseudomembranosa (um caso). Apenas dois desses pacientes não apresentavam xerostomia.

Essas alterações poderiam ser explicadas pela redução do fluxo salivar. Contudo, outros fatores podem estar envolvidos. Imunodepressão pelo Peg-IFN alfa, fatores mecânicos e nutricionais, contactantes e o uso de outras drogas são também fatores desencadeantes dessas lesões (SCULLY, 2004). O pequeno número de casos e o fato de a avaliação objetiva do fluxo salivar não ter sido realizada nesta investigação não permitem estabelecer uma relação causal entre a xerostomia e as manifestações descritas acima.

6.2 Xerose cutânea e ictiose

A xerose cutânea foi observada com grande frequência antes do tratamento, em 52,2% dos casos (24/46), sugerindo maior ocorrência da xerose em pacientes com hepatite C crônica. Contudo, a inexistência de um grupo controle impede a validação desse dado. Além disso, não há suficiente informação na literatura a respeito da ocorrência da xerose na população geral que permita comparações adequadas.

Após a introdução do tratamento, 95,7% dos pacientes (44/46) apresentaram xerose cutânea. Na comparação com o período pré-tratamento observou-se aumento estatisticamente significativo na frequência da xerose no terceiro e quarto períodos do seguimento, e na avaliação global, como mostra a TAB. 8.

Poucos estudos citam o aparecimento da xerose no tratamento da hepatite C. Manns *et al.* (2001) relataram a xerose em ensaio clínico com 1530 pacientes. Cerca de 18% a 24% dos pacientes apresentaram essa alteração, mas a frequência não diferiu entre grupos tratados com Peg-IFN alfa 2b mais ribavirina e IFN alfa 2b convencional mais ribavirina. Manjón-Haces *et al.* (2001) também citaram a freqüente ocorrência da xerose em 210 pacientes tratados com IFN alfa 2b convencional e ribavirina. No estudo de Carvalho *et al.* (2001) a queixa de ‘pele seca’, avaliada como sintoma, foi relatada por 83% dos pacientes durante o tratamento com o IFN alfa, com aumento progressivo a cada trimestre. Nenhum paciente relatou o sintoma antes do tratamento e somente em 4% dos casos a queixa persistiu após o término do mesmo. A pesquisa não foi feita por exame dermatológico, o que dificulta a comparação com os dados do estudo.

A avaliação da xerose cutânea apresenta dificuldades. Vários fatores podem induzir o seu aparecimento, através de alterações nas propriedades de barreira da epiderme. A xerose é um achado comum em pacientes atópicos (SAMPAIO; RIVITTI, 1998b). Nesses casos, está em parte ligada a redução e alteração da composição das ceramidas no estrato córneo (HARDING, 2004). As análises mostram que, ao menos no grupo estudado, a presença de atopia, ou da história familiar de atopia, não desempenhou papel significativo na ocorrência da xerose.

Fatores ambientais, como temperatura e umidade reduzidas, são também capazes de desencadear a xerose, através de alterações na degradação dos corneodesmossomos e

alterações na composição lipídica do estrato córneo. O uso de surfactantes pode agravar o quadro pela desnaturação de proteínas e possivelmente por alterações nas camadas inferiores da epiderme (HARDING, 2004). Embora fatores ambientais não tenham sido controlados, o período do estudo abrangeu todas as estações do ano e, portanto, pode-se inferir que esses fatores não influenciaram significativamente na avaliação da xerose. O uso de surfactantes não pôde ser controlado, mas os pacientes foram orientados sobre os cuidados corretos com os banhos e a necessidade do uso tópico de emolientes. Apesar destas recomendações, pôde-se constatar, neste estudo, a ocorrência significativa de xerose cutânea.

A xerose cutânea é descrita na SS, juntamente com a xerostomia. Não foi possível determinar se quadro semelhante à SS ocorreu durante o tratamento. Mas ainda que isso fosse possível, esse quadro não explicaria satisfatoriamente o aumento na xerose, pois o estudo comparativo entre a xerose e a xerostomia não mostrou associação estatística (TAB. 9).

A distinção clínica entre formas leves da ictiose e a xerose cutânea pode ser difícil em razão da tendência à sobreposição do espectro dessas condições (DIGIOVANNA, 2003). É possível que em casos onde somente a xerose foi observada, essa sobreposição tenha ocorrido de forma inaparente.

A ictiose foi detectada em 23,9% dos pacientes (11/46) na avaliação inicial. Em todos os casos o acometimento foi leve e restringiu-se à face extensora dos membros inferiores e superiores. Durante o tratamento 50% dos pacientes (23/46) apresentaram ictiose. Apesar do aumento ocorrido em alguns períodos do seguimento como mostra o GRAF. 6, observou-se diferença com significância estatística somente no resultado global ao se comparar a ocorrência de ictiose entre a avaliação pré-tratamento e as avaliações durante o tratamento (TAB. 10). De forma semelhante ao relatado para a xerose cutânea, a presença de atopia não influenciou no aparecimento da ictiose (TAB. 19).

Nos casos estudados, a ictiose foi classificada como vulgar ou adquirida, sem distinção precisa entre essas duas formas. A forma vulgar é relativamente comum, com prevalência que pode chegar a 1:250 indivíduos (DIGIOVANNA, 2003). A forma adquirida é rara e pode estar associada ao uso de algumas drogas, à infecção pelo HIV e pelo vírus linfotrópico T humano (HTLV) (GONÇALVES *et al.*, 2003), a neoplasias, sarcoidose, alterações endócrinas, hepatopatias crônicas e outras doenças (DIGIOVANNA; ROBINSON-BOSTOM, 2003). Na ictiose vulgar existe alteração na função de barreira do estrato córneo decorrente da redução na expressão da profilagrina (OKULICZ; SCHWARTZ, 2003). Os mecanismos fisiopatológicos da forma adquirida não são conhecidos.

O fato de ter sido observada alta frequência da ictiose nesta investigação sugere que muitos casos podem corresponder à forma adquirida, possivelmente ligada à hepatite C crônica ou ao seu tratamento. Não obstante, não há relato da associação entre ictiose e hepatite C ou com as drogas utilizadas.

Outros medicamentos utilizados pelos pacientes podem ter contribuído para o aparecimento da xerose e/ou da ictiose. Contudo, a influência dessa variável não pôde ser determinada. Alterações da função tireoidiana podem ocorrer na hepatite C crônica e com o uso do Peg-IFN (CARELLA *et al.*, 2004). Informações do protocolo clínico de 43 pacientes que fizeram exames de avaliação da função tireoidiana na 12ª semana de tratamento mostraram que o nível sérico do hormônio tireoestimulante (TSH) encontrava-se reduzido em dois casos e elevado em um caso. Isso sugere que, até a 12ª semana de tratamento, os distúrbios da função tireoidiana foram incomuns e, portanto, não seriam a explicação para o aparecimento das lesões cutâneas.

A frequência da xerose e da ictiose antes do tratamento pode ter sido subestimada. É possível que o seguimento dos pacientes por maior período de tempo antes do início do Peg-IFN alfa e

da ribavirina pudesse mostrar maior prevalência dessas alterações. Da mesma forma, pode ser que a prevalência de xerose e ictiose fosse semelhante caso se comparasse, por igual período, pacientes em tratamento com pacientes não tratados.

Apesar disso, os resultados desta investigação sugerem que o tratamento da hepatite C com Peg-IFN alfa mais ribavirina pode desencadear a xerose cutânea e a ictiose. O Peg-IFN alfa pode ser o principal responsável pela ocorrência dessas lesões, sobretudo a xerose. Contudo, a confirmação desses achados e os mecanismos fisiopatológicos de cada droga no aparecimento dessas manifestações cutâneas requerem investigações mais amplas.

6.3 Eflúvio telógeno

Durante o tratamento, 65,9% dos pacientes (29/44) relataram queda aumentada dos cabelos, especialmente a partir do quarto período do seguimento (GRAF. 7). Ao se comparar o período pré-tratamento com o período de seguimento, pôde-se constatar que houve aumento significativo dessa queixa no quarto e no quinto períodos como pode ser observado na TAB. 11. As alterações variaram de rarefação leve a moderada dos cabelos, de distribuição difusa, mas não foi observada alopecia total. Em alguns casos observou-se redução dos pêlos de outras áreas do corpo.

Estes resultados são semelhantes aos descritos em ensaios clínicos de tratamento da hepatite C, nos quais a incidência da alopecia variou entre 20 e 37% (FRIED *et al.*, 2002; HADZIYANNIS *et al.*, 2004; LINDSAY *et al.*, 2001; MANNS *et al.*, 2001; POYNARD *et al.*, 1996; ZEUZEM *et al.*, 2000). A análise desses estudos sugere que a alopecia está mais provavelmente ligada ao uso do IFN alfa.

Carvalho *et al.* (2001) também demonstraram alta frequência (87%) da queixa de queda dos cabelos durante o uso do IFN alfa em comparação com o período pré-tratamento (9%).

Aumento acentuado dessa frequência ocorreu entre o primeiro e o segundo trimestres do tratamento, semelhante ao observado no presente estudo.

A alopecia atribuída ao uso do IFN alfa tem sido descrita também no tratamento de outras doenças, como no melanoma maligno (GUILLOT *et al.*, 2004). Isso reforça a hipótese de que a alopecia tem relação com o uso do IFN alfa. A contribuição da hepatite C ou do uso da ribavirina no seu aparecimento parece ser menos significativa.

Tosti *et al.* (1992) avaliaram cinco casos de alopecia em pacientes sob tratamento com o IFN alfa recombinante para melanoma. Nesses casos o tricograma e o teste de tração leve foram sugestivos de eflúvio telógeno. Alterações tireoidianas não foram observadas e a alopecia não pôde ser correlacionada às doses do IFN. Segundo esses autores o eflúvio poderia ser decorrente da febre induzida pelo medicamento, ou de outros fatores não conhecidos.

O eflúvio telógeno significa perda difusa dos pêlos, causada pela entrada de número desproporcionalmente elevado de folículos pilosos na fase telógena. Pode ter início agudo, cerca de três meses após a ocorrência de eventos precipitantes como febre alta, trauma cirúrgico, hemorragias, desnutrição aguda, e no período pós-parto. Instala-se de forma mais insidiosa quando associado a alterações da função tireoidiana, carência de ferro, dietas muito restritivas, desnutrição crônica, má absorção, distúrbios metabólicos secundários a doenças hepáticas e renais, lúpus eritematoso sistêmico e dermatopolimiosite (BERKER *et al.*, 2004).

O eflúvio telógeno induzido por drogas se inicia, em geral, seis a 12 semanas após o início do tratamento e regride após a suspensão da droga. O término abrupto da fase anágena e a entrada prematura dos folículos nas fases catágena e telógena, com conseqüente queda aumentada dos pêlos, tem sido o mecanismo mais comum para explicar o fenômeno (BERKER *et al.*, 2004).

Sabe-se que diversos genes e moléculas estão envolvidos no controle do ciclo do pêlo. Alguns mediadores têm suas concentrações mais elevadas nos folículos durante a transição da fase anágena para a catágena, como o fator transformador de crescimento beta (TGF- β), a interleucina 1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Esses mediadores têm ação inibitória sobre o crescimento do pêlo e podem estar envolvidos na mudança para a fase catágena (BERKER *et al.*, 2004). É possível que o IFN alfa, e talvez a ribavirina, através de seus efeitos imunomoduladores, induzam alterações no ciclo do folículo piloso por ação de citocinas e outros fatores. Entretanto, não existem evidências acerca da relação entre essas drogas e alterações celulares no folículo piloso. Segundo Guillot *et al.* (2004) um mecanismo possível para explicar a alopecia seria a ação citotóxica do IFN alfa.

Com base nestas informações, considerou-se, neste estudo, que a queda aumentada dos cabelos pode ser explicada pelo fenômeno do eflúvio telógeno, uma vez que o período entre o início do tratamento e o início da perda dos cabelos, na maioria dos casos, correspondeu ao descrito no eflúvio telógeno por drogas. A perda foi difusa e incompleta, e não se observaram áreas circunscritas de alopecia ou alterações cicatriciais. O tricograma e a biópsia do couro cabeludo, úteis para confirmar esta hipótese, não constituíram objetivo desta pesquisa.

Em nosso estudo 28,3% dos pacientes (13/46) queixaram-se de outras alterações dos pêlos: cabelos mais lisos (quatro casos), cabelos mais finos (quatro casos), cabelos secos (três casos), cabelos mais espessos (um caso), aumento do comprimento dos pêlos de outras áreas do corpo (um caso), branqueamento (um caso), e alopecia em área de aplicação do Peg-IFN na coxa (um caso). Dez desses pacientes também relataram queda aumentada dos cabelos. Essas alterações surgiram na maioria dos casos após a 12^a semana do tratamento.

À exceção da alopecia, o relato de outras alterações dos pêlos pelo uso do IFN alfa é raro na literatura. Bessis *et al.* (2002) descreveram dois casos de hepatite C tratada com IFN alfa e

ribavirina, nos quais houve alterações como diminuição da espessura dos fios, alisamento, branqueamento e aumento no comprimento dos cílios. O exame histopatológico mostrou infiltrado inflamatório linfocítico peribulbar em ambos os casos. Sugeriu-se que mecanismos imunes podem estar envolvidos na patogênese das alterações.

A alopecia nos locais da aplicação do IFN foi descrita em três casos por Lang *et al.* (1999). A presença de infiltrado linfocítico perifolicular e intrafolicular também foi verificada. A alopecia nesses casos foi interpretada como eflúvio telógeno localizado, secundário a possíveis efeitos imunomoduladores locais do IFN.

Outros fatores relacionados ao tratamento da hepatite C devem ser considerados na análise do eflúvio telógeno, nos pacientes do estudo. O emagrecimento e a febre, efeitos colaterais freqüentemente atribuídos ao Peg-IFN alfa, podem ter contribuído para o aparecimento do eflúvio, assim como a anemia, secundária à hemólise causada pela ribavirina (MANNS *et al.*, 2001; ZEUZEM *et al.*, 2000). A influência específica desses fatores não pôde ser avaliada, por limitações do estudo. Alterações da função tireoidiana ocorreram em poucos casos, e não explicariam, isoladamente, as alterações dos cabelos.

A queixa de queda aumentada dos cabelos está relacionada ao tratamento da hepatite C crônica com o Peg-IFN alfa mais ribavirina. Pode corresponder ao quadro de eflúvio telógeno, mas sua caracterização necessita de ampliação da propedêutica.

6.4 Prurido

O prurido *sine materia*, ou seja, prurido não associado a lesões cutâneas no exame dermatológico, esteve presente em 8,7% dos casos (4/46) no período pré-tratamento. Contudo, após iniciar o tratamento, notou-se o aumento da freqüência desse sintoma. No total, 47,8% dos pacientes (22/46) queixaram-se de prurido. Assim, ao se comparar a ocorrência desse

sintoma entre o período pré-tratamento e o do seguimento, observaram-se diferenças estatisticamente significativas no primeiro e no segundo períodos e na avaliação global, como mostra a TAB. 12. Pacientes com prurido no local da aplicação do Peg-IFN, ou com lesões cutâneas associadas ao sintoma não foram incluídos nessa análise.

A maioria dos pacientes apresentou formas localizadas de prurido, de intensidade variável. Em nenhum momento foi necessária a interrupção do tratamento por causa do sintoma.

Diversos estudos clínicos de tratamento da hepatite C também apontam o prurido como sintoma comum, cuja ocorrência varia entre 8 a 29%. McHutchison *et al.* (1998) e Poynard *et al.* (1998) relataram que o prurido foi mais comum com o uso do IFN alfa 2b convencional mais ribavirina, quando comparado ao IFN alfa 2b mais placebo. Mais recentemente, não foram observadas diferenças quanto ao prurido entre o IFN alfa 2a convencional e o Peg-IFN alfa 2a utilizados em monoterapia (HEATHCOTE *et al.*, 2000; ZEUZEM *et al.*, 2000). É provável que o prurido esteja relacionado ao uso da ribavirina, contudo, o IFN alfa também pode desencadeá-lo. Por exemplo, no estudo de Carvalho *et al.* (2001) o prurido foi relatado por 52% dos pacientes durante monoterapia com o IFN alfa. Em todos os estudos, entretanto, não se pode determinar se o prurido foi ou não acompanhado de lesões cutâneas, sendo difícil fazer comparações. No estudo de Guillot *et al.* (2004) sobre efeitos adversos do IFN alfa no tratamento de pacientes com melanoma, o prurido sem lesões cutâneas ocorreu em 10% dos casos.

O prurido pode ser secundário a diversos fatores que incluem colestase, insuficiência renal, alterações da função tireoidiana, atopia e infecções virais crônicas. Ocorre com maior frequência nos idosos. Pode ser também psicogênico, ou ser desencadeado por medicamentos (GREAVES; WALL, 2003).

É provável que a colestase não tenha contribuído de forma significativa para o aparecimento do prurido. Sabe-se que a colestase e o prurido são infreqüentes na hepatite C, mas podem ocorrer em alguns casos com fibrose hepática moderada a grave (CHIA *et al.*, 1998). A colestase também não foi descrita como complicação comum nos ensaios terapêuticos para hepatite C. No estudo observaram-se poucos casos de prurido no pré-tratamento. O estágio de fibrose hepática não teve influência sobre o aparecimento do sintoma durante o seguimento, como se pode observar na TAB. 22. Esses dados sugerem que o prurido não foi causado por colestase. A pesquisa de alterações nos níveis séricos da fosfatase alcalina e das bilirrubinas durante o tratamento poderia ser útil para determinar o papel da colestase na gênese do prurido, mas não foi incluída no estudo.

Distúrbios da função tireoidiana não parecem ter influenciado na ocorrência do prurido, pois apenas três pacientes (3/43 casos) apresentaram alterações nos níveis séricos de TSH com 12 semanas de tratamento, como citado anteriormente. A insuficiência renal é critério de exclusão para o esquema terapêutico adotado, e somente foram incluídos pacientes com função renal normal avaliada no pré-tratamento. A atopia e a idade não se correlacionaram com a ocorrência do prurido, como pode ser visto nas TAB. 17 e 19. A possibilidade de que o sintoma tenha sido desencadeado por outras drogas ou por fatores psicogênicos em alguns casos não pôde ser descartada.

Embora a comparação com um grupo controle seguido pelo mesmo tempo não tenha sido possível, verificou-se que a presença do prurido foi significativa nas fases iniciais do tratamento. Contudo, os mecanismos devem ser multifatoriais e ainda precisam ser melhor investigados.

6.5 Dermatite seborréica

A dermatite seborréica foi observada em 47,8% dos pacientes (22/46) no período pré-tratamento. Essa prevalência é significativamente superior à relatada na literatura para a população geral (3% a 5%) (PLEWIG; JANSEN, 2003). Não há dados sobre sua prevalência na hepatite C crônica. Não obstante, a alta frequência da dermatite seborréica observada nos pacientes deste estudo sugere provável associação com a infecção pelo HCV, à semelhança do descrito na infecção pelo HIV (PLEWIG; JANSEN, 2003). Entretanto, a pesquisa sistemática das alterações cutâneas e a inclusão dos casos com acometimento mínimo, em geral restrito ao couro cabeludo, podem ter sido responsáveis pela maior frequência encontrada. A inexistência de um grupo controle ou de dados populacionais locais para comparação impede a inferência de conclusões definitivas a respeito.

Observou-se uma tendência à diminuição na ocorrência da dermatite seborréica ao longo do tratamento, contudo sem significância estatística (TAB. 13).

O aparecimento e a exacerbação da psoríase pelo IFN alfa tem sido relatados por alguns autores (DOWNS; DUNNILL, 2000; TAYLOR *et al.*, 2000). Sabe-se que alguns pacientes podem apresentar quadros de sobreposição da psoríase com a dermatite seborréica (PLEWIG; JANSEN, 2003). Entretanto, informações a respeito da evolução da dermatite em pacientes em uso do IFN alfa não estão disponíveis.

6.6 Outras manifestações dermatológicas

Durante o seguimento, lesões eczematosas foram observadas em 30,4% dos pacientes (14/46). Nesses casos as lesões eram, em geral, localizadas em partes restritas do corpo. Erupções, também localizadas, de máculas e pápulas eritematosas, de curta duração e regressão espontânea ocorreram em 23,9% dos casos (11/46). Outro grupo de oito pacientes (17,4%)

apresentou lesões inflamatórias em áreas fotoexpostas. O prurigo ocorreu em quatro casos (8,7%), e um paciente (2,2%) desenvolveu erupção papulosa eritêmato-purpúrica.

Existem relatos da ocorrência de quadros designados como *rash*, dermatite e pele sensível nos ensaios clínicos de tratamento da hepatite C. Fried *et al.* (2002) observaram a presença de dermatite em 13% a 21% dos pacientes, sem diferenças significativas entre os que utilizaram IFN alfa 2a convencional e ribavirina, Peg-IFN alfa 2a e ribavirina ou Peg-IFN alfa 2a e placebo. Manns *et al.* (2001) observaram o *rash* em 22% a 24% dos casos, sem diferenças entre os grupos que receberam Peg-IFN alfa 2b e ribavirina ou IFN alfa 2b convencional e ribavirina. Já no estudo de McHutchison *et al.* (1998) o *rash* foi mais comum entre os que utilizaram IFN alfa 2b convencional e ribavirina comparados aos que receberam IFN alfa 2b e placebo. Observação semelhante foi feita por Poynard *et al.* (1998). Wright *et al.* (2005) observaram um quadro que designaram como ‘pele sensível’ em 51% dos pacientes em uso de IFN alfa 2b convencional mais ribavirina e somente em 16% naqueles sem tratamento.

Esses dados sugerem que manifestações cutâneas de caráter inflamatório ocorrem no tratamento da hepatite C e que a associação IFN alfa convencional (ou Peg-IFN alfa) e ribavirina pode aumentar a sua frequência. Contudo, não há descrição detalhada das lesões, de sua distribuição ou evolução. Da mesma forma, não há definição de *rash*, dermatite e pele sensível.

Lesões cutâneas inflamatórias foram reportadas também em outros estudos que investigaram os efeitos adversos do tratamento da hepatite C. Lesões eritêmato-purpúricas foram descritas por Toyofuku *et al.* (1994) na monoterapia com o IFN alfa intravenoso para hepatite C. Sookoian *et al.* (1999) relataram maior incidência de lesões cutâneas em pacientes usando IFN alfa convencional mais ribavirina comparados aos que utilizaram IFN alfa em monoterapia. Esses autores descreveram lesões em 11 de 33 pacientes (33,4%) em uso da

combinação de drogas. As lesões encontradas foram: eczema, *rash*, eritema malar, erupção liquenóide e líquen plano. Em seguida, Manjon-Haces *et al.* (2001) descreveram 7,6% de casos de eczema durante o uso desses medicamentos. Dereure *et al.* (2002) estudaram casos de lesões inflamatórias com distribuição predominante em áreas fotoexpostas. Aspinall e Pockros (2004) atribuíram à ribavirina a ocorrência de erupções máculo-papulosas tanto em áreas cobertas como expostas. Berger *et al.* (2000) descreveu quatro casos de eczema induzido pelo IFN alfa e possivelmente pela ribavirina em pacientes atópicos. A hipersensibilidade tardia às moléculas de polietilenoglicol de 12kDa e 40kDa foi também relacionada à ocorrência de lesões cutâneas inflamatórias em três casos (JESSNER *et al.*, 2002).

É possível que as lesões eczematosas e pápulo-eritematosas observadas no presente estudo foram relacionadas ao tratamento da hepatite C. Entretanto, a menor gravidade e a regressão espontânea na maioria dos casos, sem a interrupção do tratamento, não permitem estabelecer essa associação. Em dois casos o eczema foi provavelmente secundário à dermatite de contato, sem relação direta com o tratamento. Outros fatores como a xerose cutânea e a ictiose podem ter contribuído para o aparecimento de lesões. A presença de história pessoal ou familiar de atopia não teve papel significativo na ocorrência do eczema, assim como exposição prévia ao IFN alfa ou à ribavirina ou ao tipo de Peg-IFN utilizado. A possibilidade de alergia a outros medicamentos, ao polietilenoglicol ou a excipientes das medicações não pode ser afastada. Efeitos imunomoduladores do tratamento também poderiam explicar esses achados.

Em dois casos apenas as alterações inflamatórias locais foram precedidas de lesões semelhantes nos locais de aplicação do Peg-IFN, sugerindo ser este o causador das lesões. Um paciente apresentou lesões eczematosas no tronco e nas áreas das aplicações no abdome, que regrediram com a corticoterapia tópica. O caso assemelha-se aos descritos por Berger *et al.*

(2000). Em outro caso, com dois dias de tratamento houve o aparecimento de pápulas eritemato-purpúricas, pruriginosas, no local da aplicação do Peg-IFN alfa 2a (braço direito), seguidas de lesões semelhantes na face, nos membros superiores e no tronco, e de petéquias na mucosa oral. O exame histopatológico não pôde ser realizado, e as lesões regrediram em poucas semanas, após o uso oral de anti-histamínico e a corticoterapia tópica. Não foi necessária a interrupção do tratamento da hepatite C. Esse caso assemelha-se aos seis casos relatados por Toyofuku *et al.* (1994) no Japão.

A fotossensibilidade foi observada em 17,4% dos pacientes (8/46) durante o período do seguimento. Na análise das manifestações cutâneas inflamatórias, observamos maior semelhança entre esses casos, especificamente pela predominância nas áreas fotoexpostas. A média da idade dos pacientes que apresentaram fotossensibilidade foi superior à daqueles que não a apresentaram.

A ocorrência da fotossensibilidade foi escassamente relatada no tratamento da hepatite C. Dereure *et al.* (2002) estudaram 20 casos de lesões inflamatórias desencadeadas pelo uso da associação IFN alfa e ribavirina para hepatite C. As lesões localizavam-se predominantemente nas áreas expostas. O exame histopatológico foi realizado em 19 pacientes e mostrou infiltrado inflamatório perivascular de células mononucleares, algumas vezes com espongiose e necrose focal de queratinócitos. Em quatro casos eritema facial acentuado foi observado após exposição ao sol. A imunofluorescência direta nos fragmentos da pele e a pesquisa de anticorpos antinucleares foram realizadas somente nesses quatro casos e foram negativos. O fototeste e o fototeste de contato para ribavirina foram negativos no único paciente testado. A interrupção do tratamento foi necessária em metade dos pacientes. A re-exposição posterior ao IFN alfa e à ribavirina foi seguida da recidiva das lesões em dois entre três casos. Nos outros 10 pacientes as lesões regrediram após o uso tópico de corticosteróides e oral de anti-histamínicos, embora mantido o tratamento da hepatite C.

Os oito casos encontrados na presente investigação provavelmente se assemelham aos descritos por Dereure *et al.* (2002), e representam exemplos de fotossensibilidade, pelo predomínio das lesões em áreas foto-expostas. Entretanto, o eritema facial acentuado descrito por esses autores após exposição à luz não foi observado.

A fotossensibilidade pode ocorrer em quatro situações: nas fotodermatoses hereditárias por defeitos no reparo do DNA; nas fotodermatoses idiopáticas adquiridas, como a erupção polimorfa à luz; por exposição tópica ou sistêmica a agentes exógenos como drogas e outras substâncias químicas, ou endógenos como nas porfirias; nas doenças cutâneas que podem se agravar com a exposição à luz, como o lúpus eritematoso e a dermatopolimiosite (HAWK *et al.*, 2003).

A fotossensibilização por agentes exógenos é classicamente dividida em fototoxicidade e fotoalergia (LIM, 2003). A primeira se caracteriza pela presença de eritema, edema, vesículas e bolhas, com acometimento restrito às áreas expostas. Pode ocorrer após a primeira exposição ao agente. Histologicamente traduz-se por necrose de ceratinócitos, degeneração da epiderme e infiltrado inflamatório escasso na derme. A fisiopatologia está ligada à lesão direta do tecido. Na fotoalergia as lesões são eczematosas, predominam nas áreas expostas e ocorrem após prévia sensibilização ao agente. Há espongiose e infiltrado inflamatório linfocítico e perivascular na derme. Corresponde a uma reação de hipersensibilidade do tipo IV.

A tentativa de classificar a fotossensibilidade nos pacientes observados no estudo, apresenta dificuldades. É possível que se trate de fotoalergia ao Peg-IFN e/ou à ribavirina. A sensibilização a essas drogas pode ter ocorrido nas fases mais iniciais do tratamento, uma vez que surgiram após duas semanas e não houve correlação com a exposição às drogas em tratamento anteriores (TAB. 25). A presença de lesões eczematosas em quatro pacientes e o

encontro de infiltrado inflamatório perivascular linfocítico e espongiose nos exames histopatológicos são compatíveis com a fotoalergia. Stryjek-Kaminska *et al.* (1999) descreveram um caso de reação fotoalérgica à ribavirina.

Em três casos as lesões regrediram durante o uso do Peg-IFN alfa e da ribavirina. Em dois a melhora ocorreu com o término do tratamento. Um paciente melhorou após redução da dose do Peg-IFN e suspensão da ribavirina, e dois persistiram com lesões após o término do tratamento. A suspensão do agente causador é necessária para a melhora da reação fotoalérgica, mas essa pode persistir por tempo indeterminado após a retirada do alérgeno. A regressão das lesões em dois casos, apesar da manutenção do tratamento, não seria esperada na hipótese de alergia a medicamentos. Contudo, não há como determinar a influência de outros fatores (alérgenos de contato não identificados e outros medicamentos) no aparecimento e regressão do quadro cutâneo.

Segundo Dereure *et al.* (2002) os efeitos imunomodulatórios do interferon poderiam ser responsáveis pela estimulação dos linfócitos T com o desencadeamento de reações anormais frente a estímulos menores, como pequenos traumas, irritações cutâneas e fotoexposição de curta duração. A fotoalergia à ribavirina poderia facilitar o aparecimento de reações. Essas hipóteses poderiam explicar a ocorrência das lesões inflamatórias e a variabilidade da evolução dos casos no presente estudo.

Outras causas de fotossensibilidade devem ser consideradas. As lesões cutâneas e as alterações histopatológicas encontradas podem ocorrer na erupção polimorfa à luz e no lúpus eritematoso. A erupção polimorfa à luz ocorre em geral após exposição solar prolongada, não relatada pelos pacientes do estudo. Não há relatos de sua associação ao IFN alfa ou à ribavirina na literatura. A imunofluorescência direta e a pesquisa dos anticorpos antinucleares negativas, nos casos testados, e a ausência de outras manifestações sistêmicas, não favorecem

o diagnóstico de lúpus. Todavia, a terapêutica com o IFN alfa já foi relacionada à indução do lúpus eritematoso em relatos de casos, e sabe-se que o IFN alfa endógeno está envolvido de forma significativa em sua fisiopatologia (NIEWOLD; SWEDLER, 2005). Não se observaram manifestações clínicas sugestivas de dermatopolimiosite ou porfíria no estudo.

Os resultados mostram alta incidência da fotossensibilidade na população estudada. Essa manifestação cutânea é potencialmente grave e pode complicar o tratamento da hepatite C. Estudos com maior número de pacientes devem ser conduzidos, com realização de exames histopatológicos e de imunofluorescência direta, fototestes, testes de contato e fototestes de contato, e a investigação de distúrbios metabólicos e auto-imunes.

Algumas manifestações dermatológicas foram encontradas em número restrito de casos, e assim torna-se difícil estabelecer sua relação com a hepatite C e o tratamento. Uma paciente com vasculite leucocitoclástica e crioglobulinas circulantes evoluiu com regressão das lesões cutâneas durante o seguimento. Pode-se supor, com base na literatura, que a melhora tenha sido decorrente do tratamento. Houve também regressão das lesões nos pacientes com líquen plano cutâneo e granuloma anular, e esse fato também foi descrito previamente (GRANEL *et al.*, 2000; LAPIDOTH *et al.*, 1997). Por outro lado, não se observou alteração nos casos de vitiligo e alopecia areata. O aparecimento das lesões líquenóides (dois casos) e aftas orais (seis casos) também pode ter sido relacionado ao tratamento, conforme previamente sugerido por outros autores (DALEKOS *et al.*, 1998; NAGAO *et al.*, 1996; SOOKOIAN *et al.*, 1999). Infecções bacterianas (quatro casos) e herpéticas (dois casos) podem ter sido induzidas pelo Peg-IFN. O pequeno número de casos, entretanto, limita concluir e validar esta hipótese.

6.7 Reações nos locais de aplicação do interferon alfa peguilado

As principais reações cutâneas observadas nos locais das aplicações do Peg-IFN foram máculas e placas eritematosas, que ocorreram em 76,1% dos pacientes (35/46). Optou-se, neste estudo, pela avaliação conjunta desses dados, pois eritema e placas eritematosas parecem ter sido apenas fases evolutivas da mesma reação cutânea. O uso do Peg-IFN alfa 2b foi estatisticamente associado à maior ocorrência dessas reações, em comparação ao Peg-IFN alfa 2a, como pode ser visto na TAB. 27.

Os resultados estão de acordo com os ensaios terapêuticos em pacientes com hepatite C crônica, que descrevem como comuns as reações locais, especialmente eritema e inflamação. Sobre o Peg-IFN alfa 2b, no estudo de Manns *et al.* (2001) as reações locais, com predominância do eritema, ocorreram em 59% dos pacientes em uso do Peg-IFN alfa 2b, enquanto naqueles que utilizaram o IFN alfa 2b convencional a porcentagem de reações foi significativamente menor (36%). Lindsay *et al.* (2001) relataram a ocorrência do eritema nos sítios de injeção em 44% dos casos tratados com Peg-IFN alfa 2b e em apenas 16% dos que receberam o IFN alfa 2b convencional. Com relação ao Peg-IFN alfa 2a, Zeuzem *et al.* (2000) observaram inflamação nos locais de injeção em 10% dos pacientes que usaram Peg-IFN alfa 2a e em 7% dos que usaram o IFN alfa 2a convencional. Já no estudo de Heathcote *et al.* (2000), a inflamação foi mais comum, em 31% dos que receberam o Peg-IFN alfa 2a, e foi menor nos que utilizaram IFN alfa 2a convencional (14%) ou doses reduzidas do Peg-IFN 2a (15%). Esses dados reforçam que essas reações são comuns, e talvez mais freqüentes com o tipo alfa 2b. Não há estudos, entretanto, que compararam os dois interferons. A peguilação do IFN alfa também pode ser responsável por maior incidência de reações nos locais de aplicação da droga, quando comparado às formas não peguiladas.

Outras alterações nos locais das aplicações do Peg-IFN foram pouco frequentes e sem relevância clínica. Não foram observadas reações graves como formação de abscessos ou necrose nos locais de aplicação do Peg-IFN, alterações citadas como esporádicas na literatura (CHARRON *et al.*, 2001).

É possível que mecanismos relacionados à ação biológica do IFN possam explicar a ocorrência da maioria das reações locais observadas. A melhora das lesões, a despeito da manutenção do tratamento, torna menos provável a possibilidade de se tratarem de fenômenos alérgicos. A ausência de associação entre eritema/placas eritematosas com a presença de atopia, e com exposição prévia a tratamentos com IFN alfa, como se verifica nas TAB. 19 e 25, são também argumentos contra a participação de mecanismos alérgicos no aparecimento dessas reações.

A maior frequência do eritema e das placas eritematosas em pacientes que utilizaram o Peg-IFN alfa 2b não foi relatada na literatura. Existem diferenças estruturais e farmacocinéticas entre as duas formas de Peg-IFN (FOSTER, 2004). Entretanto, não estão claras as razões para explicar como as diferenças entre as moléculas de polietilenoglicol, ou diferenças na estrutura, na farmacocinética ou no mecanismo de ação entre os interferons explicariam esses achados.

A aplicação subcutânea do Peg-IFN requer cuidados específicos, como conservação adequada, diluição precisa (para o Peg-IFN alfa 2b), escolha apropriada dos sítios de aplicação e rotação dos sítios, e técnicas corretas de anti-sepsia e aplicação. É provável que todos esses fatores tenham influenciado na ocorrência das reações no estudo; contudo, a avaliação individualizada dessas variáveis não foi possível, constituindo uma limitação do método. Entretanto, no Ambulatório de Hepatites Virais os pacientes que iniciam o tratamento

são orientados e monitorizados sobre o correto uso da medicação, o que pode ter contribuído para minimizar a influência das variáveis citadas.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo demonstraram que o tratamento da hepatite C crônica com interferon alfa peguilado mais ribavirina está significativamente associado a maior incidência de algumas manifestações dermatológicas. Assim, pôde-se observar que:

1. A xerostomia e a queda acentuada dos cabelos, avaliadas como sintomas, foram freqüentes durante o seguimento (69,8 e 61,4% dos casos, respectivamente) e estão associadas ao tratamento;
2. O prurido não acompanhado de lesões cutâneas é comum (41,3%) durante o tratamento;
3. É possível que a xerose cutânea, a ictiose e a fotossensibilidade estejam associadas ao uso do interferon alfa peguilado mais ribavirina, tendo sido observadas em 43,5, 30,4 e 17,4% dos pacientes, respectivamente.
4. Eritema e placas eritematosas ocorrem nos locais de aplicação subcutânea do interferon alfa peguilado em 76,1% dos casos e parecem ser mais comuns em pacientes que são tratados com o Peg-IFN alfa 2b.

8 PROPOSIÇÕES

8 PROPOSIÇÕES

A xerostomia foi avaliada neste estudo de forma subjetiva, considerando-se apenas o sintoma de secura da mucosa oral. A presença desse sintoma não implica necessariamente na existência de uma redução do fluxo salivar. O uso de métodos objetivos como a avaliação do fluxo não estimulado e após estimulação pode fornecer medidas mais exatas, confirmando ou não a redução na quantidade de saliva. A biópsia das glândulas salivares, além de outros exames como a cintilografia e sialografia poderão esclarecer se o quadro de sialoadenite ocorre em pacientes em tratamento da hepatite C crônica.

A avaliação da alopecia deve ser complementada em estudos posteriores com o tricograma e a biópsia do couro cabeludo. Esses exames poderão confirmar a hipótese de que se trata do eflúvio telógeno. É possível que a análise histopatológica forneça dados que orientarão a pesquisa de fatores imunológicos envolvidos nas alterações dos cabelos. A análise microscópica das hastes dos pêlos pode também ser útil na caracterização das alterações estruturais. O acompanhamento sistemático de parâmetros clínicos como a função tireoidiana, níveis de hemoglobina e estado nutricional antes e durante o tratamento deve fazer parte dos protocolos de estudo.

As prevalências da xerose cutânea, da ictiose e do prurido nos pacientes com hepatite C crônica não são bem conhecidas e são importantes para se avaliar as mudanças durante o tratamento. As investigações histopatológica, bioquímica e imunológica da pele em pacientes que apresentam xerose e ictiose serão interessantes para se determinar a origem das alterações da queratinização e da função de barreira da epiderme. Quando possível, deve-se controlar as variáveis relacionadas aos hábitos de vida dos pacientes e fatores ambientais. Alterações da função tireoidiana devem ser sistematicamente incluídas, pois podem estar envolvidas na fisiopatogenia dessas alterações. No caso do prurido, é importante ainda o monitoramento dos

níveis séricos das bilirrubinas e enzimas hepáticas, que, embora faça parte do protocolo de tratamento da hepatite C, não foi incluído neste estudo. Além disso, dosagens séricas de ácidos biliares e peptídeos opióides poderão complementar a investigação da colestase como possível causa do prurido.

A realização de fototestes e fototestes de contato é de grande valor para o estudo da fotossensibilidade durante o tratamento da hepatite C. As drogas e veículos das preparações devem ser testados, incluindo todos os medicamentos em uso pelos pacientes. O exame histopatológico e a imunofluorescência direta da pele, e a dosagem sérica dos auto-anticorpos devem complementar o estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGNELLO, V.; ABEL, G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.*, Atlanta, v.40, n.11, p.2007-2015, Nov. 1997.
2. AGNELLO, V.; CHUNG, R.T.; KAPLAN, L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.327, n.21, p.1490-1495, Nov. 1992.
3. AGNELLO, V.; De ROSA, F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.40, n.2, p.341-352, Feb. 2004.
4. ALMEIDA, S.M.C.G. *Associação entre o líquen plano bucal e a hepatite crônica pelo vírus C*. 2005. 105f. Dissertação (Mestrado em Estomatologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005. .
5. ARRIETA, J.J. *et al.* Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology*, Baltimore, v.32, n.1, p.97-103, July 2000.
6. ARRIETA, J.J. *et al.* In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am. J. Pathol.*, New York, v.158, n.1, p.259-264, Jan. 2001.
7. ASPINALL, R.J.; POCKROS, P.J. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Oxford, v.20, n.9, p.917-929, Nov. 2004.
8. BAGAN, J.V. *et al.* Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v.85, n.5, p.532-536, May 1998.
9. BARNHILL, R.L.; BUSAM, K.J. Vascular diseases. In: ELDER, D. *et al.* *Lever's Histopathology of the skin*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. cap.8, p.185-208.
10. BAVE, U. *et al.* Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum.*, Atlanta, v.52, n.4, p.1185-1195, Apr. 2005.
11. BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, Baltimore, v.24, n.2, p.289-293, Aug. 1996.

12. BERGER, L. *et al.* Alpha interferon-induced eczema in atopic patients infected by hepatitis C virus: 4 case reports. *Ann. Dermatol. Venereol.*, Paris, v.127, n.1, p.51-55, Jan. 2000.
13. 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.
14. BERNSTEIN, D. *et al.* Canities and vitiligo complicating interferon therapy for hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.90, n.7, p.1176-1177, July 1995.
15. BESSIS, D. *et al.* Straight hair associated with interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br. J. Dermatol.*, London, v.147, n.2, p.392-393, Aug. 2002.
16. BICKERS, D.R.; FRANK, J. The porphyrias. In: FREEDBERG, I.M. *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.1435-1466.
17. BONKOVSKY, H.L.; MEHTA, S. Hepatitis C: a review and update. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.44, n.2, p.159-182, Feb. 2001.
18. BONKOVSKY, H.L. *et al.* Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology*, Baltimore, v.27, n.6, p.1661-1669, June 1998.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 863 de 4 de novembro de 2002. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Hepatite viral crônica C – Interferon-alfa, interferon-alfa peguilado, ribavirina. *Diário Oficial*, Brasília, 8 nov. 2002. p.160.
20. BROUET, J.C. *et al.* Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am. J. Med.*, New York, v.57, n.5, p.775-788, Nov. 1974.
21. CACOUB, P. *et al.* 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'Hepatite C. *Medicine*, Baltimore, v.79, n.1, p.47-56, Jan. 2000.
22. CACOUB, P. *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.*, Atlanta, v.42, n.10, p.2204-2212, Oct. 1999.
23. CACOUB, P. *et al.* Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.36, n.6, p.812-818, June 2002a.
24. CACOUB, P. *et al.* Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.*, Atlanta, v.46, n.12, p.3317-3326, Dec. 2002b.

25. CARELLA, C. *et al.* Clinical review 169: Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Philadelphia, v.89, n.8, p.3656-3661, Aug. 2004.
26. CARROZZO, M. *et al.* Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.25, n.10, p.527-533, Nov. 1996.
27. CARVALHO, M.F. *et al.* Monitoramento de reações adversas da interferona alfa no tratamento ambulatorial da hepatite C crônica. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v.37, n.1, p.27-38, jan./abr. 2001.
28. CHARRON, A. *et al.* Local cutaneous side effects of interferons. *Presse Med.*, Paris, v.30, n.31, pt.1, p.1555-1560, Oct. 2001.
29. CHIA, S.C. *et al.* Pruritus as a presenting symptom of chronic hepatitis C. *Dig. Dis. Sci.*, New York, v.43, n.10, p.2177-2183, Oct. 1998.
30. CHOO, Q.L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, Washington, v.244, n.4902, p.359-362, Apr. 1989.
31. CHOUELA, E. *et al.* Hepatitis C virus antibody (anti-HCV): prevalence in psoriasis. *Int. J. Dermatol.*, Philadelphia, v.35, n.11, p.797-799, Nov. 1996.
32. CHRISTIAN, M.M. *et al.* Injection site vasculitis in a patient receiving interferon alfa for chronic hepatitis C. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.37, n.1, p.118-120, July 1997.
33. CHRISTOPHERS, E.; MROWIETZ, U. Psoriasis. In: FREEDBERG, I.M. *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.407-427.
34. CHUANG, T.Y.; BRASHEAR, R.; LEWIS, C. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.41, n.1, p.31-36, July 1999.
35. CID, M.C. *et al.* Interferon-alpha may exacerbate cryoglobulinemia-related ischemic manifestations: an adverse effect potentially related to its anti-angiogenic activity. *Arthritis Rheum.*, Atlanta, v.42, n.5, p.1051-1055, May 1999.
36. CREPUT, C. *et al.* Cutaneous thrombotic microangiopathy during treatment with alpha-interferon for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.37, n.6, p.871-872, Dec. 2002.
37. CRIBIER, B. *et al.* Systematic cutaneous examination in hepatitis C virus infected patients. *Acta Derm. Venereol.*, Stockholm, v.78, n.5, p.355-357, Sept. 1998.

38. CUMMINS, M.J. *et al.* Treatment of primary Sjogren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum.*, Atlanta, v.49, n.4, p.585-593, Aug. 2003.
39. DALEKOS, G.N. *et al.* A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, London, v.10, n.11, p.933-939, Nov. 1998.
40. DAOUD, M.S.; PITTELKOW, M.R. Lichen planus. In: FREEDBERG, I.M. *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.463-477.
41. DEREURE, O. *et al.* Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients. *Br. J. Dermatol.*, Lonon, v.147, n.6, p.1142-1146, Dec. 2002.
42. DIGIOVANNA, J.J. Ichthyosiform dermatoses. In: FREEDBERG, I.M. *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.481-505.
43. DIGIOVANNA, J.J.; ROBINSON-BOSTOM, L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. *Am. J. Clin. Dermatol.*, Auckland, v.4, n.2, p.81-95, 2003.
44. DOFFOEL-HANTZ, V. *et al.* Evolution of Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin. *Rev. Med. Interne*, Paris, v.26, n.2, p.88-94, Feb. 2005.
45. DOHMEN, K. *et al.* Manifestation of cutaneous polyarteritis nodosa during interferon therapy for chronic hepatitis C associated with primary biliary cirrhosis. *J. Gastroenterol.*, Tokyo, v.35, n.10, p.789-793, 2000.
46. DOWNS, A.M.; DUNNILL, M.G. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Clin. Exp. Dermatol.*, Oxford, v.25, n.4, p.351-352, June 2000.
47. DUSHEIKO, G. *et al.* Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.25, n.5, p.591-598, Nov. 1996.
48. EGGER, N.G. *et al.* Porphyria cutanea tarda: multiplicity of risk factors including HFE mutations, hepatitis C, and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency. *Dig. Dis. Sci.*, New York, v.47, n.2, p.419-426, Feb. 2002.
49. EL-SERAG, H.B. *et al.* Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology*, Baltimore, v.36, n.6, p.1439-1445, Dec. 2002.

50. FIGUEIREDO, L.C. *et al.* Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Oral Dis.*, Houndmills, v.8, n.1, p.42-46, Jan. 2002.
51. FOSTER, G.R. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Oxford, v.20, n.8, p.825-830, Oct. 2004.
52. FRIED, M.W. *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.347, n.13, p.975-982, Sept. 2002.
53. GONÇALVES, D.U. *et al.* Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T cell lymphotropic virus type-1. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, Baltimore, v.68, n.5, p.562-565, May 2003.
54. GRANEL, B. *et al.* Chronic hepatitis C virus infection associated with a generalized granuloma annulare. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.43, n.5, pt.2, p.918-919, Nov. 2000.
55. GREAVES, M.W.; WALL, P.D. Pathophysiology and clinical aspects of pruritus. In: FREEDBERG, I.M. *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.398-405.
56. GUERREIRO, T.D.T.; MACHADO, M.M.; FREITAS, T.H.P. Associação entre líquen plano e infecção pelo vírus da hepatite C: um estudo prospectivo envolvendo 66 pacientes da clínica de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v.80, n.5, p.475-480, Set.-Out. 2005.
57. GUILLOT, B. *et al.* A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology*, Basel, v.208, n.1, p.49-54, 2004.
58. GUPTA, G. *et al.* Capillaritis associated with interferon-alfa treatment of chronic hepatitis C infection. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.43, n.5, pt.2, p.937-938, Nov. 2000.
59. HADDAD, J. *et al.* Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet*, London, v.339, n.8789, p.321-323, Feb. 1992.
60. HADZIYANNIS, S.J. *et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.140, n.5, p.346-355, Mar. 2004.
61. HARDING, C.R. The stratum corneum: structure and function in health and disease. *Dermatol. Ther.*, Copenhagen, v.17, p.6-15, 2004. Supplement 1.
62. HAWK, J.L.M.; NORRIS, P.G.; HÖNIGSMANN, H. Abnormal responses to ultraviolet radiation: idiopathic, probably immunologic, and photoexacerbated. In:

- FREEDBERG, I.M. *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.1283-1298.
63. HEATHCOTE, E.J. *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.343, n.23, p.1673-1680, Dec. 2000.
 64. HEINZERLING, L. *et al.* Cutaneous ulceration after injection of polyethylene-glycol-modified interferon alpha associated with visual disturbances in a melanoma patient. *Dermatology*, Basel, v.201, n.2, p.154-157, 2000.
 65. HOOFNAGLE, J.H. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*, Baltimore, v.36, n.5, p.S21-S29, Nov. 2002. Supplement 1.
 66. JESSNER, W. *et al.* Severe skin reactions during therapy for chronic hepatitis C associated with delayed hypersensitivity to pegylated interferons. *Hepatology*, Baltimore, v.36, n.4, pt.2, p.361A, 2002. Abstract.
 67. KAMAL, S.M. *et al.* Peginterferon alone or with ribavirin enhances HCV-specific CD4 T-helper 1 responses in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, Baltimore, v.123, n.4, p.1070-1083, Oct. 2002.
 68. KAYALI, Z. *et al.* Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*, Baltimore, v.36, n.4, pt.1, p.978-985, Oct. 2002.
 69. KOIKE, K. *et al.* Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Washington, v.94, n.1, p.233-236, Jan. 1997.
 70. KUROKAWA, M. *et al.* Analysis of hepatitis C virus (HCV) RNA in the lesions of lichen planus in patients with chronic hepatitis C: detection of anti-genomic- as well as genomic-strand HCV RNAs in lichen planus lesions. *J. Dermatol. Sci.*, Limerick, v.32, n.1, p.65-70, June 2003.
 71. LANG, A.M. *et al.* Localized interferon alfa-2b-induced alopecia. *Arch. Dermatol.*, Chicago, v.135, n.9, p.1126-1128, Sept. 1999.
 72. LAPIDOTH, M. *et al.* Successful interferon treatment for lichen planus associated with chronic active hepatitis due to hepatitis C virus infection. *Acta Derm. Venereol.*, Stockholm, v.77, n.2, p.171-172, Mar. 1997.
 73. LAZARO, P. *et al.* Detection of hepatitis C virus RNA and core protein in keratinocytes from patients with cutaneous lichen planus and chronic hepatitis C. *J. Invest. Dermatol.*, Baltimore, v.119, n.4, p.798-803, Oct. 2002.
 74. LIM, H.W. Abnormal responses to ultraviolet radiation: photosensitivity induced by exogenous agents. In: FREEDBERG, I.M. *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.1298-1307.

75. LINDSAY, K.L. *et al.* A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*, Baltimore, v.34, n.2, p.395-403, Aug. 2001.
76. LODI, G. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br. J. Dermatol.*, London, v.151, n.6, p.1172-1181, Dec. 2004.
77. MANJON-HACES, J.A. *et al.* Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Acta Derm. Venereol.*, Stockholm, v.81, n.3, p.223, June/July 2001.
78. 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*, London, v.358, n.9286, p.958-965, Sept. 2001.
79. MARINHO, R.T. *et al.* Effects of interferon and ribavirin combination therapy on CD4+ proliferation, lymphocyte activation, and Th1 and Th2 cytokine profiles in chronic hepatitis C. *J. Viral Hepat.*, Oxford, v.11, n.3, p.206-216, May 2004.
80. MARTINELLI, A.L. *et al.* Abnormal uroporphyrin levels in chronic hepatitis C virus infection. *J. Clin. Gastroenterol.*, New York, v.29, n.4, p.327-331, Dec. 1999.
81. McHUTCHISON, J.G. *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.339, n.21, p.1485-1492, Nov. 1998.
82. MEHTA, S.; LEVEY, J.M.; BONKOVSKY, H.L. Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. *Clin. Liver Dis.*, Philadelphia, v.5, n.4, p.979-1008, Nov. 2001.
83. MEIER, V. *et al.* Ribavirin inhibits DNA, RNA, and protein synthesis in PHA-stimulated human peripheral blood mononuclear cells: possible explanation for therapeutic efficacy in patients with chronic HCV infection. *J. Med. Virol.*, New York, v.69, n.1, p.50-58, Jan. 2003.
84. MEYERS, C.M. *et al.* Hepatitis C and renal disease: an update. *Am. J. Kidney Dis.*, Duluth, v.42, n.4, p.631-657, Oct. 2003.
85. NAGAO, Y. *et al.* Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur. J. Clin. Invest.*, Berlin, v.26, n.12, p.1171-1174, Dec. 1996.
86. NAGAO, Y. *et al.* Incidence of Sjogren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Melbourne, v.18, n.3, p.258-266, Mar. 2003.

87. NAGAO, Y. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. *Eur. J. Clin. Invest.*, Berlin, v.25, n.12, p.910-914, Dec. 1995.
88. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C: 2002 - June 10-12, 2002. *Hepatology*, Baltimore, v.36, n.5, p.S3-S20, Nov. 2002. Supplement 1.
89. NIEWOLD, T.B.; SWEDLER, W.I. Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin. Rheumatol.*, Brussels, v.24, n.2, p.178-181, Apr. 2005.
90. NOURI, K.; BUSO, M.; MACHLER, B.C. Vitiligo associated with alpha-interferon in a patient with chronic active hepatitis C. *Cutis*, New York, v.60, n.6, p.289-290, Dec. 1997.
91. NOUSARI, H.C.; PROVOST, T.T. Sjögren's syndrome. In: FREEDBERG, I.M. *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.1755-1763.
92. OKULICZ, J.F.; SCHWARTZ, R.A. Hereditary and acquired ichthyosis vulgaris. *Int. J. Dermatol.*, Philadelphia, v.42, n.2, p.95-98, Feb. 2003.
93. ORTIZ-MOVILLA, N. *et al.* Hepatitis C virus replicates in sweat glands and is released into sweat in patients with chronic hepatitis C. *J. Med. Virol.*, New York, v.68, n.4, p.529-536, Dec. 2002.
94. ORTONNE, J. *et al.* Hypomelanoses and hypermelanoses. In: FREEDBERG, I.M. *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.836-881.
95. PESTKA, S.; KRAUSE, C.D.; WALTER, M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol. Rev.*, Copenhagen, v.202, p.8-32, Dec. 2004.
96. PLEWIG, G.; JANSEN, T. Seborrheic dermatitis. In: FREEDBERG, I.M. *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.1198-1204.
97. PLOSKER, G.L.; KEATING, G.M. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: a review of its use in hepatitis C Virus And HIV co-infection. *Drugs*, New York, v.64, n.24, p.2823-2843, 2004.
98. POL, S. *et al.* A randomized trial of ribavirin and interferon-alpha vs. interferon-alpha alone in patients with chronic hepatitis C who were non-responders to a previous treatment. Multicenter Study Group under the coordination of the Necker Hospital, Paris, France. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.31, n.1, p.1-7, July 1999.

99. PORTER, S.R.; SCULLY, C.; HEGARTY, A.M. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v.97, n.1, p.28-46, Jan. 2004.
100. POYNARD, T. *et al.* Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology*, Baltimore, v.24, n.4, p.778-789, Oct. 1996.
101. POYNARD, T. *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*, London, v.352, n.9138, p.1426-1432, Oct. 1998.
102. RAMOS-CASALS, M. *et al.* Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine*, Baltimore, v.84, n.2, p.69-80, Mar. 2005a.
103. RAMOS-CASALS, M. *et al.* Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine*, Baltimore, v.84, n.2, p.81-89, Mar. 2005b.
104. RONGIOLETTI, F.; REBORA, A. Worsening of lichen myxedematosus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.38, n.5, pt.1, p.760-761, May 1998.
105. SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E.A. Afecções dos lábios e cavidade oral. In: _____. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas, 1998a. cap.88, p.957-965.
106. SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E.A. Erupções eczematosas. In: _____. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas, 1998b. cap.16, p.133-165.
107. SCHAPIRA, D.; NAHIR, A.M.; HADAD, N. Interferon-induced Raynaud's syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.*, New York, v.32, n.3, p.157-162, Dec. 2002.
108. SCULLY, C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis.*, Houndmills, v.9, n.4, p.165-176, July 2003.
109. SCULLY, C. The oral cavity and lips. In: BURNS, T. *et al.* *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell, 2004. p.66.1-66.121.
110. SHEIKH, M.Y.; WRIGHT, R.A.; BURRUSS, J.B. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig. Dis. Sci.*, New York, v.43, n.3, p.529-533, Mar. 1998.
111. SHIOZAWA, S.; TANAKA, Y.; SHIOZAWA, K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome. *J. Interferon Cytokine Res.*, New York, v.18, n.4, p.255-262, Apr. 1998.

112. SMITH, J.K. *et al.* Interferon-alpha upregulates gene expression of aquaporin-5 in human parotid glands. *J. Interferon Cytokine Res.*, New York, v.19, n.8, p.929-935, Aug. 1999.
113. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. *Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil*. Disponível em: <www.sbhepatologia.org.br>. Acesso em: 12 jul. 2001.
114. SOOKOIAN, S. *et al.* High prevalence of cutaneous reactions to interferon alfa plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch. Dermatol.*, Chicago, v.135, n.8, p.1000-1001, Aug. 1999.
115. STRYJEK-KAMINSKA, D. *et al.* Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.94, n.6, p.1686-1688, June 1999.
116. SUGIYAMA, T. *et al.* Clinical evaluation in oral lichen planus with chronic hepatitis C: the role of interferon treatment. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, Tokyo, v.97, n.5, p. 568-574, May 2000.
117. TAGLIONE, E. *et al.* Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*, Toronto, v.26, n.2, p.370-372, Feb. 1999.
118. TAM, R.C. *et al.* Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.30, n.3, p.376-382, Mar. 1999.
119. TAYLOR, C.; BURNS, D.A.; WISELKA, M.J. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad. Med. J.*, Oxford, v.76, n.896, p.365-7, June 2000.
120. THEOFILOPOULOS, A.N. *et al.* Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.*, Palo Alto, v.23, p. 307-336, 2005.
121. THEVENOT, T. *et al.* Occurrence of porphyria cutanea tarda during peginterferon/ribavirin therapy for chronic viral hepatitis C. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v.42, n.4, p.607-608, Apr. 2005.
122. TOSTI, A. *et al.* Telogen effluvium due to recombinant interferon alpha-2b. *Dermatology*, Basel, v.184, n.2, p.124-125, 1992.
123. TOYOFUKU, K. *et al.* Clinical and immunohistochemical studies of skin eruptions: relationship to administration of interferon-alpha. *J. Dermatol.*, Tokyo, v.21, n.10, p.732-737, Oct. 1994.
124. TREJO, O. *et al.* Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine*, Baltimore, v.80, n.4, p.252-262, July 2001.

125. VITALI, C. *et al.* Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.*, London, v.61, n.6, p.554-558, June 2002.
126. VITALI, C. *et al.* Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.*, Atlanta, v.36, n.3, p.340-347, Mar. 1993.
127. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. *J. Viral Hepat.*, Oxford, v.6, n.1, p.35-47, Jan. 1999.
128. WRIGHT, M. *et al.* Treatment of histologically mild hepatitis C virus infection with interferon and ribavirin: a multicentre randomized controlled trial. *J. Viral. Hepat.*, Oxford, v.12, n.1, p.58-66, Jan. 2005.
129. ZEUZEM, S. *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.343, n.23, p.1666-1672, Dec. 2000.

ANEXOS

ANEXO A

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP**Parecer nº. ETIC 335a//04****Interessados: Prof. Dr. Antônio Carlos Martins Guedes**
Faculdade de Medicina - UFMG**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 16 de fevereiro de 2005, após cumprimento das solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado « **Estudo prospectivo sobre alterações cutâneas precoces no tratamento da hepatite C crônica com Interferon Alfa Peguilado e Ribavarina** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO B**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA**

Prezado Sr (a) _____

Você está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa que será desenvolvido no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia e no Ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UFMG. Sua participação será voluntária. A pesquisa intitulada “ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE ALTERAÇÕES CUTÂNEAS PRECOCES NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA COM INTERFERON ALFA PEGUILADO E RIBARIVINA” visa a esclarecer a ocorrência de doenças de pele em pacientes portadores do vírus da hepatite C em tratamento com interferon alfa peguilaado e ribavirina, em nosso meio. Sabe-se que algumas doenças de pele podem estar relacionadas com a infecção por este vírus e também podem ocorrer durante o tratamento da hepatite C, mas isto foi ainda pouco estudado na população brasileira.

Os pacientes serão avaliados por médicos dermatologistas do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, e serão acompanhados durante o tratamento. Aqueles que apresentarem doenças dermatológicas receberão o tratamento adequado.

Estou ciente e consinto na minha participação na pesquisa acima. Fui informado que a pesquisa inclui o exame clínico dermatológico completo, e coleta de sangue e de raspados cutâneos para realização dos exames necessários para o diagnóstico. Estou ciente também e consinto que se realize biópsia na minha pele, incluindo biópsia da pele alterada e da pele normal, quando isto for necessário. Fui informado que a coleta de sangue e de raspados cutâneos e a biópsia da pele não são realizadas em todos casos, ficando reservadas somente para casos em que são importantes para o diagnóstico, e somente com o consentimento do paciente. Estou também de acordo com a realização de fotografias para a documentação do meu caso. Sei que os resultados serão mantidos em sigilo, podendo ser informados apenas a minha pessoa. Estou ciente que os resultados deste estudo serão publicados somente em conjunto, não permitindo a identificação individual e que nunca aparecerá o meu nome nas pesquisas. Tenho liberdade de retirar o meu consentimento em qualquer fase da pesquisa, caso não queira continuar participando da mesma.

Se eu tiver qualquer dúvida ou problema relacionado ao procedimento que for realizado eu poderei entrar em contato com o médico dermatologista Dr. Leonardo Amédée Péret no telefone (31)32489933 ou (31)32489560, e também com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG no telefone 3499-4592.

Nome: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

Testemunha: _____

Identidade: _____ Idade: _____

Pesquisador: _____

ANEXO C

FORMULÁRIO PARA O ATENDIMENTO DERMATOLÓGICO DOS PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C - PACIENTES EM TRATAMENTO COM INTERFERON ALFA PEGUILADO + RIBAVIRINA

ESQUEMA DE TRATAMENTO: _____

Data de início do tratamento: ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

Número de registro no HC-UFMG: _____

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			
Porfíria cutânea tarda			
Vasculite leucocitoclástica			
Crioglobulinemia mista			
Xerostomia			
Psoríase			
Vitiligo			
Dermatite seborréica			
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:

Laudo anátomo-patológico:

Outros exames:

CONDUTA(referente ao quadro dermatológico):

CONTROLE - ____ SEMANAS

DATA: ____/____/____

Sítio de aplicação do Peg-IFN:

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: