



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

RAFAELA LORENZON DE ARAGÃO CAPELI

**Hepatite C Crônica e manifestações cutâneas experiência no  
acompanhamento conjunto (dermatologia/hepatologia) dos  
pacientes em tratamento para hepatite C**

VITÓRIA

2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

RAFAELA LORENZON DE ARAGÃO CAPELI

**Hepatite C Crônica e manifestações cutâneas experiência no  
acompanhamento conjunto (dermatologia/hepatologia) dos  
pacientes em tratamento para hepatite C**

Dissertação apresentada à Coordenação do Mestrado Profissional em Medicina associado à Residência Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Lucia MartinsDiniz

VITÓRIA

2015

**Ficha catalográfica**

**(FICARÁ NO VERSO DA FOLHA DE ROSTO)**

**RAFAELA LORENZON DE ARAGÃO CAPELI**

**Hepatite C Crônica e manifestações cutâneas experiência no  
acompanhamento conjunto (dermatologia/hepatologia) dos  
pacientes em tratamento para hepatite C**

**Dissertação submetida à Coordenação do  
Mestrado Profissional em Medicina  
associado à Residência Médica do Centro  
de Ciências da Saúdeda Universidade  
Federal do Espírito Santo como requisito  
para a obtenção do Título de Mestre.**

**Avaliada em XX/XX/2015 por:**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lucia Martins Diniz - Orientadora, UFES**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Lofêgo Gonçalves - Examinadora, UFES**

---

**Prof. Dr. Omar Lupi da Rosa Santos – Examinador, UFRJ?**

## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus queridos pais pela dedicação e suporte durante toda minha vida.*

*Ao meu marido pelo amor, incentivo e apoio.*

*Aos meus irmão pela ajuda sempre que precisei.*

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a todas as pessoas e órgãos os quais colaboraram na realização deste estudo:

À Dra. Patrícia Lofego Gonçalves, por ter me incentivado a iniciar a pesquisa e permitido que eu acompanhasse os pacientes que trata com tanto carinho. Serei eternamente grata.

Aos médicos, residentes e funcionários do ambulatório de Hepatologia/Interferon do HUCAM, em especial à Dra. Fernanda Schwanz Coutinho e à Dra. Izabelle Venturini Signorelli por me receberem tão bem e contribuírem com dados para a pesquisa.

Ao Dr. Abraão Ferraz Alves Pereira, pela amizade e suporte sempre que precisei.

À Dra. Clarissa Matarangas, pela ajuda durante a análise dos dados.

À Dra Lucia Martins Diniz, minha professora durante a residência médica em Dermatologia e orientadora deste mestrado, grande exemplo de dedicação às atividades acadêmicas. Obrigada pela incentivo e paciência.

Ao Centro de Ciências da Saúde pela oportunidade de desenvolver este projeto.

Aos pacientes do ambulatório de Interferon do HUCAM-UFES por me permitirem realizar exame e coleta de dados.

## RESUMO

**Introdução:** Manifestações extra-hepáticas são frequentes na Hepatite C crônica. Dentre elas, as alterações dermatológicas são comuns e, por vezes, as únicas pistas para a existência da infecção pelo VHC. Pode-se citar como exemplos, o prurido, a porfiria cutânea tarda, o líquen plano e a crioglobulinemia mista. A terapia disponível no Brasil utiliza Interferon e Ribavirina, associados ou não aos inibidores de proteases Telaprevir e Boceprevir, apresentando muitos efeitos adversos, como anemia, leucopenia, dermatites, alopecia, prurido, além de induzir a doenças como a sarcoidose.

**Objetivo:** Descrever as alterações dermatológicas nos pacientes com Hepatite C crônica antes e após o início da terapia com Interferon peguilado e ribavirina, associados ou não ao Telaprevir ou Boceprevir.

**Pacientes e Métodos:** Pacientes com hepatite C crônica, do ambulatório de Interferon do Serviço de Hepatologia do Hospital Universitario Cassiano Moraes (HUCAM), Vitoria, ES., a serem tratados com Interferon e Ribavirina associados ou não ao telaprevir ou boceprevir. Os pacientes foram submetidos a questionário padrão e ao exame dermatológico pré-tratamento, e reavaliados periodicamente durante a terapia.

**Resultados:** Dos 50 pacientes, 35 (70%) apresentaram alterações cutâneas pré-tratamento, sendo a mais frequente o prurido sem lesões cutâneas (40%), seguido da psoríase e porfiria cutânea tarda. O grau de prurido foi relacionado com fibrose hepática, genótipo e carga viral, sem correlação estatística. Após iniciarem o tratamento, 37 (74%) pacientes apresentaram alterações no sítio de aplicação do Interferon. Nove desenvolveram reações medicamentosas (um paciente púrpura palpável, um vasculite medicamentosa, sete exantema medicamentoso). Oito (22%) pacientes cursaram com eflúvio telógeno, seis (16,6%) tiveram úlceras aftosas orais, três (8,3%) herpes labial recorrente e três (8,3%) queilite angular.

**Discussão e Conclusão:** Em acordo com a literatura foram encontradas as alterações dermatológicas associadas à Hepatite C, prévias ao tratamento: prurido, xerose cutânea, psoríase e porfiria cutânea tarda. O prurido sem lesões cutâneas foi a alteração mais encontrada no estudo, justificando investigação sistemática para hepatite C nos pacientes com esta queixa. As alterações sistêmicas medicamentosas observadas em sua maioria foram bem toleradas, sem

necessidade de interrupção do tratamento. A hepatite C é doença silenciosa, na qual a maioria dos casos evolui para cirrose hepática e hepatocarcinoma. Dessa forma, devem-se intensificar as investigações sobre as manifestações extra-hepáticas que facilitarão o diagnóstico precoce da Hepatite C.

**Palavras-chave:** Hepatite C; Vírus da Hepatite C; Interferon; Ribavirina; Manifestações cutâneas; prurido.



## ABSTRACT

**Background:** Extrahepatic manifestations are numerous in chronic hepatitis C. Among them, cutaneous symptoms or findings are frequent and may be a clue to underlying HCV infection. Porphyria cutanea tarda, lichen planus and mixed cryoglobulinemia are some examples. The therapy available in Brazil presents many side effects such as anemia, leukopenia, dermatitis, alopecia, pruritus and may induce diseases such as sarcoidosis.

**Objective:** To describe dermatological findings in chronic hepatitis C patients treated with interferon alpha pegylated and ribavirin with or without telaprevir or boceprevir.

**Patients and methods:** Chronic hepatitis C patients treated at the hepatology outpatient clinic of the Hospital Universitario Cassiano Moraes (HUCAM), in Vitoria, ES., candidates for the treatment with a combination of interferon alpha pegylated and ribavirin with or without telaprevir or boceprevir. All patients were submitted to a standard questionnaire and to a complete dermatological evaluation prior to the treatment and reassessed after start therapy.

**Results:** Thirty five (70%) out of 50 patients had skin findings prior to the treatment. The most common was the pruritus without cutaneous lesions (40%), followed by psoriasis and porphyria cutanea tarda. The degree of pruritus was related to liver fibrosis, genotype and viral load, but with no statistical correlation. After starting treatment, 37 (74%) patients showed alterations at Interferon injection sites. Nine (18%) developed drug reactions (one palpable purpura, one drug related vasculitis and seven drug rash). Eight (16%) patients presented telogen effluvium, six (12%) had oral aphthous ulcers, three (6%) recurrent herpes labialis and three (6%) angularis cheilitis angularis.

**Discussion and Conclusion:** In agreement with literature the study found this dermatological findings prior to the treatment: pruritus, cutaneous xerosis, psoriasis and porphyria cutanea tarda. Itching was the most frequent finding in the study, justifying systematic investigation for hepatitis C in patients with this complaint. Adverse drug reactions observed were well tolerated without need for treatment discontinuation. Hepatitis C is a silent disease, in which most cases progress to liver cirrhosis and hepatocarcinoma. Therefore, we should intensify investigations in extrahepatic manifestations which will facilitate early diagnosis of Hepatitis C.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Possíveis mecanismos de autoimunidade induzidos pelo VHC .....	24
FIGURA 2 - Histograma dos 50 pacientes envolvidos no estudo.....	36
FIGURA 3 - Distribuição dos 50 pacientes com VHC pelo grau de escolaridade .....	37
FIGURA 4 - Frequência da distribuição dos genótipos, dentre os 50 pacientes infectados pelo VHC.....	37
FIGURA 5 - Distribuição das frequências da forma de contágio pelo VHC entre os 50 pacientes do estudo.....	38
FIGURA 6 - Número de pacientes que apresentaram alterações dermatológicas em relação ao genótipo do vírus VHC.....	41
FIGURA 7 - Frequência das alterações cutâneas relacionando-as à carga viral entre os 50 pacientes do estudo.....	41
FIGURA 8 - Frequência absoluta da percepção do prurido entre os 20 pacientes com esta queixa. ....	42
FIGURA 9 - Frequência de prurido entre os genótipos 1, 2 e 3, entre os 50 pacientes do estudo.....	42
FIGURA 10 - frequência de pacientes com e sem prurido relacionado ao número de cópias do VHC, entre os 50 pacientes avaliados.....	43
FIGURA 11 - Distribuição da frequência de pacientes em tratamento avaliados por períodos de seguimento dermatológico.....	44
FIGURA 12 - Frequência absoluta das alterações cutâneas no sítio de aplicação do Interferon. ....	45
FIGURA 13 - Distribuição da frequência das alterações locais entre os 37 pacientes com esta queixa, por período de seguimento dermatológico.....	45
FIGURA 14 - Distribuição da frequência de eflúvio telógeno entre os pacientes com esta queixa por período de seguimento dermatológico.....	49
FIGURA 15 - Distribuição da frequência de prurido após terapia, entre os pacientes com esta queixa, por período de seguimento dermatológico.....	50

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Frequências das alterações cutâneas relacionadas ao VHC pré-tratamento ente 35 pacientes do estudo. ....	39
TABELA 2 - Frequências absolutas e relativas das características demográficas entre os grupos com e sem alterações dermatológicas associadas à hepatite C pré-tratamento.....	40
TABELA 3 - Frequências absolutas e relativas das características demográficas entre os grupos com e sem alterações locais no sítio de aplicação do Interferon. ...	46
TABELA 4 - Frequências absolutas e relativas referentes ao genótipo, carga viral, grau de fibrose hepática, entre os grupos com e sem alterações locais no sítio de aplicação do Interferon. ....	47
TABELA 5 - Frequências absolutas e relativas referentes ao tipo de terapia (dupla ou tripla) entre os grupos com e sem alterações locais no sítio de aplicação do Interferon. ....	48
TABELA 6 - Frequências absolutas e relativas referentes às alterações cutâneas entre os 50 pacientes após início do tratamento. ....	48

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

Anti-HCV – anticorpo contra Vírus da Hepatite C  
BOC – Boceprivir  
CD81 – Cluster of Differentiation  
CME – Crioglobulinemia Mista Essencial  
CV – Carga Viral  
Célula NK – Célula Natural Killer  
GGT – gama GT  
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana  
HLA – HumanLeucocyteAntigens  
HTLV - vírus T-linfotrópicos humanos  
HUCAM - Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes  
IC - Intervalo de Confiança  
IFN – Interferon  
IFN-peg – Interferonpeguilado  
IgG – Imunoglobulina G  
IgM – Imunoglobulina M  
IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 – Interleucina (1,2,6,8,10)  
iNOS – Enzima Óxido Nítrico Sintetase  
IP – Inibidores de Proteases  
LB – Linfócito B  
LP – Líquen Plano  
LT – Linfócito T  
LTC – Linfócito T citotóxico  
MHC – Complexo de Histocompatibilidade Principal  
OR - OddsRatio  
PAN – Poliarterite Nodosa  
PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

PCT – Porfíria Cutânea Tarda  
PSO - Psoríase  
RBV – Ribavirina  
RNA – Ácido Ribonucléico  
RVP – Resposta Viroológica Precoce  
SPSS - Statistical Package for the Social Sciences  
SS – Síndrome de Sjögren  
TGF- $\beta$  – Fator de Crescimento Tumoral  $\beta$   
TGO – enzima transaminase glutâmico oxalacética  
TGP – enzima transaminase glutâmico pirúvica  
TLP - Telaprevir  
TLR - Toll Like Receptor  
TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$   
Urod – Uroporfobilinogênio descarboxilase  
VHC – Vírus da Hepatite C  
VHB – Vírus da Hepatite B  
VNC–Vasculite Necrotizante Cutânea

# ÍNDICE

<b>I - INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 HEPATITE C</b> .....	<b>16</b>
2.1.1 EPIDEMIOLOGIA .....	16
2.1.2 ASPECTOS VIROLÓGICOS .....	17
2.1.3 PATOGÊNESE E IMUNOLOGIA DA HEPATITE C.....	17
2.1.4 RESPOSTA IMUNE INATA AO VHC .....	18
2.1.5 RESPOSTA IMUNE HUMORAL AO VHC .....	19
2.1.6 RESPOSTA IMUNE CELULAR AO VHC.....	19
2.1.7 FATORES DO HOSPEDEIRO ENVOLVIDOS NA PERSISTÊNCIA DO VHC.....	20
2.1.8 TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.....	21
2.1.9 REAÇÕES ADVERSAS AO TRATAMENTO .....	23
2.1.10 RELAÇÃO ENTRE O VHC E DOENÇAS AUTOIMUNES .....	23
<b>2.2 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS À HEPATITE C CRÔNICA</b> .....	<b>25</b>
2.2.1 MANIFESTAÇÕES COMUMENTE ASSOCIADAS: .....	25
2.2.1.1 CRIOGLOBULINEMIA MISTA ESSENCIAL (CME).....	25
2.2.1.2 PORFIRIA CUTÂNEA TARDA (PCT) .....	26
2.2.2 MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS .....	27
2.2.2.1 LÍQUEN PLANO (LP) .....	27
2.2.2.2 POLIARTERITE NODOSA (PAN) .....	28
2.2.2.3 PRURIDO .....	28
2.2.2.4 SÍNDROME DE SJÖGREN (SS) .....	29
2.2.3 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS INCOMUNS.....	29
2.3.3.1 PSORÍASE (PSO) .....	29
2.3.3.2 VITILIGO.....	30
2.2.4 OUTRAS MANIFESTAÇÕES RARAS .....	30
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>31</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>32</b>
4.1 TIPO DE ESTUDO .....	32
4.2 PACIENTES.....	32
4.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	32
4.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	33
4.3 PROCEDIMENTOS AMOSTRAIS .....	33
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	34
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>51</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>60</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>62</b>
<b>APÊNDICE A</b> .....	<b>83</b>

<b>APÊNDICE B.....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO A.....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO B.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO C.....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO D.....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO E.....</b>	<b>93</b>

## I – INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é atualmente considerada grave problema de saúde pública, por ser a principal causa de cirrose hepática e de carcinoma hepatocelular. Cerca de 60 a 85% dos infectados evoluem com cronicidade. Destes, 20% podem desenvolver cirrose hepática e um a 5% dos pacientes apresentarão carcinoma hepatocelular.

Manifestações extra-hepáticas estão presentes nos pacientes cronicamente infectados pelo VHC. Dentre elas, as alterações dermatológicas são comuns, sendo, por vezes, as únicas pistas para a existência da infecção pelo vírus. Citam-se como exemplos: porfiria cutânea tarda, líquen plano, psoríase, crioglobulinemia mista e prurido sem lesões cutâneas.

Os tratamentos existentes para hepatite C crônica apresentam alta incidência de complicações, como febre, perda de peso, anemia, neutropenia, depressão, e presença significativa de alterações cutâneas, incluindo alopecia, prurido, *rash* cutâneo, dermatite, xerose cutânea, exantemas e reações nos locais da aplicação subcutânea do Interferon.

Além dos efeitos adversos, o tratamento também pode induzir ou exacerbar doenças mediadas pelo sistema imune, como a sarcoidose, o líquen plano, a psoríase, a síndrome de Sjögren, o vitiligo, dentre outras.

O estudo objetiva conhecer a frequência, as características e a evolução das principais alterações cutâneas associadas ao VHC e ao seu tratamento, podendo contribuir para o melhor reconhecimento da doença, levando ao diagnóstico precoce dos infectados, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes em terapia, reduzir a morbidade e aumentar a adesão ao tratamento.



## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 HEPATITE C

#### 2.1.1 Epidemiologia

Inquérito epidemiológico recente feito no Brasil mostrou 1,38% de prevalência de sorologia positiva para o vírus da hepatite C entre a faixa etária de 10 a 69 anos. Os principais grupos de risco identificados foram os usuários de drogas (27,4%) e os hemotransfundidos (26,9%). Outros mecanismos de infecção prováveis foram o contato sexual (18,5%), acidente de trabalho (1,2%), contato domiciliar (1,1%), hemodiálise (0,9%) e transmissão vertical em 0,3% (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DAS HEPATITES VIRAIIS, 2012).

O pico de incidência foi maior nos indivíduos mais velhos, entre 50 e 60 anos. A razão homens e mulheres foi de 1,4 (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DAS HEPATITES VIRAIIS, 2012).

Em relação à raça, 68,1% são brancos, seguidos por 23,4% de pardos, 7,6% de negros, 0,8% de amarelos e 0,1% indígenas (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DAS HEPATITES VIRAIIS, 2012).

A maioria dos casos notificados apresentam os genótipos de VHC tipo 1 em 67,7%, seguido pelos tipos 3 e 2 com 25,9% e 5,7%, respectivamente (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DAS HEPATITES VIRAIIS, 2012).

No Brasil, entre 2000 e 2011, foram declarados no Sistema de Informação de Mortalidade 30.931 óbitos por hepatite C, sendo, 16.896 como causa básica e 14.035 como causa associada, a maioria dos quais nas Regiões Sudeste e Sul com 57,5% e 25,5%, respectivamente (SIM, 2012).

No período de 1999 a 2011, foram notificados no Sistema Nacional de Informação 5.222 casos confirmados de hepatite C na Região Sudeste, o que representou 67,3% dos casos notificados no Brasil, sendo que 1,2% foram do Espírito Santo (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DAS HEPATITES VIRAIIS, 2012).

### 2.1.2 Aspectos virológicos

O VHC é um RNA vírus, membro da família *Flaviviridae*, inicialmente isolado em 1989 (CHOO e col., 1989), com o desenvolvimento do primeiro teste de detecção anti-HCV em 1992 (CHEN e col., 2006).

O VHC é classificado em seis principais genótipos (designados de 1 a 6) e diversos subtipos. Os genótipos 1, 2 e 3 têm distribuição mundial: entre eles, o genótipo 1 é o mais comum, representando 60% das infecções no mundo (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS, 2012).

Quando se estuda o genoma do VHC, mesmo obtido de um único indivíduo, verifica-se grande heterogeneidade. A coexistência de múltiplos mutantes tem sido denominada *quasiespécies* e oferece um mecanismo rápido e muito eficaz para o vírus driblar a resposta imune e permanecer no hospedeiro (TELLINGHUISSEN e col., 2007).

### 2.1.3 Patogênese e Imunologia da Hepatite C

Estima-se que aproximadamente 15% dos indivíduos infectados pelo VHC o eliminem espontaneamente, 25% têm doença leve, enquanto 60% evoluem para doença crônica progressiva (EASL INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON HEPATITIS C, 1999).

A eliminação ou persistência da infecção por esse vírus depende do balanço entre a efetividade, especificidade e rapidez das respostas imunes inata e adaptativa, além da taxa de replicação do VHC. A persistência do VHC também pode ser determinada pela infecção em sítios privilegiados (extra-hepáticos), inibição viral da apresentação do antígeno, supressão imune seletiva, regulação negativa dos genes de expressão do VHC, mutações virais, exaustão imune dos linfócitos T (LT) e diferenciação incompleta dos LT de memória (CERNY e col., 1999; DUSTIN e col., 2007).

O VHC, ao penetrar na corrente sanguínea, segue ao fígado por tropismo, passando por diversos tecidos como pâncreas, tireoide, glândulas adrenais, baço, medula óssea, onde pode infectar e se replicar (KOZIEL e col., 1992; GOWANS,

2000; MACDONALD e col., 2002). A infecção direta do tecido linfático e a sua estimulação podem levar ao desenvolvimento de linfomas (CARRIER e col., 2015).

Para a entrada na célula hospedeira, a proteína do envelope do VHC E2 e/ou E1 reconhece e se liga ao receptor CD81 presente na superfície dos hepatócitos e linfócitos (POLYAK, 2003). Após a interação do envelope do vírus com a membrana da célula do hospedeiro, o VHC penetra na célula por endocitose e no citoplasma sofre tradução e processamento das poliproteínas, replicação, e novos RNAs virais são empacotados e transportados até a superfície da célula hospedeira, para serem liberados (LINDENBACH e col., 2005).

A produção de novos vírus é contrabalançada com a destruição das células infectadas por apoptose no tecido ou por degradação do VHC no sangue periférico, já que a meia vida neste é de aproximadamente três horas (PAWLOTSKY, 2004).

#### **2.1.4 Resposta Imune Inata ao VHC**

Estudos sugerem que, em alguns casos, a resposta imune inata seria suficiente para debelar a infecção, por meio da ativação de citocinas, como o IFN (LLOYD e col., 2007). O RNA do VHC é reconhecido pela resposta imune inata através do receptor Toll-like (TLR), que responde com a produção de IFN- $\alpha$  e  $\beta$ . O IFN-I estimula a enzima óxido nítrico sintetase (NOS), implicada na ativação dos macrófagos e defesa contra o vírus (SAMUEL, 2001).

O IFN-I induz também a produção de diversas proteínas, responsáveis pela expressão dos genes que inibem a replicação deste vírus no interior dos hepatócitos, na tentativa de debelar a infecção (THIMME e col., 2006).

Diversas proteínas virais têm mostrado capacidade de escapar à ação do IFN, sendo a alta taxa de resistência ao tratamento da hepatite C com IFN $\alpha$  um exemplo desse processo (TAN e col., 2001).

As populações celulares no fígado que participam da resposta imune inata são as células Natural Killer (NK), células de Kupffer e células dendríticas. As células NK respondem minutos ou horas após a infecção pelo VHC, através da polarização dos grânulos em direção à célula infectada e liberação de perforinas, que vão fragmentar o núcleo da célula infectada e induzir sua morte. Elas inibem a replicação viral com a produção de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), que recrutam células inflamatórias

intra-hepáticas e estimulam a resposta Th1, induzindo a necrose ou apoptose da célula infectada pelo VHC (REHERMANN e col., 2000).

### **2.1.5 Resposta Imune Humoral ao VHC**

O aparecimento de anticorpos contra o VHC é significativamente demorado, podendo ser detectado de sete a 31 semanas após a infecção. O VHC sofre pressão seletiva do hospedeiro, o que estimulará a elevada variação nucleotídica. A grande quantidade formada de *quasiespécies* do VHC dribla a resposta imune humoral e a ação dos anticorpos neutralizantes do VHC parece ser insuficiente ao controle da infecção, levando a persistência da mesma (BOTARELLI e col., 2003).

Os anticorpos contra o VHC têm sido implicados no dano tecidual devido à formação de imunocomplexos, como anticorpos antinucleares, auto-anticorpos contra citocromo P450 e anticorpo contra fígado e rim. A deposição de imunocomplexos tem sido relacionada ao surgimento de manifestações extra-hepáticas, como: artrite, crioglobulinemia, vasculite, glomerulonefrite, síndrome Sicca e prurido, que representam substancial morbidade ao paciente (CACOUB e col., 1999).

### **2.1.6 Resposta Imune Celular ao VHC**

Como há fraca resposta imune humoral ao VHC, considera-se que a reatividade de linfócitos T citotóxicos (LTCD8<sup>+</sup>) seja fundamental para a eliminação viral e que sua ação deficiente seria um dos fatores responsáveis pela cronicidade da infecção (CHISARI, 1997). Os LTCD8<sup>+</sup> podem eliminar o VHC do fígado por dois mecanismos: indução da apoptose nos hepatócitos infectados ou pela supressão da replicação através da produção de IFN- $\gamma$  (KANTO e col., 2006).

A resposta dos LTCD8<sup>+</sup> é menos vigorosa em pacientes cronicamente infectados do que durante a fase aguda da infecção. Isto pode ser resultado da imunotolerância ou da exaustão da resposta dos LTCD8<sup>+</sup> à alta carga viral do VHC, que persiste nos indivíduos cronicamente infectados (CERNY e col., 1999).

Além dos LTCD8<sup>+</sup>, os LTCD4<sup>+</sup> também parecem estar envolvidos na lesão viral mediados pelo aumento da expressão do MHC classe II. Estudos têm relacionado a resposta vigorosa e duradoura dos LTCD4<sup>+</sup> à eliminação do VHC na infecção aguda. Por outro lado, a perda da reatividade específica dos LTCD4<sup>+</sup> ao VHC está associada à persistência do vírus e progressão do dano ao fígado (GERLACH e col., 1999).

Discute-se que a desigualdade entre a produção de citocinas Th1 e Th2 esteja relacionada à progressão da hepatite C crônica. A expressão de citocinas Th1 como Interleucina 2 (IL-2) e fator de necrose tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ) foi relacionada com a expressão de doença hepática mais agressiva, enquanto a expressão de citocinas Th2, como IL-10, foi relacionada à doença hepática mais branda (NAPOLI e col., 1996).

A produção de TNF- $\alpha$  é um dos eventos mais precoces da lesão hepática e o “gatilho” da produção das outras citocinas, além de estar implicada na indução de apoptose dos hepatócitos nas hepatites virais. Citocinas como o IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 estão aumentadas em indivíduos com hepatite C crônica (CACCIARELLI e col., 1996).

Em diversos estudos, o fator de crescimento e transformação beta (TGF- $\beta$ ) está aumentado na hepatite C crônica e envolvido na progressão da fibrose (KNOLLE e col., 2000).

### **2.1.7 Fatores do Hospedeiro envolvidos na persistência do VHC**

Na infecção pelo VHC, a constituição genética e o “status” imune do hospedeiro são importantes fatores envolvidos na persistência e progressão do vírus, pois influencia desde o reconhecimento, apresentação do antígeno até o tipo de resposta imune (THURSZ e col., 1997). Especula-se que a apresentação de antígenos pelo MHC-II seja defeituosa em células infectadas pelo VHC, pois algumas proteínas virais inibiriam a apresentação do antígeno através da imunorregulação negativa induzida pelo IFN (TAYLOR e col., 2000).

Algumas pesquisas descrevem que a positividade ao VHC aumenta com a idade, onde haveria maior chance de progressão da doença (BELLENTANI e col., 1999). O homem é mais prevalente em grande parte dos estudos de hepatite C e,

além disto, o sexo masculino está associado à progressão da doença para cirrose (POYNARD e col., 1997).

Alguns estudos sugerem que descendentes negros têm pior evolução da hepatite C devido à maior propensão à cronicidade, resistência ao tratamento, por terem maior porcentagem de genótipo 1, e desenvolvimento de hepatocarcinoma do que os brancos. A evolução da hepatite C nas diferentes etnias poderia ser devido a fatores genéticos, como HLA classe-II que poderiam definir a eliminação espontânea do VHC (REDDY e col., 1999).

Há diversos fatores extrínsecos ao hospedeiro relacionados à progressão da hepatite C crônica, como o uso abusivo de álcool (CAMPOLLO, 2002), o tabagismo (PESSIONE e col., 2001), a aquisição do VHC por via endovenosa (SARMENTO E CASTRO e col., 2011), a co-infecção com outros vírus como HIV, VHB e HTLV (SIMS e col., 2015).

Estudos sugerem que o álcool aumenta a habilidade do VHC em entrar e persistir no organismo e pode afetar componentes da resposta imune, alterando a resposta inflamatória das citocinas, aumentando a viremia e pode ser um importante cofator no desenvolvimento do hepatocarcinoma (KAR, 2014).

O tabagismo pode induzir a lesão direta no fígado, indireta (efeito tóxico), ter efeitos imunológicos com produção de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , que causam lesão hepática, além de aumentar a atividade inflamatória e fibrose hepáticas (EL-ZAYADI e col., 2006).

### **2.1.8 Tratamento da Hepatite C crônica**

O tratamento de escolha para a hepatite C é o esquema com interferon peguilado (IFN-peg) associado à ribavirina (RBV). As doses preconizadas são de 180mcg/semana por via subcutânea de IFN-peg alfa 2a ou 1.5mcg/Kg/semana por via subcutânea de IFN-peg alfa 2b. A ribavirina é dada por via oral, na dose de 1000-1200mg/dia (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C E COINFECÇÕES, 2013).

O tempo de tratamento e a dose terapêutica dependem do genótipo do vírus. Os casos com genótipo 1 devem ser tratados por 12 meses e os com genótipos 2 e 3 podem ser tratados por seis meses (HOOFNAGLE e col., 2006).

Em 2013 o Ministério da Saúde (MS) lançou portaria, adicionando duas novas drogas – os inibidores de proteases (IP) telaprevir (TLP) e boceprevir (BOC) – para tratamento exclusivamente dos pacientes com genótipo 1 e fibrose avançada ou cirrose hepática compensada (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C E COINFECÇÕES, 2013). Os IP são adicionados ao esquema com IFN-Peg e RBV, constituindo a terapia tripla.

O tratamento com TLP constitui-se de duas cápsulas da droga, totalizando 750mg, tomados três vezes ao dia, durante as primeiras 12 semanas, em associação com IFN-peg injetável e a ribavirina oral. Já o BOC é fornecido em quatro comprimidos, totalizando 800mg, três vezes ao dia, somente após a quarta semana de tratamento IFN-peg injetável e a ribavirina oral, mantendo-se o medicamento até completar as 48 semanas (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C E COINFECÇÕES, 2013).

Quando em uso da terapia dupla, a resposta virológica precoce (RVP), definida pela queda de 2 logs no RNA viral em 12 semanas após início do tratamento ocorre em até 90% dos casos. Caso isto não ocorra, o tratamento é interrompido (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C E COINFECÇÕES, 2011).

Ao se utilizar a terapia tripla com o Telaprevir, o VHC é quantificado na quarta semana e na 12<sup>a</sup> semana devendo-se descontinuar o tratamento caso esteja acima de 1000UI/ml na 12<sup>a</sup> semana, e na 24<sup>a</sup> semana se a carga viral ainda for detectável. Quando em uso do Boceprevir, quantifica-se o VHC na 12<sup>a</sup> semana, e se estiver acima de 100UI/ml ou detectável na 24<sup>a</sup> semana, todo o tratamento é descontinuado (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C E COINFECÇÕES, 2013).

O objetivo principal é alcançar a Resposta Virológica Sustentada (RVS), definida pela negativação do VHC-RNA por mais de seis meses após o término no tratamento, o que corresponde, geralmente, à erradicação do vírus C e tem excelente prognóstico. A RVS é vista em 40 a 50% nos casos em uso da terapia dupla com genótipo 1 e em 70 a 80% nos casos com genótipo 2 e 3 (AWAD e col., 2010). A resposta aumenta em aproximadamente 30-40% quando se associa os IP nos pacientes com genótipo 1 (KUMADA e col., 2012).

### 2.1.9 Reações adversas ao tratamento

A terapia com IFN-peg e RBV apresenta alta incidência de complicações, como febre, perda de peso, anemia, neutropenia e depressão (FRIED e col., 2002). Estudos randomizados envolvendo diferentes esquemas e doses do IFN- $\alpha$  convencional, do IFN-peg  $\alpha$  e da RBV detectaram frequência significativa de alterações cutâneas, incluindo alopecia, prurido, *rash* cutâneo, dermatite, xerose cutânea e reações nos locais da aplicação subcutânea do IFN (LINDSAY e col., 2001; MANNS e col., 2001; FRIED e col., 2002).

Além dos efeitos adversos, o tratamento com IFN e RBV também pode induzir ou exacerbar doenças mediadas pelo sistema imune, como a sarcoidose, o líquen plano, a psoríase, a síndrome de Sjögren, o vitiligo, dentre outras, porém estas associações ainda carecem de mais estudos que as comprovem, pois foram descritas em relatos de casos (NOURI e col., 1997; TAYLOR e col., 2000; RAMOS-CASALS e col., 2005; SHARIFI e col., 2012; IMAFUKU e col., 2013; TRIEN e col., 2014).

Nos estudos de registro dos inibidores de protease os efeitos colaterais mais significativos em relação ao foram Boceprevir: anemia e disgeusia (POORDAD e col., 2011; BACON e col., 2011). Já o Telaprevir ocorreu maior frequência de eventos adversos cutâneo, prurido, anemia e manifestações ano-retais (JACOBSON e col., 2011; SHERMAN e col., 2011; ZEUZEM e col., 2011). Entre as reações cutâneas, o *rash* foi observado em 55% dos pacientes, na maioria leves, e as chamadas reações adversas cutâneas graves, como DRESS e Síndrome de Stevens-Johnson, em menos de 1% dos casos (HÉZODE e col., 2013).

### 2.1.10 Relação entre o VHC e doenças autoimunes

O VHC exerce estímulo crônico ao sistema imune do hospedeiro, facilitando a expansão clonal de linfócitos B (LB), com consequente produção de autoanticorpos, que podem levar a alterações imunológicas órgão específicas ou sistêmicas (MOUELHI e col., 2008).

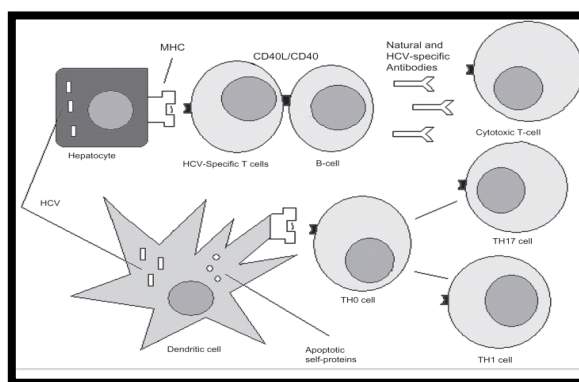
Ao infectar os hepatócitos há indução a liberação maciça de quimiocinas e citocinas, recrutando os linfócitos no intuito de debelar a infecção. Essa excitação da



defesa do organismo poderia estimular linfócitos auto-reativos induzindo a autoimunidade em indivíduos suscetíveis (ANTONELLI e col., 2008).

O mecanismo da indução da autoimunidade pelo VHC está ilustrado na Figura 1: o VHC e as proteínas derivadas da apoptose de hepatócitos infectados são endocitadas pelas células dendríticas presentes no tecido hepático e migram para os linfonodos, onde ativam LT *naive* contra o VHC e também a peptídeos hepatocitários. Os LT *naive* se diferenciam em células efetoras pró-inflamatórias Th-1, Th-17 e LT citotóxicos, capazes de reconhecer tanto peptídeos derivados do vírus como da superfície de hepatócitos, bem como peptídeos “self” de células não infectadas, possibilitando o gatilho para autoimunidade. Além disso, células B específicas ativadas pelos linfócitos TCD4<sup>+</sup> via CD40L/CD40 são induzidas a produzir anticorpos anti-VHC e auto-anticorpos. Observa-se também que tanto o LB como LT podem reconhecer auto antígenos por mecanismo de mímica molecular entre o vírus e a célula afetada (PAROLI e col., 2012).

FIGURA 1 - Possíveis mecanismos de autoimunidade induzidos pelo VHC



Fonte: Adaptado de Marino Paroli, Gino Iannucci e Daniele Accapezzato: Hepatitis C virus infection and autoimmune diseases. Int J Gen Med. 2012; 5:903–7.

## **2.2 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS À HEPATITE C CRÔNICA**

Alterações dermatológicas constituem parte significativa do amplo espectro de manifestações extra-hepáticas associadas com a infecção pelo VHC. Mecanismos imunológicos descritos anteriormente e a invasão pelo vírus nos tecidos extra-hepáticos são postulados na etiopatogenia desses transtornos (PARSONS e col., 1996).

Caboub e col., em 1999, em estudo na França, encontraram entre 1614 pacientes portadores de hepatite C virgens de tratamento, as seguintes prevalências: 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.

Em geral, as alterações dermatológicas podem ser classificadas em manifestações comumente associadas, manifestações associadas e manifestações incomuns, conforme ocorrência na literatura, descritas abaixo (CARAMÉZ E COL., 2010).

### **2.2.1 Manifestações comumente associadas:**

#### **2.2.1.1 Crioglobulinemia mista essencial (CME)**

A associação entre a infecção pelo VHC e a crioglobulinemia mista (CM) foi confirmada por vários estudos que demonstraram a presença do VHC-RNA e do anti-VHC em crioprecipitados (LA CIVITA e col., 1996). Entre 25% a 50% dos pacientes com hepatite C crônica têm crioglobulinas detectáveis, e destes 10 a 30% apresentam sintomas (BERK e col., 2007).

Crioglobulinas são imunoglobulinas que se precipitam em temperaturas abaixo de 37°, obstruindo o lúmen de pequenos vasos levando ao fenômeno de Raynaud e à vasculite mediada por imunocomplexos, principalmente na pele, rins e nervos periféricos (AGNELLO e col., 1992). Em estudo com 62 pacientes com CME, a púrpura palpável foi vista em 21%, seguida do Fenômeno de Raynaud com 15%, prurido com 8% e urticária em 6% (DUPIN e col., 1995).

A primeira linha de tratamento para pacientes com CME e VHC é terapia anti-VHC. A melhora das lesões cutâneas com o tratamento serve de importante indicador à resposta ao IFN em termos de redução da viremia e melhora da doença hepática (CACOUB e col., 2015).

No entanto, existe a preocupação de que durante ou após a terapia com IFN, em casos raros, ocorra a piora da CME (BEUTHIEN e col., 2005).

### **2.2.1.2 Porfíria cutânea tarda (PCT)**

Decorre da deficiência da enzima uroporfobilinogênio descarboxilase (Urod) que prejudica a metabolização pelo fígado do grupo heme, levando ao aumento do nível sérico de porfirinas e seu depósito na pele. As porfirinas são fotoativadas pela luz ultravioleta, produzindo espécies reativas de oxigênio que caracteristicamente causam fragilidade cutânea e bolhas em áreas expostas ao sol (ALLA e col., 2005).

A prevalência do VHC em pacientes com PCT varia de acordo com as regiões, sendo mais alta no sul da Europa (65-91%). Na Austrália e Nova Zelândia é menor, em torno de 20% e nos Estados Unidos varia entre 50 a 75% (CHUANG e col., 1999). No Brasil entre 60 pacientes com PCT, 41,7% tinham teste anti-HCV positivo (VIEIRA e col., 2013).

O mecanismo pelo qual o VHC induz a PCT é pouco conhecido. O vírus parece não exercer nenhum efeito direto sobre o metabolismo das porfirinas. Mas sabe-se que o VHC induz a sobrecarga hepática de ferro, que classicamente está associada a diminuição da atividade da Urod (VIEIRA e col., 2013).

Outros fatores associados ao desenvolvimento da PCT são o uso abusivo de álcool, hemocromatose hereditária, terapia com estrogênio, diabetes mellitus e doenças mieloproliferativas (VIEIRA e col., 2013).

A resposta ao tratamento com interferon é imprevisível em relação às lesões cutâneas da porfiria. Alguns pacientes melhoram (SHEIKH e col., 1998), outros mantêm a doença inalterada ou pioram (FERNÁNDEZ e col., 2003). Acredita-se que o efeito imunomodulatório do IFN possa levar a cura das lesões de pele na PCT(SHEIKH e col., 1998). Mas também há relatos de PCT de novo após início da terapia com interferon (THEVENOT e col., 2005).

## **2.2.2 Manifestações Associadas**

### **2.2.2.1 Líquen plano (LP)**

Doença que pode acometer pele, unhas, couro cabeludo e mucosas, caracterizada por pápulas planas, poligonais, purpúricas e pruriginosas, que apesar de ter um curso benigno, traz prejuízos aos seus portadores, devido às alterações estéticas e ao prurido. As lesões nas mucosas oral ou genital podem provocar ulcerações dolorosas e o acometimento do couro cabeludo levar a alopecia cicatricial(BOYD e col., 1991). A prevalência do VHC entre os pacientes com LP varia entre os estudos de 0,1% até 62% (LODI et al., 2010).

Embora o mecanismo de indução do LP pelo VHC não seja conhecido, acredita-se que possam estar envolvidos a replicação do vírus na mucosa oral com contribuição direta à formação das lesões, a alta taxa de mutação do VHClevando a constante ativação do sistema imune (PAVIO e col., 2003; BIGBY e col., 2009).

Várias séries de casos documentam a associação entre o tratamento com IFN e o LP (FATTOVICH e col., 1996; NAGAO e col., 2005). Foi descrita desde a melhora das lesões com o tratamento a base de IFN (HILDEBRAND e col., 1995), quanto o surgimento de LP de novo (DE SOUSA PINTO e col., 2003) e a exacerbação de lesões pré-existentes (NAGAO e col., 2005). Existem também relatos desta associação com pacientes em uso de IFN sem infecção pelo VHC (KAYA e col., 2015). O mecanismo que envolve a doença ao IFN ainda não foi elucidado. É provável que o IFN haja interferindo na cascata de citocinas, induzindo as lesões de LP, por aumentar a expressão de IL-2 que induz a proliferação de Linfócitos T (MARRACK e col., 1999).

### **2.2.2.2 Poliarterite Nodosa (PAN)**

É doença autoimune rara, caracterizada pela inflamação de vasos arteriais. Os sintomas mais comuns são mononeuropatia motora, presente em 90% dos casos e insuficiência renal com hipertensão arterial (50%). Outras lesões também são encontradas, tais como púrpura, vasculite cerebral, mialgia, artralgia e dor por isquemia abdominal (CACOUB e col., 2001; RAMOS-CASALS e col., 2009).

A prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes com PAN é de 5% a 12% (SÈNE e col., 2004). A PAN pode estar associada também com o IFN (BEUTHIEN e col., 2005).

O mecanismo de associação entre as duas doenças também não foi esclarecido. Mas é importante a distinção entre a vasculite da PAN e de outras vasculites devido às diferenças clínicas, patológicas e terapêuticas (CACOUB e col., 2001).

### **2.2.2.3 Prurido**

O Prurido é queixa comum entre os infectados pelo VHC e pode ser o único sintoma de um paciente infectado pelo vírus (CRIBIER e col., 2000). Usualmente, é crônico e sem lesões primárias, encontrando-se ao exame físico escoriações e cicatrizes. Pode ser leve a grave e incontrolável, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes (DEGA e col., 1998).

A patogênese do prurido é pouco conhecida. Acredita-se que esteja relacionada à colestase induzida pelo VHC, porém, não foi possível demonstrar correlação entre o nível de sais biliares e o grau de prurido (ROSENTHAL e col., 1994; CHIA e col., 1998). Este ocorreria devido à interação de substâncias produzidas pelo hepatócito lesado, por exemplo, os ácidos biliares, e as terminações nervosas da pele (PINHEIRO e col., 2013).

Admite-se também, que o fígado lesado seja capaz de produzir substâncias, que ganhariam a circulação, atravessariam a barreira hematoencefálica e se ligariam aos receptores opióides  $\mu$ , desencadeando analgesia e prurido. Com o aumento do limiar de dor e persistindo o prurido, gera-se círculo vicioso com mais prurido e

escoriação (ROSENTHAL e col., 1994). O prurido também já foi observado após a terapia com IFN e RBV (DAVIS e col., 1998) e telaprevir (HÉZODE e col., 2013).

#### **2.2.2.4 Síndrome de Sjögren (SS)**

Doença inflamatória, crônica, sistêmica, caracterizada por infiltrados linfocíticos nas glândulas exócrinas, cursando na maioria das vezes com sintomas de secura dos olhos e da boca (xeroftalmia e xerostomia). Existe alta prevalência de pacientes com hepatite C crônica e histopatológico de glândula com aspectos anatomopatológicos compatíveis com Síndrome de Sjögren primária (HADDAD e col., 1992).

#### **2.2.3 Manifestações cutâneas incomuns**

##### **2.3.3.1 Psoríase (PSO)**

A psoríase é doença inflamatória crônica da pele, caracterizada pela presença de placas eritemato-escamosas que, com frequência, surgem no couro cabeludo, cotovelos e joelhos, mas que podem acometer todo o tegumento. Ocorre devido a condições genéticas e ambientais, sendo a inflamação mediada pela produção aumentada de citocinas inflamatórias, como o TNF $\alpha$  (Sanchez; 2010).

Associação entre psoríase e hepatite C foi descrita em vários relatos (UJIIIE e col., 2004; IMAFUKU e col., 2013). Em favor a esta relação, estão os estudos que detectaram o anti-VHC entre os pacientes com psoríase e a identificação do VHC-RNA por PCR nas lesões de pele dos psoriásicos com infecção pelo vírus (YAMAMOTO e col., 1995).

Além disso, há relatos de recorrência de psoríase, após iniciar tratamento com Interferon para hepatite C crônica (TAYLOR e col., 2000; KARTAL e col., 2005). Existem observações que relacionam a psoríase ao IFN: o tratamento com IFN- $\alpha$  ou medicamentos que aumentam a sua produção, provocam o agravamento das placas de psoríase crônica e induzem a novas lesões; o IFN- $\alpha$  é produzido

transitoriamente em estágios iniciais da psoríase e os pacientes têm níveis elevados de IFN e anticorpo anti-IFN no soro (AFSHAR e col., 2013; IMAFUKU e col., 2013).

### **2.3.3.2 Vitiligo**

O vitiligo é doença cutânea adquirida, idiopática, caracterizada por máculas branco-nacaradas de diferentes tamanhos e formas, com tendência a aumentar centrifugamente de tamanho, notadas geralmente nas áreas fotoexpostas como a face, dorso das mãos e ao redor de orifícios corporais, caracteristicamente de distribuição simétrica. Os pelos podem ser eventualmente acometidos (leucotriquia), incluindo sobrancelhas, cílios e pelos pubianos. O prurido ou inflamação raramente está presente (STEINER, 2004).

Há relatos na literatura, porém, não existe associação clara entre as duas doenças (TSUBOI e col., 2006; HASHIMOTO e col., 2014). Em relação ao tratamento da hepatite com IFN, é possível que este medicamento induza à formação de autoanticorpos anti-melanócitos, já que foram descritos casos de vitiligo após tratamento (OISO e col., 2013), inclusive com remissão completa após sua interrupção (SIMSEK e col., 1996).

### **2.2.4 Outras manifestações raras**

Bonkovsky e Mehta em 2001, revisaram as manifestações cutâneas relacionadas VHC, algumas com maior frequência, outras apenas sugeridas através de relatos isolados de casos. As mais citadas 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, poroqueratose disseminada superficial, prurigo nodular de Hyde, telangiectasia nevoide unilateral, urticária e urticária-vasculite.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever as alterações dermatológicas nos pacientes com Hepatite C crônica antes e após o início do tratamento com Interferon convencional ou peguilado e ribavirina, associado ou não aos inibidores de protease Telaprevir e Boceprevir.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Descrever as alterações dermatológicas encontradas nos pacientes com hepatite C antes de iniciarem o tratamento
- b) Correlacionar as manifestações dermatológicas associadas a hepatite C com o sexo do paciente, idade, escolaridade, carga viral, genótipo, grau de inflamação e fibrose hepática e tempo de evolução da doença.
- c) Descrever as alterações dermatológicas desenvolvidas nos pacientes até a 24<sup>a</sup> semana de tratamentocom Interferon peguilado e ribavirina, associado ou não aos inibidores de protease Telaprevir ou Boceprevir, procurando estabelecer a relação causal entre elas.



## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 TIPO DE ESTUDO**

Estudo observacional, prospectivo, analítico e comparativo, realizado no período de abril de 2013 a dezembro de 2014, nos ambulatórios de: a) Interferon (Hepatite C) do Serviço de Hepatologia do Hospital Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), em Vitória, ES, b) dermatologia geral do Serviço de Dermatologia do HUCAM, ES.

### **4.2 PACIENTES**

A população estudada foi composta por pacientes provenientes do ambulatório de interferon do Serviço de Hepatologia do HUCAM, ES, durante o período de abril de 2013 a dezembro de 2014, com anuência do chefe de serviço (Anexo A).

Neste ambulatório são atendidos, semanalmente, cerca de quinze pacientes com indicação prévia de iniciar o tratamento para hepatite C, sem co-infecção com hepatite B ou HIV.

Todos os pacientes fizeram uso de Interferon e Ribavirina associado ou não aos inibidores de protease telaprevir ou boceprevir.

#### **4.2.1 Critérios de inclusão**

- a) Pacientes atendidos no ambulatório de interferon do Serviço de Hepatologia.
- b) Pacientes acima com indicação de terapia dupla ou tripla para hepatite C.
- c) Pacientes adultos acima de 18 anos de idade.
- d) Pacientes que concordassem em participar do estudo.

#### 4.2.2 Critérios de exclusão

- a) Pacientes co-infectados com hepatite B
- b) Pacientes co-infectados com HIV
- c) Pacientes abaixo de 18 anos de idade.
- d) Pacientes que não aceitassem participar do estudo.

#### 4.3 PROCEDIMENTOS AMOSTRAIS

Todos os pacientes arrolados para o estudo foram convidados a participar do mesmo. Se concordassem, após assinarem termo de consentimento específico (APÊNDICE A), era preenchida ficha padrão (APÊNDICE B) com os dados de identificação dos pacientes, informações sobre a infecção pelo VHC (genótipo, carga viral, grau de inflamação hepática, tratamentos prévios) e em seguida, era realizado o exame dermatológico de todo o tegumento, que consiste na observação visual da presença ou ausência de alguma lesão de pele. Além disso, os pacientes foram questionados quanto a presença de prurido, xerostomia e xeroftalmia.

O exame dermatológico foi feito antes de se iniciar o tratamento para hepatite C e as reavaliações após início da terapia se deram entre a segunda e quarta semanas de tratamento, entre a quinta e oitava semanas, entre a nona e décima segunda semanas, entre a 13<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> semanas, entre a 24<sup>a</sup> e 32<sup>a</sup> semanas e entre a 32<sup>a</sup> e 48<sup>a</sup> semanas.

Caso na inspeção da pele se verificasse a existência de lesões, estas eram anotadas no questionário padrão com registro de tempo de evolução e fotografadas para documentação.

Nos casos em que foi necessária biópsia de pele para confirmação diagnóstica através do histopatológico, os pacientes foram encaminhados ao ambulatório de dermatologia e submetidos ao procedimento cirúrgico com posterior anotação do resultado na ficha padrão do paciente.

Todos os pacientes receberam tratamento oportuno para as doenças encontradas durante a pesquisa.

#### **4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Foram determinadas as frequências absolutas e relativas das variáveis referentes às características demográficas (idade, sexo, escolaridade e raça), relativas ao VHC (genótipo, carga viral, terapia envolvida), clínicas (presença ou não de lesões de pele e ressecamentos de pele, olhos e boca e alterações observadas após início do tratamento) dos pacientes componentes da amostra.

O programa SPSS versão 17.0 foi usado como base para a análise estatística dos dados obtidos, sendo realizado o teste estatístico *qui*-quadrado com o cálculo do Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança 95% (IC 95%), tomando-se como base o nível de significância  $p \leq 0,05$ , para o estudo das variáveis qualitativas.

#### **4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, sob o número 323.117, sendo aprovado em Reunião realizada em 26 de junho de 2013 (Anexo B).

Foi mantida a privacidade de todos os aspectos (nome do paciente, idade, sexo, raça, procedência, naturalidade e diagnóstico de doença de base), não citando qualquer identificação dos pacientes ou itens relacionados (número de registro e data de nascimento).

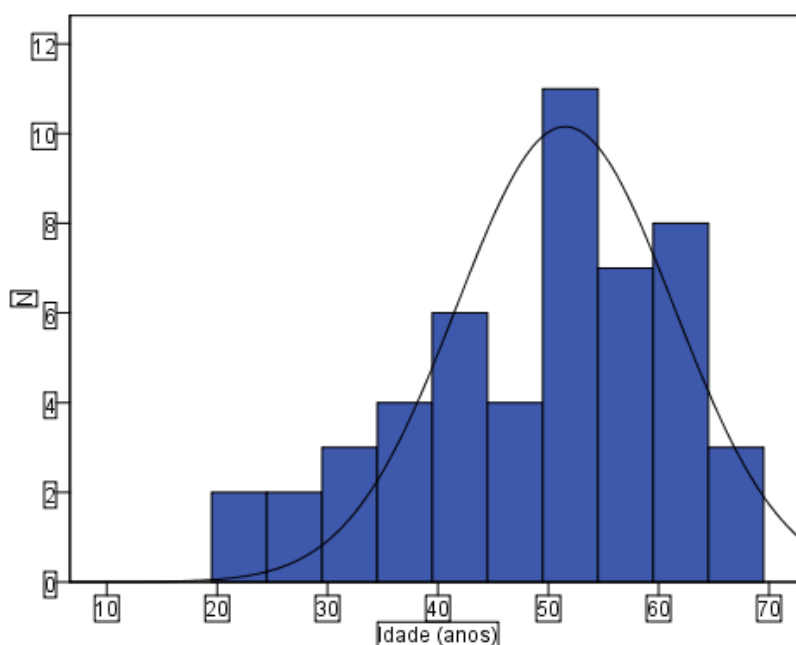
O estudo não trouxe prejuízos aos sujeitos envolvidos. Os participantes tiveram assegurada sua identidade no anonimato, de acordo com o prescrito na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que contém diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, e todos os aspectos éticos e legais referentes às fases do projeto foram respeitados de acordo com essa resolução.

Em maio de 2015, foi solicitada proposta em carta emenda para mudança de título da pesquisa e alteração dos critérios de inclusão (Anexo C), aprovados pelo comitê de ética em pesquisa (Anexo D) sob o número 1.123.699 realizada em 26 de junho de 2015.

## 5 RESULTADOS

Foram atendidos 50 pacientes durante o período de estudo, sendo a mediana de idade 51 anos, a média de 48 anos e o desvio padrão de 11 anos e oito meses, com idade mínima de 22 anos e a máxima de 69 anos, conforme FIGURA 2.

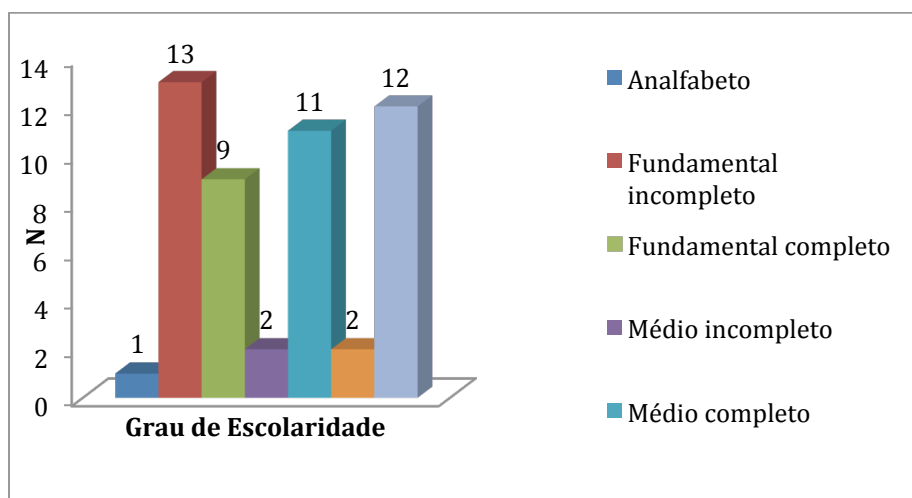
FIGURA 2 - Histograma dos 50 pacientes envolvidos no estudo.



Trinta e quatro (68%) pacientes eram homens, sendo a proporção 2,1 homens: 1 mulher. Quanto a cor da pele, 19 (38%) eram pardos, 17 (34%) brancos, 12 (24%) negros e dois (4%) amarelos.

Quanto à escolaridade dos pacientes, 25 (50%) haviam concluído o ensino médio, sendo que destes, 12 (48%) completaram o ensino superior, 13 (26%) declararam ter ensino fundamental incompleto, nove (18%) concluíram o ensino fundamental e um (5%) era analfabeto, conforme FIGURA 3.

FIGURA 3 - Distribuição dos 50 pacientes com VHC pelo grau de escolaridade

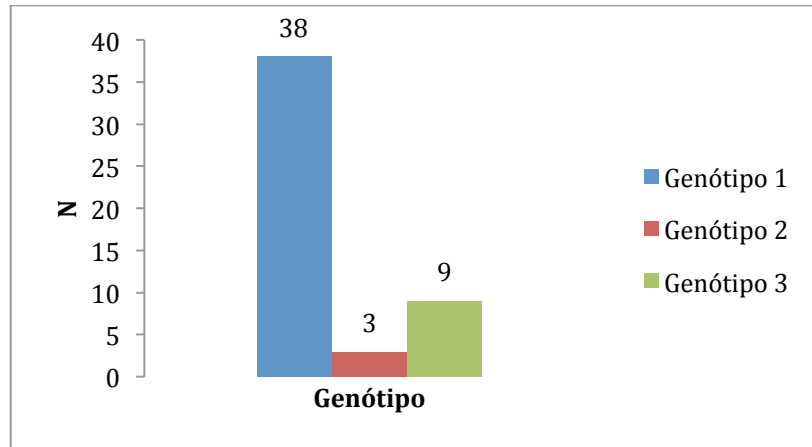


Quando questionados os hábitos sociais, foi observado que 13 (26%) pacientes eram fumantes, sendo que sete fumavam menos de um maço de cigarro por dia e dois mais de um maço por dia. Quanto à ingesta alcoólica, quatro referiram beber socialmente (até uma vez por semana).

Entre as morbidades associadas, nove (18%) eram hipertensos, quatro (8%) diabéticos, quatro tinham hipotireoidismo e três (6%) doenças hematológicas. Sete (14%) relataram alergias (alimentos, metais, picada de insetos), e apenas um referiu alergia medicamentosa ao paracetamol.

O genótipo mais frequente foi o tipo 1 com 38 (76%) pacientes. Três (6%) eram do genótipo 2 e nove (18%) do genótipo 3, conforme observado na FIGURA 4.

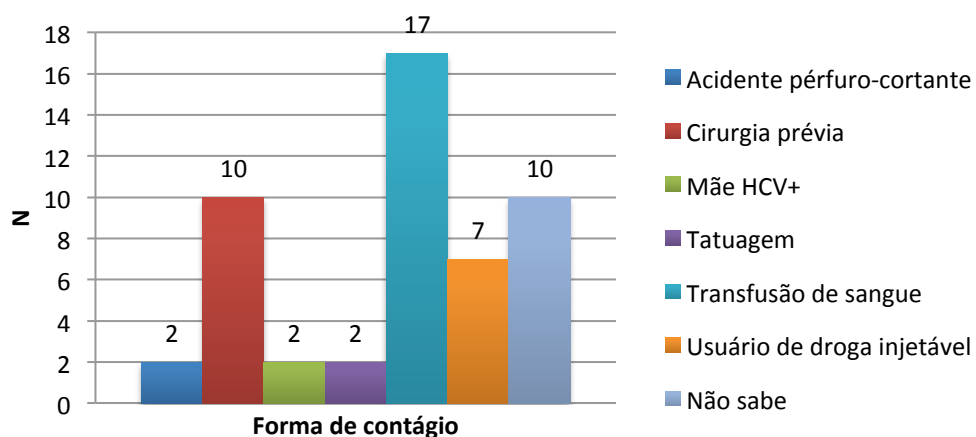
FIGURA 4 - Frequência da distribuição dos genótipos, dentre os 50 pacientes infectados pelo VHC.



O tempo estimado de infecção foi de mais de 20 anos para 32 (64%) pacientes. Sete (14%) estimaram entre 10 e 20 anos e 11 (22%) não sabiam informar.

Quanto a possível fonte de infecção do VHC, sete (14%) relataram uso prévio de drogas injetáveis, 17 (34%) foram transfundidos, dez (20%) foram submetidos a cirurgias no passado, dois (4%) tinham tatuagem, dois (4%) sofreram acidente perfuro-cortante e dois (4%) relataram serem filhos de mãe com sorologia positiva para VHC (anti-VHC positivos). Dez (20%) pacientes não sabiam informar a forma de contágio. Conforme representado na FIGURA 5.

FIGURA 5 - Distribuição das frequências da forma de contágio pelo VHC entre os 50 pacientes do estudo.



Antes de iniciarem o tratamento, 35 (70%) pacientes apresentaram alterações cutâneas, tais como: prurido (20 pacientes), psoríase (três pacientes - ANEXO E casos 1 e 2), PCT (dois pacientes – ANEXO E casos 3 e 4), xerose cutânea (13 pacientes) e xeroftalmia (dois pacientes) e as não relacionadas ao VHC: dermatite seborreica (cinco pacientes – ANEXO E caso 5), pitiríase versicolor (três pacientes), angiomas rubis (três pacientes), paroníquia (dois pacientes) e um paciente para cada uma das seguintes dermatoses: onicorrexe, acne, onicomicose, unha do pé, ceratose actínicas, dermatofibromas, lipoma, dermatite de contato por níquel, dermatite de estase, lipodistrofia, unha do corpo, pterígeo ungueal, rosácea eritêmato-telangiectásica, carcinoma basocelular, quelóide e poroceratose de Mibelli. As frequências das manifestações associadas ao VHC estão demonstradas na TABELA 1.

TABELA 1 - Frequências das alterações cutâneas relacionadas ao VHC pré-tratamento ente 35 pacientes do estudo.

<b>Alterações cutâneas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Prurido	20	50,0
Xerose cutânea	13	32,5
Psoríase	3	7,5
Xeroftalmia	2	5,0
Porfiria cutânea tarda	2	5,0
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

Obs. Um paciente apresentava mais de uma alteração cutânea.

Relacionando-se a presença de alterações cutâneas com as características demográficas foram obtidas as frequências demonstradas na TABELA 2.

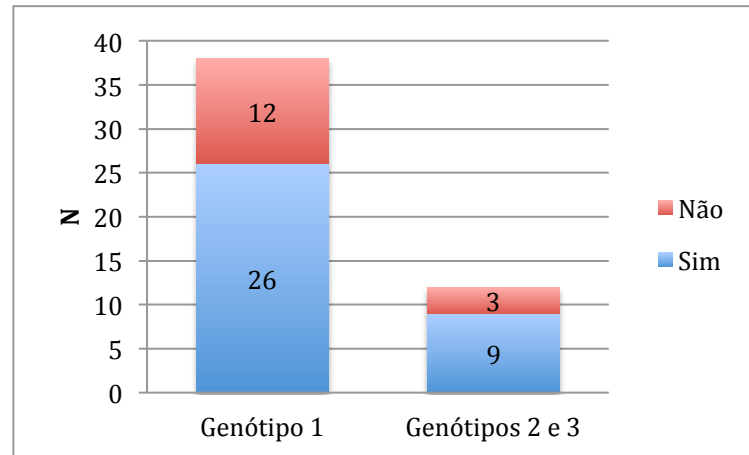


TABELA 2 - Frequências absolutas e relativas das características demográficas entre os grupos com e sem alterações dermatológicas associadas à hepatite C pré-tratamento.

	ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS				<i>p</i>
	SIM		NÃO		
	N	%	N	%	
<b>Idade (anos)</b>					
20-29	1	2,0	3	6,0	0,069
30-39	5	10,0	2	4,0	
40-49	8	16,0	2	4,0	
50-59	13	26,0	5	10,0	
60-69	8	16,0	3	6,0	
<b>Sexo</b>					
Masculino	23	46,0	11	22,00	0,697
Feminino	12	24,0	4	8,00	
<b>Escolaridade</b>					
Analfabeto	1	2,0	0	0	0,859
Ensino Fundamental incompleto	10	20,0	3	6,0	
Ensino Fundamental completo	7	14,0	2	4,0	
Ensino Médio incompleto	1	2,0	1	2,0	
Ensino Médio completo	6	12,0	5	10,0	
Ensino Superior incompleto	1	2,0	1	2,0	
Ensino Superior completo	9	18,0	3	6,0	
<b>Raça</b>					
Amarela	1	2,0	1	2,0	0,904
Branca	11	22,0	6	12,0	
Negra	10	20,0	2	4,0	
Pardo	13	26,0	6	12,0	
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	

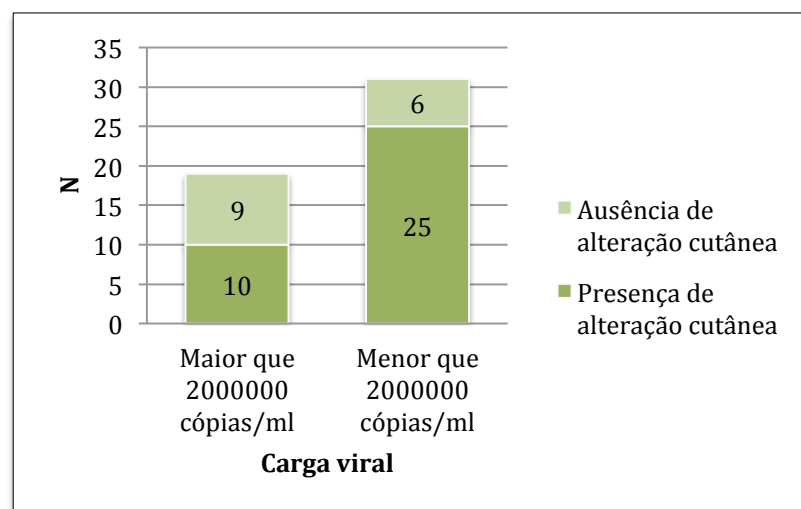
As manifestações cutâneas apresentaram frequência semelhante quando divididas em dois grupos, um com genótipo 1, e outro com os genótipos 2 e 3, e não houve correlação estatística ( $p=0,722$ ; IC:0,165-3,156), conforme demonstrado na FIGURA 6.

FIGURA 6 - Número de pacientes que apresentaram alterações dermatológicas em relação ao genótipo do vírus VHC.



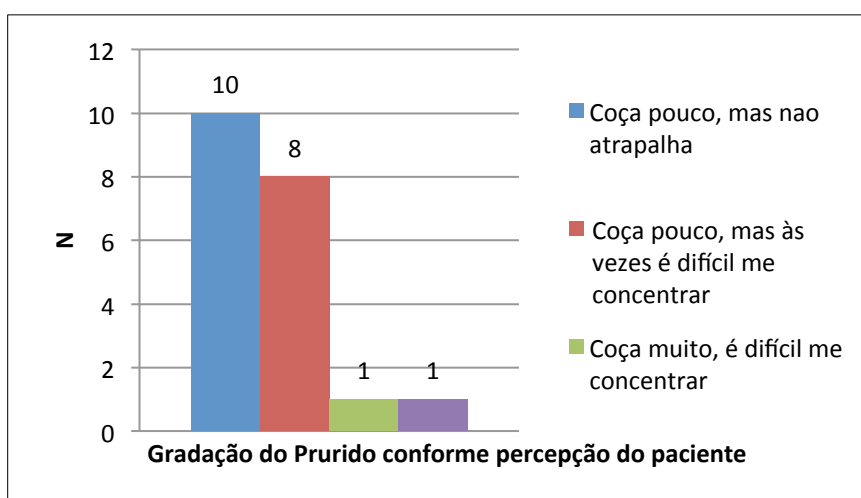
Relacionando-se as alterações cutâneas com a carga viral alta (maior que 2.000.000 de cópias por mililitro) ou baixa (menor que 2.000.000 de cópias por mililitro), 25 (80%) pacientes do grupo com menor CV, apresentaram manifestações dermatológicas, contra 10 (52%) pacientes do grupo de maior CV ( $p= 0,267$ ; IC: 0,075-0,947). A diferença pode ser observada na FIGURA 7.

FIGURA 7 - Frequência das alterações cutâneas relacionando-as à carga viral entre os 50 pacientes do estudo.



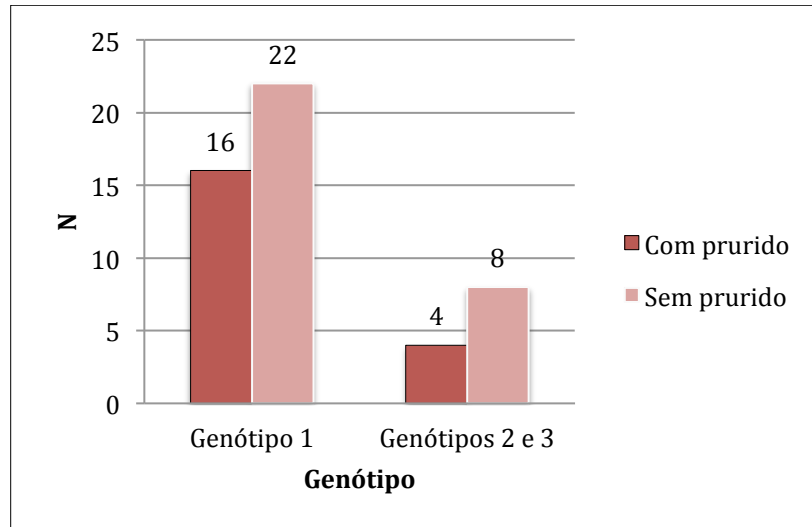
Foi observado que 20 (40%) pacientes se queixavam de prurido cutâneo difuso antes de iniciar o tratamento. Destes, 18 (90%) o classificaram como leve a moderado, com pouca ou nenhuma interferência nas atividades diárias conforme apresentado na FIGURA 8.

FIGURA 8 - Frequência absoluta da percepção do prurido entre os 20 pacientes com esta queixa.



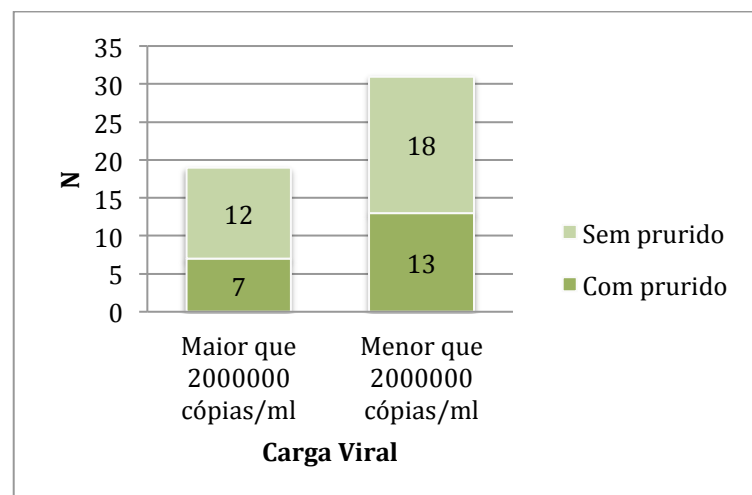
Relacionando-se a presença do prurido com o genótipo 1 e genótipos 2 e 3, o risco de apresentá-lo foi 1,45 vezes maior entre os pacientes com genótipo 1. Porém, não houve significância estatística ( $p=0,425$ ). Na FIGURA 9 se observa a frequência do prurido entre os genótipos.

FIGURA 9 - Frequência de prurido entre os genótipos 1, 2 e 3, entre os 50 pacientes do estudo.



Quando se correlaciona a carga viral com o prurido (FIGURA 10), o sintoma foi mais frequente entre o grupo com menos de 2.000.000 cópias/ml; sem significância estatística ( $p= 0,478$ ).

FIGURA 10 - frequência de pacientes com e sem prurido relacionado ao número de cópias do VHC, entre os 50 pacientes avaliados.

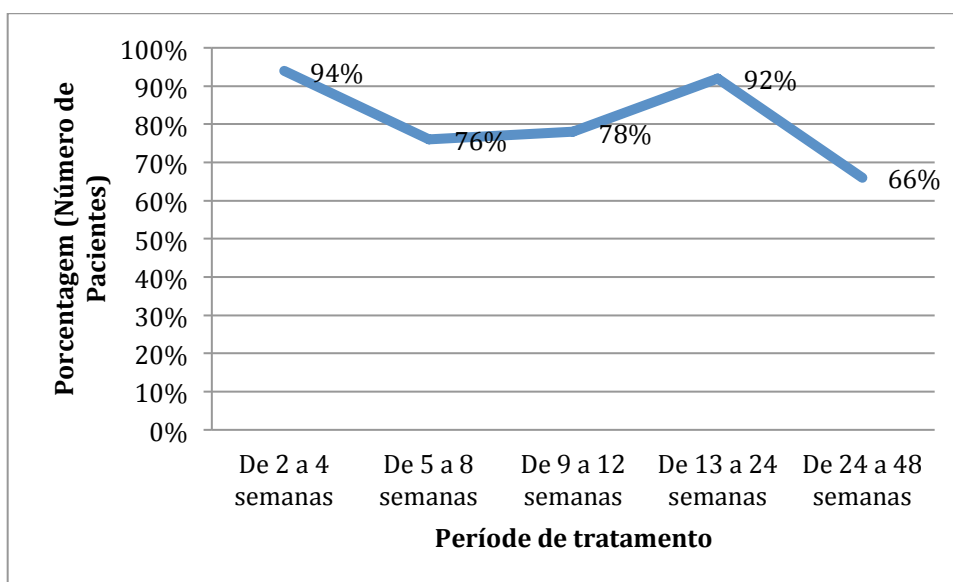


Relacionando-se o prurido com o grau de fibrose, dividido em leve (Metavir 1 e 2) e grave (Metavir 3 e 4), 12 pacientes foram excluídos por não terem se

submetido a biópsia hepática ou por resultado inconclusivo (amostra insuficiente). A frequência de prurido foi maior, 41% entre os pacientes com fibrose avançada (OR 1,374; IC 0,541 – 3,487), em comparação com os 30% observados no grupo de fibrose leve.

As avaliações de seguimento foram agrupadas em períodos: de duas a quatro semanas, de cinco a oito semanas, de nove a 12 semanas, de 13 a 24 semanas, de 24 a 48 semanas. Tal agrupamento foi devido às datas das consultas, que em alguns casos não corresponderam ao previsto no protocolo (FIGURA 11). No entanto, todos os pacientes foram avaliados pelo menos uma vez entre a 2ª e 8ª semanas de tratamento, período em que se costuma observar com mais frequência as reações medicamentosas. Além disso, oito pacientes não completaram o período proposto de tratamento devido aos motivos: suspensão por ausência de resposta virológica (4 casos), suspensão por efeitos adversos (4 casos).

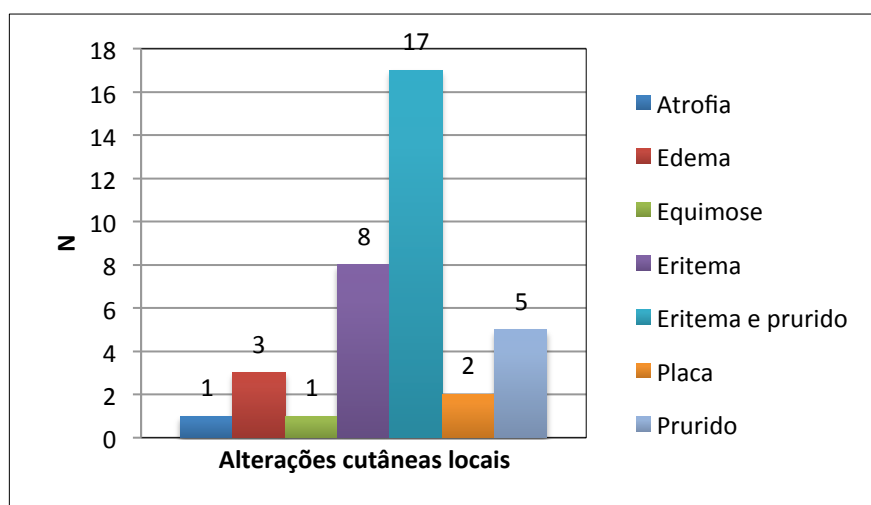
FIGURA 11 - Distribuição da frequência de pacientes em tratamento avaliados por períodos de seguimento dermatológico.



Quarenta e um pacientes (82%) fizeram uso da terapia dupla e nove (18%) da tripla. Todos receberam interferon peguilhado alpha 2a ou alpha 2b injetável, associado a ribavirina oral. Oito receberam telaprevir oral e um boceprevir oral.

Após iniciarem o tratamento, 37 (74%) pacientes apresentaram várias alterações no sítio de aplicação do Interferon, conforme demonstrado na FIGURA 12 e nas fotos (ANEXO E – Casos de 6 a 9):

FIGURA 12 - Frequência absoluta das alterações cutâneas no sítio de aplicação do Interferon.



As alterações locais foram observadas durante todo o período de tratamento, observadas em grande parte durante as primeiras 12 semanas de avaliação, conforme FIGURA 13. As alterações referentes ao sítio de aplicação do IFN foram relacionadas com caracteres epidemiológicos, conforme TABELA 3.

FIGURA 13 - Distribuição da frequência das alterações locais entre os 37 pacientes com esta queixa, por período de seguimento dermatológico.

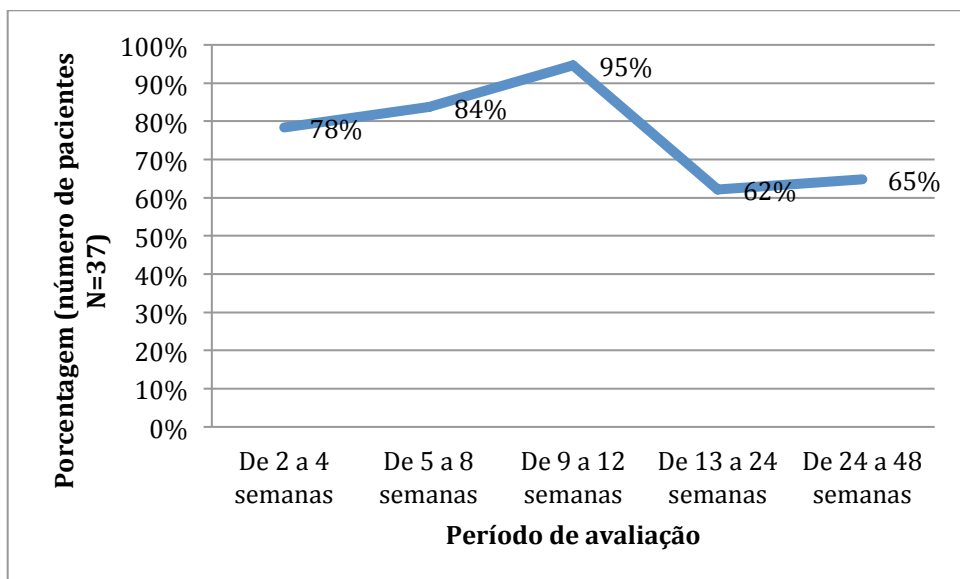


TABELA 3 - Frequências absolutas e relativas das características demográficas entre os grupos com e sem alterações locais no sítio de aplicação do Interferon.

	ALTERAÇÕES LOCAIS				
	SIM		NÃO		p
	N	%	N	%	
<b>Idade (anos)</b>					
20-29	4	10,8	0	0	0,169
30-39	6	16,2	1	7,6	
40-49	9	24,3	1	7,6	
50-59	10	27,0	8	61,5	
60-69	8	21,6	3	23,0	
<b>Sexo</b>					
Masculino	25	67,5	9	69,2	0,600
Feminino	12	32,5	4	30,7	
<b>Escolaridade</b>					
Analfabeto	1	2,7	0	0	0,922
Ensino Fundamental incompleto	10	27,0	3	23,0	
Ensino Fundamental completo	6	16,2	3	23,0	
Ensino Médio incompleto	1	2,7	1	7,6	
Ensino Médio completo	8	21,6	3	23,0	
Ensino Superior incompleto	2	5,4	0	0	
Ensino Superior completo	9	24,3	3	23,0	
<b>Raça</b>					

Amarela	1	2,7	1	7,6	0,742
Branca	12	32,5	5	38,4	
Negra	10	27,0	2	15,3	
Pardo	14	37,8	5	38,4	
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>100</b>	

TABELA 4 - Frequências absolutas e relativas referentes ao genótipo, carga viral, grau de fibrose hepática, entre os grupos com e sem alterações locais no sítio de aplicação do Interferon.

	ALTERAÇÕES LOCAIS				
	SIM		NÃO		<i>p</i>
	N	%	N	%	
<b>Genótipo</b>					
Genótipo 1	29	78,3	9	69,3	0,376
Genótipos 2 e 3	8	21,7	4	30,7	
<b>Carga viral</b>					
Baixa (< 200.000 cópias/ml)	25	67,5	6	46,1	0,150
Alta (> 200.000 cópias/ml)	12	32,5	7	53,9	
<b>Grau de Fibrose</b>					
Fibrose Leve (Metavir 1 e 2)*	18	64,2	8	80	0,309
Fibrose Leve (Metavir 3 e 4)*	10	35,8	2	20	
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>100</b>	

\*Entre os 38 pacientes com estudo histopatológico do graus de fibrose hepática

Relacionando-se a presença de reações locais com a terapia utilizada, não foi observada significância estatística, conforme TABELA 5, :



TABELA 5 - Frequências absolutas e relativas referentes ao tipo de terapia (dupla ou tripla) entre os grupos com e sem alterações locais no sítio de aplicação do Interferon.

	ALTERAÇÕES LOCAIS				
	SIM		NÃO		p
	N	%	N	%	
<b>Terapia</b>					
DUPLA	32	86,5	9	69,3	0,164
TRIPLA	5	13,5	4	30,7	
<b>Total</b>	37	100	13	100	

Durante o tratamento, 36 (72%) pacientes apresentaram queixas dermatológicas sistêmicas (manifestações surgidas após a terapia e não relacionadas ao sítio de aplicação do Interferon), sendo um (2,7%) paciente com púrpura palpável, um (2,7%) com vasculite medicamentosa (ANEXO E caso 11,) sete (19,4%) com exantema medicamentoso (ANEXO E Casos de 12 a 14), destes, cinco tiveram *rash* leve, tratado com corticoides tópicos e dois tiveram *rash* moderado. Uma paciente evoluiu com sangramento hemorroidário. Oito (22%) pacientes cursaram com eflúvio telógeno (ANEXO E caso 15), seis (16,6%) tiveram úlceras aftosas orais (ANEXO E casos 16 e 17), três (8,3%) apresentaram herpes labial recorrente (Anexo E caso 17), e três (8,3%) queilite angular (ANEXO E casos 18 e 19), conforme TABELA 6.

TABELA 6 - Frequências absolutas e relativas referentes às alterações cutâneas entre os 50 pacientes após início do tratamento.

Alterações Sistêmicas	N	%
Prurido	12	17,3
Exantema Medicamentoso	7	10,1
Vasculite Medicamentosa	1	1,4
Púrpura Medicamentosa	1	1,4

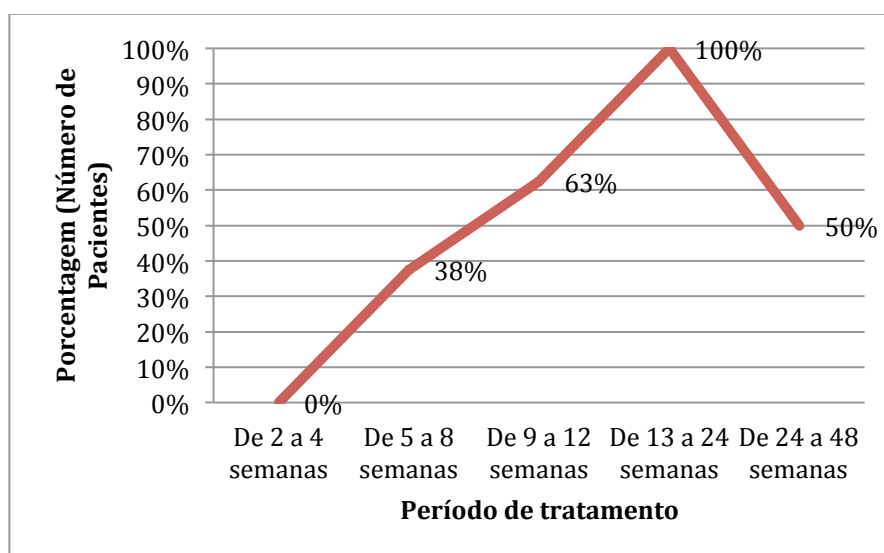
Herpes labial recorrente	3	4,3
Úlceras aftosas orais	6	8,6
Queilite angular	3	4,3
Eflúvio telógeno	8	11,5
Doença hemorroidaria	1	1,4
Total	69	100

Obs. Um paciente apresentava mais de uma alteração sistêmica

Relacionando-se a frequência das alterações sistêmicas com o uso da terapia dupla ou tripla, os pacientes em uso dos IP apresentaram OR de 1.361 (IC: 0.321-5.774) em comparação com OR de 0,94 (IC: 0.719-1.228), sem significância estatística. As reações cutâneas mais exuberantes (púrpura e vasculite medicamentosas e três casos de exantema) foram observadas entre os pacientes em uso da terapia tripla com Telaprevir.

O Eflúvio Telógeno foi observado em 8 pacientes, nenhum deles apresentava esta queixa pré-tratamento. O caso mais precoce foi observado entre a 5<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semana de tratamento, com aumento do número de casos a medida em que se aumentavam as semanas, conforme FIGURA 14.

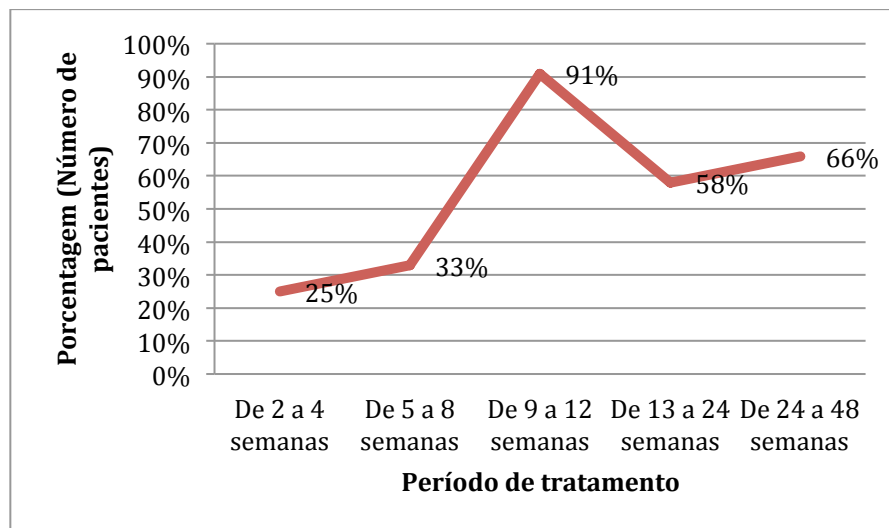
FIGURA 14 - Distribuição da frequência de eflúvio telógeno entre os pacientes com esta queixa por período de seguimento dermatológico.



A percepção do prurido foi modificada durante o tratamento. Dos 30 pacientes que não tinham esta queixa antes de iniciar a terapia, 18 (60%) se mantiveram sem prurido e 12 (40%) passaram a apresentá-lo. Entre os 20 pacientes com prurido pré-tratamento, oito (40%) referiram estar inalterado, 11 (55%) relataram melhora e um (5%) piora após a terapia.

Entre os 12 pacientes que passaram a apresentar o prurido pós tratamento, três o referiram já nas primeiras 4 semanas de tratamento, com aumento progressivo do número de casos novos até a 12<sup>a</sup> semana, conforme FIGURA 15.

FIGURA 15 - Distribuição da frequência de prurido após terapia, entre os pacientes com esta queixa, por período de seguimento dermatológico.



A melhora do prurido entre os pacientes com esta queixa pré tratamento, não se correlacionou com o tipo de tratamento, se terapia dupla ou tripla, genótipo, grau de fibrose e carga viral inicial. O único paciente que referiu melhora completa do prurido durante o tratamento usou a terapia dupla.

Após início da terapia, um paciente com porfiria cutânea tarda apresentou melhora importante das lesões, conforme se evidencia no anexo E caso 20.

## 6 DISCUSSAO

Até o momento, não há registro no estado do Espírito Santo de estudos específicos sobre as lesões de pele encontradas nos pacientes com hepatite C e durante o tratamento com a terapia dupla e tripla.

Algumas críticas ao estudo devem ser feitas antes de se iniciar a discussão. Nenhuma variável avaliada apresentou significância estatística. Isso pode ter ocorrido devido ao pequeno tamanho da amostra, pois o longo tempo de tratamento (48 semanas) necessário à maioria dos casos impossibilitaria reunir maior número de pacientes, pois prolongaria muito o estudo.

A princípio, a intenção era avaliar os pacientes em uso da nova terapia com telaprevir ou boceprevir. No entanto, apesar de ter sido liberada pelo Ministério da Saúde desde 2013, houve atraso na liberação destas medicações. Sendo assim, foi necessária adaptação do estudo para avaliar também os pacientes em uso da terapia dupla isolada.

Os tratamentos existentes para hepatite C no Brasil são longos, com muitos efeitos adversos, que demandam alto comprometimento do paciente e idas semanais ao hospital, tanto para a coleta de exames como para a aplicação do interferon e consultas com hepatologista. Como uma das propostas do estudo foi promover o bem-estar destes pacientes, aqueles com lesões cutâneas e efeitos adversos às medicações foram avaliados com maior frequência do que os pacientes sem estas queixas. No entanto, todos os pacientes tiveram, no mínimo, uma avaliação por período estipulado no estudo.

Não foi possível identificar a positividade para crioglobulinas entre os pacientes do estudo, por falta de kit de avaliação para todos os pacientes.

Em acordo com inquérito epidemiológico realizado no Brasil, em 2010 (CENSO, 2010), a maioria dos pacientes do estudo (34%), teve como provável causa de infecção a história de transfusão de sangue. Felizmente, a identificação do RNA viral desde 1989 (CHOO e col.), e o desenvolvimento do teste anti-VHC, permitiu a triagem sorológica nos bancos de sangue desde 1992 (CHEN e col., 2006), reduzindo o risco de infecção entre os hemotransfundidos. Este dado

corroborou com o tempo estimado de doença neste estudo, uma vez que mais de sessenta por cento dos pacientes tem mais de 20 anos de infecção.

O nível socioeconômico da amostra, estimado pelo grau de escolaridade, mostrou-se bem distribuído. Houve equivalência entre os que tinham ensino fundamental incompleto, os com ensino médio completo e os com ensino superior. A proporção foi semelhante à descrita no BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DE HEPATITES VIRAIS, 2010.

Armstrong e col. (2006) em levantamento nos EUA sobre hepatite C observaram que a falta de acesso à rede de esgoto e, conseqüentemente o nível social mais baixo, foi associada ao maior risco de infecção, no entanto não existe nenhum fator biológico plausível para isso. O mais provável é que esta população esteja sujeita a outros fatores, tais como, uso de drogas e tatuagens (PEREIRA e col., 2013).

O genótipo 1 foi o mais prevalente no estudo, conforme observado em todas as regiões brasileiras, de acordo com dados epidemiológicos descritos por Campiotto e col. (2005).

Existem vários estudos mostrando frequências diferentes de manifestações cutâneas entre os pacientes com hepatite C crônica, variando de 12,5% a 80% (CACOUB e col., 2000; PAOLETTI e col., 2002; SOYLU e col., 2007). Estudo de Cacoub e col. (2000) mostrou que de 321 pacientes, 122 (39%) apresentavam pelo menos uma manifestação extra-hepática e ao menos uma alteração dermatológica foi encontrada em 55 (17%) pacientes. Paoletti e col., (2002) observaram que de 96 participantes do estudo, 12 (12,5%) tinham alterações cutâneas, sendo cinco casos de vasculite leucocitoclástica por crioglobulinemia mista, um caso de prurido, dois casos de líquen plano oral, dois casos de alopecia areata, um de urticária e um de psoríase. Soyly e col. em 2007 observaram que entre 50 pacientes, 80% tinham alterações dermatológicas, sendo que destes, o prurido foi encontrado em 25 pacientes (50%), a xerose em 14 (28%), seguido do eritema palmar e da estomatite oral recorrente, ambas com 8% e com menor frequência, foi encontrada a psoríase, o líquen plano, dermatite seborreica e urticária.

Neste estudo, 35 (70%) dos 50 pacientes tinham alguma alteração dermatológica, sendo a mais frequente o prurido sem lesões cutâneas, observado

em 20 (40%) doentes, seguido de xerose cutânea em 13 (26%), dermatite seborreica em dois (4%), psoríase em três (6%) e porfiria cutânea tarda em dois (4%) pacientes. Nenhum paciente apresentou sinais de vasculite cutânea antes de iniciar o tratamento.

A patogênese dessas doenças permanece desconhecida, mas acredita-se que na maioria dos casos deve-se a estímulos imunológicos provocados pela proliferação de linfócitos monoclonais e policlonais induzidos pelo VHC ou pela invasão direta e replicação do vírus no tecido extra-hepático (BONKOVSKY e col., 2001).

O prurido pode ser o único sintoma de um paciente infectado pelo vírus, usualmente, é crônico e sem lesões primárias, encontrando-se ao exame físico escoriações e cicatrizes. Pode ser leve a grave e incontrolável, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes (DEGA e col., 1998).

Em relação ao prurido no estudo, 40% dos pacientes apresentaram esta queixa pré-tratamento. Tal percentual exhibe grande variação na literatura, porém já foi bem demonstrado que a frequência deste sintoma é maior entre aqueles com o VHC, em comparação com grupos sem a doença (CAUCOUB e col., 2000; PAOLETTI e col., 2002; SOYLU e col., 2007; KAZUYOSHI e col., 2014).

O prurido pode ser sintoma de disfunção tireoidiana. Sabe-se que tanto a hepatite C crônica como o uso do interferon podem alterar a função tireoidiana. No estudo quatro casos tinham hipotireoidismo clínico e prurido, embora sem evidência estatística.

A patogênese do prurido é pouco conhecida. Acredita-se que esteja relacionada à colestase induzida pelo VHC, porém, não foi possível demonstrar uma correlação entre o nível de sais biliares e o grau de prurido (ROSENTHAL e col., 1994; DEGA e col., 1998; PINHEIRO e col., 2013). Este ocorreria devido à interação de substâncias produzidas pelo hepatócito lesado, por exemplo, os ácidos biliares, e as terminações nervosas da pele (PINHEIRO e col., 2013). Nestes estudos não houve correlação do prurido com TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, gama-GT e ferritina, mas a distorção do tecido hepático devido à fibrose avançada poderia estar associada (LEBOVICS e col., 1997).

No estudo não houve correlação com a carga viral elevada e o prurido, porém, quando relacionado prurido com grau de fibrose, os pacientes com Metavir 3 e 4 apresentaram maior frequência deste sintoma (OR: 1.347; IC 0,541- 3,487), sem significância estatística, quando comparado com o grupo de fibrose leve, corroborando o estudo de Lebovics e col., 1997.

Especula-se que o fígado lesado seja capaz de produzir substâncias, que ganhariam a circulação, atravessariam a barreira hematoencefálica e se ligariam aos receptores opióides  $\mu$ , desencadeando analgesia e prurido. Com o aumento do limiar de dor e persistindo o prurido, gera-se círculo vicioso com mais prurido e escoriação (CHIA e col., 1998).

Recentemente Kazuyoshi tentou associar a elevação dos níveis de quimiocina do timo regulada por ativação (CCL17/TARC) com o prurido, pois Riezu-Boj e col. mostraram indução desta quimiocina no fígado de pacientes com hepatite C. As quimiocinas funcionam como potentes mediadores ou reguladores da inflamação, pela capacidade de recrutar e ativar linfócitos, estimulando assim a resposta imune. Esta quimiocina está elevada em pacientes com dermatite atópica. No entanto, não houve correlação com a TARC e o prurido (KAZUYOSHI e col., 2014).

A xerose cutânea foi encontrada em 26% dos pacientes pré-tratamento, sugerindo frequência aumentada entre os pacientes com hepatite C crônica, porém, não há suficiente informação na literatura a respeito da ocorrência da xerose na população geral. Além disso, como a média de idade da população estudada foi mais alta, é possível que tal sinal clínico esteja associado ao envelhecimento. Soyly e col., em 2007 também encontraram 28% (14 pacientes) de xerose entre os pacientes com hepatite C na Turquia.

Entre os pacientes atópicos, a xerose é achado muito comum e expressa a redução do nível de ceramidas da barreira cutânea que esses pacientes apresentam (ADDOR e col., 2010). No entanto, a história prévia de atopia não se correlacionou com a ocorrência da xerose no estudo.

Fatores ambientais, como temperatura e umidade reduzidas, são também capazes de desencadear a xerose, porém, no estado do Espírito Santo o clima é

tropical úmido, com pouca variação térmica entre as estações do ano e por isso, tais fatores não devem influenciar a avaliação da xerose.

Após a primeira avaliação, antes de iniciarem o tratamento, todos os pacientes com ou sem xerose foram orientados a evitar banhos muito quentes e demorados, e estimulados a usar cremes hidratantes, visando reduzir a ocorrência de efeitos adversos futuros, uma vez que a xerose pode predispor ao prurido e outras lesões cutâneas (LI e cols., 2014).

Na população geral, é relatada frequência de dermatite seborreica de cinco a 11% (GUPTA e col., 2004; BUKVIĆ MOKOSE col., 2012), com variações entre estudos. Soylyu e col., 2007, encontraram seis por cento entre os pacientes com hepatite C. Em nosso estudo, a prevalência foi de 10%. Acredita-se que o seu achado seja por coincidência, sem relação direta entre as duas doenças. Seria necessário um grupo controle sem hepatite C crônica para melhor conclusão. Todos os pacientes melhoraram completamente ou parcialmente após instituição de antifúngico e hidrocortisona tópicos, associados ou não a xampus de piritionato de zinco. E não houve mudança após início da terapia tripla.

Três (6%) pacientes apresentaram psoríase na avaliação cutânea, sendo que dois haviam sido tratados com Interferon e ribavirina há cinco e oito anos antes. De acordo com dados colhidos no prontuário destes pacientes, foi diagnosticada psoríase vulgar em placas disseminadas após a vigésima semana de tratamento e não houve remissão após o fim da terapia (ambos não apresentaram resposta virológica sustentada). O terceiro paciente apresentava quadro mais leve com psoríase de couro cabeludo, cotovelos e joelhos com diagnóstico cerca de dez anos após a identificação da infecção pelo VHC.

Todos foram encaminhados ao ambulatório de psoríase e receberam tratamento adequado, mas não houve remissão completa das lesões. Nenhum completou as 48 semanas de tratamento do VHC, por ausência de resposta virológica precoce ou efeitos adversos.

Imafuku e Nakayama em 2013 avaliaram 717 casos de psoríase e encontraram anticorpos anti-HCV em 54 (7,5%), destes, 80% tinham sido infectados com certeza antes do desenvolvimento da psoríase e em 11% a infecção prévia foi provável, sugerindo que a infecção pelo VHC seja um fator de risco para o



desenvolvimento da psoríase. Sabe-se que na hepatite C, a elevação dos níveis do TNF- $\alpha$  está associada à progressão da doença hepática e, possivelmente, à indução da psoríase em predispostos (IMAFUKU e col., 2013). No entanto, existem muitas variações entre os estudos, sendo que em alguns esta associação não foi observada (BURROWS e col., 1995; AHMAD e col., 2005).

A prevalência de psoríase em pacientes com hepatite C que receberam IFN- $\alpha$  permanece desconhecida, pois há dados conflitantes sobre a associação entre a infecção pelo VHC e psoríase independente do uso do IFN- $\alpha$ , como descrito anteriormente.

Não foram observados novos casos de psoríase durante o estudo, tornando mais difícil a associação entre a terapia e a psoríase. Mas um fato que chamou a atenção foi que, não houve alteração da psoríase com a interrupção do uso do IFN, podendo-se especular que o IFN seria um gatilho para o desenvolvimento da psoríase em pacientes predispostos. Inclusive, há observações na literatura que suportam esta associação: 1) o IFN- $\alpha$  é produzido transitoriamente em estágios iniciais da psoríase (NESTLE e col., 2005); 2) os pacientes com psoríase têm níveis elevados de anticorpo anti-IFN no soro, o que pode ser uma tentativa de suprimir o processo inflamatório induzido pelo IFN (BERGMAN e col., 2009); 3) o IFN exógeno estimula células Th1 e Th17 (HEBERT e col., 2012) que estão envolvidas na inflamação observada na psoríase (LOWES e col., 2008).

Afshar e col., 2013, em artigo de revisão de literatura identificaram 32 relatos com 36 pacientes com psoríase em uso do IFN. Destes, 93% tiveram remissão da psoríase após fim da terapia, o que não foi observado em nosso estudo.

A frequência de PCT em pacientes com hepatite C varia de oito a 75% nos estudos. Na verdade a PCT pode ocorrer no contexto de diversas doenças do fígado, principalmente quando há acúmulo de ferro associado. Mas uma prevalência aumentada tem sido vista nos pacientes anti-HVC+, embora a relação causal entre estas doenças ainda não tenha sido demonstrada (GISBERT e col., 2003).

Nosso estudo apresentou dois casos de PCT pré-tratamento, totalizando 4% dos pacientes. De fato, a prevalência da PCT está relacionada à sua endemicidade na população (QUECEDO e col, 1996), sendo mais elevada em regiões da Europa como a França, Espanha, Itália e Polônia (LACOUR e col, 1993; DECASTRO e

col.,1993; DABROWSKA e col., 1998) e nos Estados Unidos (BULAJ e col., 2003). No Brasil ainda não há dados sobre a sua prevalência na população geral, dificultando comparações com o que foi encontrado e a frequência de PCT entre a nossa população.

Como o estado do ES tem imigrantes alemães, pomeranos, é possível que dentre os familiares, haja maior frequência de mutação, predispondo a PCT.

As hipóteses que explicam o papel do VHC na PCT são: 1) diminuição da atividade da Urod secundária à lesão do hepatócito (HERRERO e col., 1993); 2) alteração no sistema oxidase-dependente do citocromo P450 (HERRERO e col., 1993); e 3) aumento da resposta autoimune no fígado (FERRI e col., 1993). Os autoanticorpos ocorreriam devido a mecanismo de imitação molecular e funcionariam como inibidores da atividade catalítica da Urod.

Um paciente com PCT apresentou melhora das lesões cutâneas após a quarta semana de tratamento com a terapia tripla. No seu caso, foi utilizado o Boceprevir, devido a este inibidor de protease apresentar menos reações cutâneas que o Telaprevir. No entanto, na literatura, a melhora das lesões cutâneas após início da terapia é muito variável. Alguns pacientes melhoraram (SHEIKH e col., 1998), outros mantiveram a doença inalterada ou pioraram (FERNÁNDEZ e col., 2003). Acredita-se que o efeito imunomodulatório do IFN possa levar a cura das lesões de pele na PCT(SHEIKH e col., 1998). Mas também há relatos de PCT de novo após início da terapia com interferon (THEVENOT e col., 2005).

No estudo, 74% apresentaram alterações no sítio de injeção do IFN, sendo o mais frequente o eritema macular persistente, seguido do prurido. Tais reações não impediram a continuidade do tratamento, o que está em acordo com a literatura (FRIED, 2002). Dois (4%) pacientes apresentaram placas eritematosas que remeteram após interrupção da medicação. Cinco (10%) tiveram queixa de prurido, mas nestes pacientes foi difícil avaliar presença de eritema devido à cor da pele. Em todos os pacientes as reações locais foram observadas inicialmente entre a segunda e quarta semanas de tratamento.

A aplicação subcutânea do IFNpeg requer cuidados específicos, como conservação adequada, diluição precisa (para o IFNpeg alfa 2b), escolha apropriada dos sítios de aplicação e rotação dos sítios, e técnicas corretas de antisepsia e

aplicação. É possível que todas essas variáveis estivessem envolvidas na ocorrência das reações, mas não foi possível avaliá-las no estudo. Em todos os pacientes do ambulatório de Interferon do HUCAM as injeções são realizadas pela equipe de Hospital Dia, que estão treinados e capacitados para a aplicação com técnica correta. Isto pode minimizar os efeitos da técnica sobre a frequência das reações.

Durante o seguimento, 36 (72%) pacientes apresentaram queixas dermatológicas sistêmicas (não relacionadas ao sítio de aplicação do Interferon). Destes, sete (19,4%) apresentaram exantema medicamentoso máculo papular, sendo que em cinco, as lesões eram restritas ao tronco e membros superiores e melhoraram com corticoides tópicos, sem necessidade de interrupção do tratamento. Em dois casos o exantema acometeu mais de 50% de superfície corpórea e foi necessário o uso de prednisona oral 0,5 a 1 mg/kg por dia, por sete dias, seguido de desmame e uso de corticoides tópicos. Estes pacientes estavam em uso da terapia dupla. Nenhum paciente precisou interromper o tratamento. Em todos os casos o *rash* iniciou entre a segunda e oitava semanas de tratamento.

Um paciente evoluiu com púrpura medicamentosa, após a oitava semana de tratamento e estava em uso da terapia tripla com telaprevir. Um paciente evoluiu com vasculite medicamentosa oito semanas após iniciar a terapia tripla com telaprevir. Fez uso de corticoide oral (1mg/kg/dia) e a terapia foi mantida, com cicatrização das lesões.

Na literatura, Fried e col., 2002, observaram presença de reação medicamentosa em 13% a 21% dos pacientes, sem diferenças significativas entre os que utilizaram IFN alfa 2a convencional e ribavirina, IFNpeg alfa 2a e ribavirina ou IFNpeg alfa 2a e placebo. Manns e col., 2001 observaram o *rash* em 22% a 24% dos casos, sem diferenças entre os grupos que receberam IFNpeg alfa 2b e ribavirina ou IFN alfa 2b convencional e ribavirina.

Wright e col., 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.

Lesões cutâneas inflamatórias foram reportadas também em outros estudos que investigamos efeitos adversos do tratamento da hepatite C. Lesões eritemato-

purpúricas foram descritas por Toyofuku e col., 1994 na monoterapia com o IFN alfa intravenoso para hepatite C. Sookoian e col., 1999 relataram maior incidência de lesões cutâneas em pacientes usando IFN alfa convencional e 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 e col., 2001 descreveram 7,6% de casos de eczema durante o uso desses medicamentos. Dereure e col., 2002 estudaram casos de lesões inflamatórias com distribuição predominante em áreas fotoexpostas. Aspinalle e Pockros em 2004 atribuíram à ribavirina a ocorrência de erupções máculo-papulosas tanto em áreas cobertas como expostas. Berger e col. 2000 descreveram 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, presentes no interferon peguillado foi também relacionada à ocorrência de lesões cutâneas inflamatórias em três casos (JESSNER e col., 2002).

O aparecimento de aftas orais (seis casos) também pode ter sido relacionado ao tratamento, conforme previamente sugerido por outros autores (DALEKOS e col., 1998; NAGAO e col., 1996; SOOKOIAN e col., 1999). Assim como as aftas orais, infecções herpéticas (três casos) podem ter sido induzidas pelo tratamento. O pequeno número de casos, entretanto, limita concluir e validar esta hipótese.

## 7 CONCLUSÃO

Em acordo com a literatura foram encontradas no estudo as seguintes alterações dermatológicas associadas à Hepatite C, prévias ao tratamento: prurido, xerose cutânea, psoríase e porfiria cutânea tarda.

A presença de tais alterações foram correlacionadas com as características epidemiológicas e informações relativas ao vírus VHC, o genótipo, a carga viral e o grau de fibrose hepática e não houve significância estatística em nenhuma das variáveis estudadas.

O prurido sem lesões cutâneas foi a alteração mais encontrada no estudo, resultado semelhante foi encontrado em diversos artigos indexados. Isto justifica a investigação sistemática para hepatite C entre os pacientes com esta queixa no consultório.

Quanto a resposta ao tratamento das lesões cutâneas observadas, apenas um paciente com porfiria cutânea tarda apresentou melhora completa das lesões. Já os pacientes com psoríase, permaneceram com as lesões inalteradas (nenhum completou tratamento devido a ausência de resposta virológica precoce). No que se refere ao prurido, a resposta foi muito variável, sendo necessário o acompanhamento dos pacientes após o tratamento para avaliar se houve manutenção do prurido após interrupção da terapia.

Durante o tratamento foram muito frequentes as alterações locais, no sítio de aplicação do interferon, sendo que as mais encontradas foram o eritema e prurido locais, sem comprometer o tratamento.

As alterações sistêmicas observadas em sua maioria foram bem toleradas, na maioria o *rash* foi leve a moderado, sem necessidade de interrupção do tratamento. Apenas um caso foi grave com vasculite leucocitoclástica, secundária à terapia tripla e mesmo neste caso o tratamento não foi interrompido. Cabe ressaltar que os casos mais exuberantes de reações medicamentosas ocorreram entre os pacientes em uso do telaprevir.

Alterações cutâneas leves, mas que comprometem a qualidade de vida dos pacientes, tais como o eflúvio telógeno, herpes lábia, úlceras orais e queilite angular também foram observadas, sem relação com o uso da terapia tripla ou dupla.

A hepatite C é doença silenciosa, na qual a maioria dos casos evolui para cirrose hepática, com tratamento prolongado e de alto custo, assim, todos os esforços no sentido de identificar a doença no menor tempo possível são válidos. Dessa forma, devem-se intensificar o conhecimento e a investigação sobre as manifestações extra-hepáticas da hepatite C, o que facilitará o seu diagnóstico precoce, evitando-se as complicações. Além disso, devido a alta frequência de manifestações dermatológicas, seria útil o acompanhamento conjunto da equipe de dermatologia nos centros de tratamento de hepatites, visando a detecção de reações cutâneas mais precocemente e o suporte e atenção à qualidade de vida dos doentes.

## 8 REFERÊNCIAS

Addor FAS, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras Dermatol.* 2010;85:184-94.

Afshar M, Martinez AD, Gallo RL, Hata, TR. Induction and exacerbation of psoriasis with Interferon-alpha therapy for hepatitis C: A review and analysis of 36 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 771–8.

Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1992; 327:1490-5.

Ahmad QM, Sameem F, Shah IH. Prevalence of hepatotropic viruses b&c in psoriasis – a study from kashmir. *Indian J Dermatol.* 2005; 50:200–2.

Alla V, Bonkovsky HL. Iron in nonhemochromatotic liver disorders. *Semin Liver Dis.* 2005; 25: 461-72.

Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Fallahi P. Immunopathogenesis of HCV-related endocrine manifestations in chronic hepatitis and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev.* 2008;8:18-23.

Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(9):917-29.

Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology*. 2010;51(4):1176-84.

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:1207–731.

Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L, *et al*. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut*. 1999;44(6):874-80.

Berger L, Descamps V, Marck Y, Dehen L, Grossin M, Crickx B, *et al*. Alpha interferon-induced eczema in atopic patients infected by hepatitis C virus: 4 casereports. *Ann Dermatol Venereol*. 2000;127(1):51-5.

Bergman R, Ramon M, Wildbaum G, Avitan-Hersh E, Mayer E, Shemer A, *et al*. Psoriasis patients generate increased serum levels of autoantibodies to tumor necrosis factor-alpha and interferon-alpha. *J Dermatol Sci*. 2009;56(3):163-7.

Berk DR, Mallory SB, Keeffe EB, Ahmed A. Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 142-51.



Beuthien W, Mellinshoff HU, Kempis J. Vasculitic complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: Case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2005; 24: 507-15.

Bigby M. The relationship between lichen planus and hepatitis C. *Arch Dermatol*. 2009; 145:1048-50.

Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:159–79.

Botarelli P, Brunetto MR, Minutello MA, Calvo P, Unutmaz D, Weiner AJ, *et al*. T-Lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection. *Gastroenterology*.1993;104: 580-87.

Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol*.1991;25(4):593-610.

Brasil, Ministério da Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C E COINFECÇÕES, Suplemento 2, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST,Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico das hepatites virais. Brasília, 2012.

Bukvić Mokos Z, Kralj M, Basta-Juzbašić A, Lakoš Jukić I. Seborrheic dermatitis: an update. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012;20(2):98-104.

Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, *et al.* Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood.* 2000;95:1565-71.

Burrows NP, Norris PG, Alexander G, Wreghitt T. Chronic hepatitis C infection and psoriasis/reply. *Dermatology.* 1995;190:173.

Cacciarelli TV, Martinez OM, Gish RG, Villanueva JC, Krams SM. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa. *Hepatology.* 1996;24:6-9.

Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015; 9343(15)00252-1.

Cacoub P, Maisonobe T, Thibault V, Gatel A, Servan J, Musset L, *et al.* Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol.* 2001; 28: 109-18.

Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, *etal.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2204-12.

Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, *et al.* Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* 2000;79:47–56.

Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ.D, Spinelli V, *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(1):41-9.

Campollo RO. Hepatitis C virus infection and alcohol. *Rev Gastroenterol Mex.* 2002;67 Suppl 2:S80-3.

Caramez C, Di Giacomó CG, Schmidt LF, Santos LKVM, Lupi O. Dermatological alterations in the hepatitis C. *Rev Bras Clin Med.* 2010; 8:53-8.

Carrier P, Jaccard A, Jacques J, Tabouret T, Debette-Gratien M, Abraham J, *et al.* HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas and new direct antiviral agents. *Liver Int.* 2015 doi: 10.1111/liv.12897.

Cerny A, Chisari FV. Hepatitis C and autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2000;31(3):811-2.

Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology.* 1999;30:595-601.

Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci.* 2006; 3(2):47–52.

Chia SC, Bergasa NV, Kleiner DE, Goodman Z, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, *et al.* Pruritus as a presenting symptom of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 1998; 43:2177–83.

Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest.* 1997;100(12):9-24.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989; 244(4902):359-62.

Chuang TY, Brashear R, Lewis C. Porphyrin cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999; 41: 31–6.

Cribier B, Santinelli F, Schmitt C, Stoll-Keller F, Grosshans E. Should patients with pruritus be tested for hepatitis C virus infection? A casecontrolled study. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 1249-50.

Dabrowska E, Jablonska-Kaszewska I, Falkiewicz B. High prevalence of hepatitis C virus infection inpatients with porphyria cutanea tarda in Poland. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23:95-6.

Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervou EK, Hatzis J, Tsianos EV. A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(11):933-9.

Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, *et al*. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998; 339:1493-9.

De Sousa Pinto J, Sacramento Marques M, Estanislau Correia T. Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2003; 17: 193-5.

DeCastro M, Sánchez J, Herrera JF, Cháves A, Durán R, Garcia-Buey L, *et al*. Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology*. 1993;17:551-7.

Dega H, Frances C, Dupin N, Lebre C, Simantov A, Callot C, *et al*. Pruritus and hepatitis C virus. The MULTIVIRC Unit. *Ann Dermatol Venereol*. 1998;125:9-12.

Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D, Blanc F, Guilhou JJ. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients. *Br J Dermatol*. 2002;147(6):1142-6.

Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Cacoub P, Musset L, Cresta P *et al.* Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol.* 1995; 131:1124-7.

Dustin LB, Rice CM. Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25:71-99.

EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J of Hepatol.* 1999; 30 (5): 956-61.

El-Zayadi AR. Heavy smoking and liver. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(38):6098-101.

Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol.* 1996; 24: 38-47.

Fernández I, Castellano G, de Salamanca RE, Colina F, Gómez de la Cámara A, Morán MJ, *et al.* Porphyria cutanea tarda as a predictor of poor response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38:314-19.

Ferri C, Baicchi U, LaCivita L, Greco F, Longombardo G, Mazzoni A, *et al.* Hepatitis C virus-related autoimmunity in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Clin Invest.* 1993; 23:851-5.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J Med.* 2002;347:975-82.

Gerlach JT *et al.* Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4<sup>+</sup> T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology.* 1999;117:933-41.

Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares J, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2003;39(4):620–7.

Gowans EJ. Distribution of markers of hepatitis C virus infection throughout the body. *Semin Liver Dis.* 2000;20:85-102.

Gupta AK<sup>1</sup>, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(1):13-26.

Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, *et al.* Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet.* 1992; 339:321-3.

Hashimoto N, Tanemura A, Yamada M, Itoi S, Katayama I. Hepatitis C-related mixed type vitiligo in a patient with Ivemark syndrome. *J Dermatol.* 2014;41(2):185-6.

Hébert HL, Ali FR, Bowes J, Griffiths CE, Barton A, Warren RB. Genetic susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: implications for therapy. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):474-82.

Herrero C, Vicente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barrera JM, Vidal J, *et al.* Is hepatitis C infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet.* 1993;341:788-9.

Hézode C, Fontaine H, Dorival C, *et al.* Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme . *J Hepatol.* 2013; 59: 434-4.

Hildebrand A, Kolde G, Luger TA, Schwarz T. Successful treatment of generalized lichen planus with recombinant interferon alfa-2b. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33: 880-3.

Hoofnagle JH, Seef LD. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Eng J Med.* 2006;355:2444-51.

Imafuku S, Nakayama J. Profile of patients with psoriasis associated with hepatitis C virus infection. *J Dermatol.* 2013; 40(6):428-33.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16



Jessner W. Severe skin reactions during therapy for chronic hepatitis C associated with delayed hypersensitivity to pegylated interferons. *Hepatology*. 2002;36:361.

Kanto T, Hayashi N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Intern Med*. 2006;45(4):183-91.

Kar P. Risk factors for hepatocellular carcinoma in India. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 3):S34-42.

Kartal ED, Colak H, Ozgunes I, Usluer G. Exacerbation of psoriasis due to peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment of chronic active hepatitis C. *Chemotherapy*. 2005; 51:16-9..

Kaya S, Arslan E, Baysal B, Baykara SN, Uzun OC, Kaya S. Lichen Planus Induced by Pegylated Interferon Alfa-2a Therapy in a Patient Monitored for Delta Hepatitis. *Case Reports in Infectious Diseases*. 2015; ID 389131.

Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver. *Immunol Rev*. 2000;174:21-34.

Koziel MJ, Dudley D, Wong JT, Dienstag J, Houghton M, Ralston R, *et al*. Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis. *J Immunol*. 1992;149(10):3339-44.

Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J. of Hepatol.* 2012; 56:78–84.

La Civita L, Zignego AL, Bernacchi E, Monti M, Fabbri P, Ferri C. Hepatitis C virus infection and cutaneous vasculitis in mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc.* 1996; 71: 109-10.

Lacour JPH, Bodokh I, Castanet J, Bekri S, Ortonne JP. Porphyrria cutanea tarda and antibodies to hepatitis C virus. *Br J Dermatol.* 1993;128:121-3.

Lebovics E, Seif F, Kim D, Elhosseiny A, Dworkin BM, Casellas A, *et al.* Pruritus in chronic hepatitis C: association with high serum bile acids, advanced pathology, and bile duct abnormalities. *Dig Dis Sci.* 1997;42(5):1094-9.

Li Z, Zhang Y, An J, Feng Y, Deng H, Xiao S, *et al.* Predictive factors for adverse dermatological events during pegylated/interferon alpha and ribavirin treatment for hepatitis C. *J Clin Virol.* 2014; 60(3):190-5.

Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature.* 2005;436(18):933-8.

Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, *et al.* A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatol.* 2001;34:395-403.

Lloyd AR, Jagger E, Post JJ, Crooks LA, Rawlinson WD, Hahn YS, *et al.* Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. *Immunol Cell Biol.* 2007;85(1):24-32.

Lodi G, Giuliani M, Majorana A, Sardella A, Bez C, Demarosi F *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *British Journal of Dermatology.* 2004; 151: 1172-81.

Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, *et al.* Psoriasis Vulgaris Lesions Contain Discrete Populations of Th1 and Th17 T Cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1207–11.

MacDonald AJ, Duffy M, Brady MT, McKiernan S, Hall W, Hegarty J, *et al.* CD4 T helper type 1 and regulatory T cells induced against the same epitopes on the core protein in hepatitis C virus-infected persons. *J Infect Dis.* 2002;185:720-7

Manjón-Haces JA, Vázquez-López F, Gómez-Díez S, Hidalgo-García A, Pérez-Alvarez R, Soler-Sánchez T, *et al.* Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(3):223.

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, *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.* 2001;358:958-65.

Marrack P, Kappler J, Mitchell T. Type I interferons keep activated T cells alive. *J Exp Med.* 1999; 189: 521-30.

Mouelhi L1, Debbeche R, Sfar I, Salem M, Bouzaidi S, Trabelsi S, *et al.* Auto-immune serological disorders in chronic viral C hepatitis: prevalence and clinical significance. *Tunis Med.* 2008;86(9):777-81.

Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med.* 2005; 15: 237-41.

Nagao Y, Sata M, Ide T, Suzuki H, Tanikawa K, Itoh K, *et al.* Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest.* 1996;26(12):1171.

Napoli J, Bishop GA, McGuinness PH, Painter DM, McCaughan GW. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology.* 1996;24:759-65.

National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002. *Hepatology.* 2002; 36 (5 Supl 1):3-20.

Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, *et al.* Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 2005; 202(1):135-43

Nouri K, Busso M, Machler BC. Vitiligo associated with alpha-interferon in a patient with chronic active hepatitis C. *Cutis.* 1997; 60:289-90.

Oiso N, Sato M, Kawada A. Vitiligo after combination therapy of pegylated interferon- $\alpha$ -2a, ribavirin and vitamin D in a patient with chronic hepatitis C. *J Dermatol.* 2013;40(9):772-3.

Paoletti V, Mammarella A, Basili S, Paradiso M, Di Franco M, De Matteis A, *et al.* Prevalence and clinical features of skin diseases in chronic HCV infection. A prospective study in 96 patients. *Panminerva Med.* 2002; 44:349–52.

Paroli M, Iannucci G, Accapezzato D. Hepatitis C virus infection and autoimmune diseases *Int J Gen Med.* 2012; 5: 903–7.

Parsons ME, Russo GG, Millikan LE. Dermatologic disorders associated with viral hepatitis infections. *Int J Dermatol.* 1996;35:77–81.

Pavio N, Lai MM. The hepatitis C virus persistence: how to evade the immune system? *J Biosci.* 2003; 28: 287-304.

Pawlotsky JM. Pathophysiology of hepatitis C infection and related liver disease. *Trends Microbiol.* 2004;12(2):96-102.

Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, *et al.* Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:60.

Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, *et al.* Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001;34:121-25.

Pinheiro NC, Marinho RT, Ramalho F, Velosa J. Refractory pruritus in primary biliary cirrhosis. *BMJ Case Rep.* 2013; doi:10.1136/bcr-2013-200634

Polyak SJ. Hepatitis C virus-cell interactions and their role in pathogenesis. *Clin Liver Dis.* 2003;7:67-88.

Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1195-206.

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;394:825-32.

Quecedo L, Costa J, de Salamanca RE. The role of the hepatitis C virus in the liver disease of porphyria cutanea tarda. *Med Clin*. 1996;106:321-4.

Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussirot E *et al*. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine*. 2005; 84: 81-9.

Ramos-Casals M, Mañá J, Nardi N, Brito-Zerón P, Xaubet A, Sánchez-Tapias JM *et al*. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine*. 2005;84: 69-80.

Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, Jara LJ, Rosas J, Calvo-Alen J, *et al*. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol*. 2009; 36: 1442-48.

Reddy KR, Hoofnagle JH, Tong MJ, Lee WM, Pockros P, Heathcote EJ, *et al*. Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology*. 1999;30:787-93.

Rehermann B, Chisari FV. Cell mediated immune response to the hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2000; 242:299-325.

Riezu-Boj JI, Larrea E, Aldabe R, Guembe L, Casares N, Galeano E, *et al.* Hepatitis C virus induces the expression of CCL17 and CCL22 chemokines that attract regulatory T cells to the site of infection. *J Hepatol.* 2011;54:422-31.

Rosenthal E, Diamond E, Benderly A, Etzioni A. Cholestatic pruritus: effect of phototherapy on pruritus and excretion of bile acids in urine. *Acta Paediatr.* 1994;83:888-91.

Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbil Rev.* 2001;14(4):778-809.

Sanchez APG. Imunopatogênese da psoríase. *An Bras Dermatol.* 2010;85:747-9.

Sarmiento E, Castro R, Valente C, Ramos JP, Almeida JR, Marinho RT, *et al.* Hepatitis C in drug addicts: access and treatment compliance. *Acta Med Port.* 2011;24 Suppl 2:483-92.

Sharifi A, Fakharzadeh E, Zamini H, Haj-Sheykholeslami A, Jabbari H. Exacerbation of Skin Lesions in a 50 year old Man with Psoriasis during Treatment by Pegylated Interferon. *Middle East Journal of Digestive Diseases.* 2012;4(1):48-50.

Sheikh MY, Wright RA, Burruss JB. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 1998;43:529-33.

Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, *et al.* Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1014-24.



Sims OT, Womack BG. Hepatitis C and HIV Coinfection for Social Workers in Public Health, Medical and Substance Use Treatment Settings. *Soc Work Public Health*. 2015; 26:1-11.

Simsek H, Savas C, Akkiz H, Telatar H. Interferon-induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection. *Dermatology*. 1996;193: 65-6.

Sookoian S, Neglia V, Castaño G, Frider B, Kien M, Chouela E. High Prevalence of Cutaneous Reactions to Interferon Alfa Plus Ribavirin Combination Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C Virus. *Arch Dermatol*. 1999;135(8):1000-1.

Soylu S1, Gül U, Kiliç A. Cutaneous manifestations in patients positive for anti-hepatitis C virus antibodies. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(1):49-53.

Steiner D, Bedin V, Moraes MB, Villas RT, Steiner T. Vitiligo. *An. Bras. Dermatol*. [Internet]. 2004; 79( 3 ): 335-51.

Suzuki K, Tamano M, Katayama Y, Kuniyoshi T, Kagawa K, Takada H *et al*. Study of pruritus in chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(47):1787-82.

Tan S-L, Katze MG. How hepatitis C virus counteracts the interferon response: the jury is still out on NS5A. *Virology*. 2001; 284:1-12.

Taylor C, Burns DA, Wiselka, MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad. Med. J.* 2000; 76; 365-7.

Taylor DR, Shi ST, Lai MM. Hepatitis C virus and interferon resistance. *Microbes and Infection.* 2000;2:1743-56.

Tellinghuissen TL, Evans MJ, vonHahn T, You S, Rice CM. Studying hepatitis C virus: making the best of a bad virus. *J Virol.* 2007;81(17):8853-67.

Thevenot T, Bachmeyer C, Hammi R, Dumouchel P, Ducamp-Posaki, Cadranet JF. Occurrence of porphyria cutanea tarda during peginterferon/ ribavirin therapy for chronic viral hepatitis C. *J Hepatol.* 2005; 42: 607-8.

Thimme R, Lohmann V, Weber F. A target on the move: innate and adaptive immune escape strategies of hepatitis C virus. *Antiviral Res.* 2006;69(3):129-41.

Thursz MR, Thomas HC. Host factors in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis.* 1997;17:345-50.

Toyofuku K, Imayama S, Yasumoto S-i, Kiryu H, Hori Y. Clinical and Immunohistochemical Studies of Skin Eruptions: Relationship to Administration of Interferon- $\alpha$ . *The Journal of Dermatology.* 1994; 21:732-7.

Trien R, Cooper CJ, Paez D, Colon E, Ajmal S, Salameh H. Interferon-alpha-induced sarcoidosis in a patient being treated for hepatitis C. *Am J Case Rep.* 2014; 15:235-8.

Tsuboi H, Yonemoto K, Katsuoka K. Vitiligo with inflammatory raised borders with hepatitis C virus infection. *J Dermatol.* 2006; 33: 577-8.

Ujile H, Shimizu T, Shimizu H. Generalized pustular psoriasis and Hepatitis C virus infection. *Acta Virol.* 2004; 48: 63-4.

Vieira FMJ, Martins JEC. Porfíria cutânea tardia. *An. Bras. Dermatol.* [online]. 2006; 81: n.6.

Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Psoriasis and hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol.* 1995; 75: 482-3.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.

## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

**Instituição:** Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Espírito Santo.

**Título do projeto:** MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA HEPATITE C E DURANTE O TRATAMENTO DA DOENÇA

**PESQUISADOR PRINCIPAL:** Dr<sup>a</sup>. Rafaela Lorenzon de Aragão

**DIREITOS:** Este termo de consentimento informará sobre o estudo o qual você está sendo convidado a participar. É importante que você saiba que sua participação é inteiramente voluntária. Você pode decidir não participar deste estudo, sem que nenhum prejuízo decorra desta decisão. As informações obtidas a partir deste estudo serão publicadas, porém a sua identidade será mantida em sigilo.

**JUSTIFICATIVAS:** Os conhecimentos originados do estudo podem trazer aplicações diretas no reconhecimento precoce dos pacientes infectados pelo HCV, já que a associação com doenças cutâneas pode ser a única manifestação inicial do vírus. O estudo permitirá realizar o diagnóstico precoce e o tratamento dos efeitos colaterais dermatológicos provocados pelo uso do Interferon e Ribavirina, que poderiam prejudicar a adesão terapêutica do paciente.

**OBJETIVOS:** Descrever as alterações dermatológicas nos pacientes com HCV antes e após o início do tratamento com Interferon convencional ou peguilado associado à ribavirina com ou sem inibidores de proteases.

**PROCEDIMENTOS:** Preenchimento de questionário formulado especialmente para essa pesquisa; Exame dermatológico completo; Tratamento das doenças dermatológicas encontradas no paciente; Realização de biópsia de pele, com estudo histopatológico, se houver necessidade, para elucidação diagnóstica.

**DESCONFORTO E/OU RISCOS ESPERADOS:** O estudo não traz prejuízos aos envolvidos, ao contrário, trará como benefício o diagnóstico precoce e tratamento das lesões cutâneas. É possível que alguns dos pacientes sejam submetidos à biópsia de pele, quando houver necessidade, para concluir o diagnóstico da lesão cutânea.

**BENEFÍCIOS:** Avaliação das lesões dermatológicas implicadas na hepatite C e durante o seu tratamento com Interferon e Ribavirina, o que permitirá realizar o diagnóstico precoce e o tratamento dos efeitos colaterais dermatológicos que poderiam prejudicar a adesão terapêutica do paciente.

**INFORMAÇÕES ADICIONAIS:** Os pacientes ou responsáveis têm a garantia de que qualquer dúvida relacionada à pesquisa será prontamente esclarecida. O pesquisador está vinculado ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, situado à Avenida Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES CEP: 29040-091, onde também os pacientes poderão obter informações ou pelo telefone: (27) 3335-7324

**RETIRADA DO CONSENTIMENTO:** Uma vez aceito para participação no estudo, o paciente poderá não mais participar a qualquer momento, por vontade própria, bastando comunicar aos pesquisadores responsáveis, sem penalização alguma ou prejuízo ao seu cuidado ou atendimento de rotina.

#### CONSENTIMENTO:

Eu, \_\_\_\_\_, certifico que conhecendo as informações sobre a pesquisa, estou de acordo e autorizo a minha participação bem como a utilização destes dados e matérias coletados em publicações científicas da área de Saúde.

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

Assinatura: \_\_\_\_\_

Pesquisador ou Médico

Assistente: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B

### FICHA PADRÃO

DATA:

Nome:

Registro HUCAM:

Sexo: M \_\_\_ F \_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Idade:

Naturalidade:

Profissão:

Município:

Raça:

### DADOS SOBRE A INFECÇÃO PELO HCV:

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

Forma de contágio:

Tratamentos realizados para hepatite C: \_\_\_\_\_ período: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ a  
\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Genótipo: \_\_\_\_\_

PCR: \_\_\_\_\_

LOG: \_\_\_\_\_

data: \_\_\_\_\_

Classificação de Metavir: A \_\_\_ F \_\_\_

Bilirrubinas:

AVALIAÇÃO PRÉ TRATAMENTO: DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Alteração dermatológica	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES
Crioglobulinemia mista			
Dermatite seborreica			
Eflúvio telógeno			
Ictiose			
Líquen Plano cutâneo			
Líquen Plano oral			
Porfíria cutânea tarda			
Prurido (sem lesões cutâneas)			
Prurigo			
Psoríase			
Vasculite leucocitoclástica			
Vitiligo			
Xerose cutânea			
Xerostomia			
Outros			

Revisão de sistemas/ História pregressa:

Uso atual de medicamentos:

Tabagismo:

Etilismo:

História pessoal de atopia: SIM \_\_\_ NÃO \_\_\_ Alergia a medicamentos: SIM \_\_\_ NÃO \_\_\_  
Quais?

EXAMES COMPLEMENTARES:

Biópsia de pele:

Outros exames:

CONDUTA (referente ao quadro dermatológico):

CONTROLE - esquema duplo ( ) triplo ( )  
 Sítio de aplicação do Peg-IFN:

ALTERAÇÕES/DATA						
Equimose						
Eritema						
Placa eritematosa						
Prurido						
Outros						

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

ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS / DATA						
Eflúvio telógeno						
Prurido (sem lesões cutâneas)						
Xerose cutânea						
Xerostomia						
Hiperpigmentação						
Fotossensibilidade						
Outros						

Exames complementares:

Medicamentos em uso:

Conduta:

Observações:

## ANEXO A

### CARTA DE AUTORIZAÇÃO DO SERVIÇO DE HEPATOLOGIA PARA ARROLAMENTO DE PACIENTES



**Universidade Federal do Espírito Santo  
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes**

A(o)  
Diretor(a) do  
**Departamento de Ensino e Pesquisa do  
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes – UFES  
Profª Aparecida Das Graças Carvalho Gomes**

#### Autorização para Pesquisa

Venho por meio desta, emitir permissão e apoio por parte desta chefia, na execução do projeto intitulado:

**Título do Projeto:** Manifestações Cutâneas da Hepatite C e durante o tratamento da Doença

**Responsável pelo Projeto:** Rafaela Lourenço de Aragão

**Setor(es) de execução:** Ambulatório de hepatologia  
Ambulatório de dermatologia

Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes – UFES

**Orientador(a) do Projeto:** Lucia Martins Diniz

**Departamento:** Clínica Médica

**Centro:** Centro de Ciências da Saúde

**Divisão:** \_\_\_\_\_

**Serviço ou Setor:** Gastroenterologia - Hepatologia

Vitória(ES), 17 de abril de 2013

\_\_\_\_\_  
Chefe da Divisão de  
HUCAM-UFES

*Luiz Sérgio Ferreira*

\_\_\_\_\_  
Chefe do Serviço de  
HUCAM-UFES

Luiz Sérgio Ferreira  
Gastroenterologia  
Endoscopia Digestiva  
CRM ES 5372

*Patrícia Lacey Gonçalves*

Patrícia Lacey Gonçalves  
Gastroenterologia  
Hepatologia  
CRM ES 5372

## ANEXO B

### PARECER DA APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CEP/CCS

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CASSIANO ANTÔNIO DE  
MORAES



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA HEPATITE C E DURANTE O TRATAMENTO DA DOENÇA

**Pesquisador:** RAFAELA LORENZON DE ARAGAO

**Área Temática:** Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

**Versão:** 2

**CAAE:** 14466313.0.0000.5071

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 323.117

**Data da Relatoria:** 26/06/2013

##### Apresentação do Projeto:

O projeto tem como tema a identificação de reações cutâneas apresentadas pelos pacientes infectados pelo HCV antes e durante o tratamento com o interferon convencional ou peguilado e a rivabirina (medicamentos rotineiramente utilizados no tratamento da hepatite pelo vírus C).

##### Objetivo da Pesquisa:

Descrever as manifestações dermatológicas observadas em pacientes com hepatite C previamente e durante o tratamento com o interferon e a ribavirina, procurando estabelecer possível relação de causa entre o uso dessas drogas e o aparecimento dessas alterações.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos. Os benefícios estão relacionados ao diagnóstico precoce de lesões de pele associadas ao tratamento da hepatite C.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa que visa conhecer a frequência, as características e a evolução das principais alterações cutâneas associadas ao HCV e ao seu tratamento podendo contribuir para o melhor

**Endereço:** Avenida Marechal Campos, 1355  
**Bairro:** Santos Dumont **CEP:** 29.040-001  
**UF:** ES **Município:**  
**Telefone:** (273)335-7130 **Fax:** (273)335-7130 **E-mail:** cephucam@gmail.com



## CONTINUAÇÃO DO PARECER DA APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CEP/CCS

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CASSIANO ANTÔNIO DE  
MORAES



Continuação do Parecer: 323.117

reconhecimento destas alterações e, portanto, permitir diagnóstico precoce das lesões de pele, melhoria da qualidade de vida dos pacientes infectados pelo vírus C e possivelmente o aumento da adesão ao tratamento.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória estão satisfatórios.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Lista de pendências resolvidas: Foram anexadas a folha de rosto de Autorização de a Instituição proponente e declaração de autorização do Serviço de Gastroenterologia do HUCAM.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado acompanha o parecer do relator e aprova o projeto

02 de Julho de 2013

---

**Assinador por:**  
**Fausto Edmundo Lima Pereira**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida Marechal Campos, 1355  
**Bairro:** Santos Dumont **CEP:** 29.040-001  
**UF:** ES **Município:**  
**Telefone:** (273)335 -7130 **Fax:** (273)335 -7130 **E-mail:** cepucam@gmail.com

## ANEXO C

### CARTA EMENDA PARA MODIFICAÇÃO DE TÍTULO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Prezados,

solicito autorização para mudança dos critérios de inclusão e alteração do título do projeto de pesquisa “Manifestações cutâneas da Hepatite C e durante o tratamento da doença”.

O título deverá ser alterado para Hepatite C crônica e manifestações cutâneas: experiência no acompanhamento conjunto (dermatologia/hepatologia) dos pacientes em tratamento para hepatite C.

Em virtude da liberação pelo Ministério da Saúde dos novos medicamentos telaprevir e boceprevir (inibidores de proteases) no tratamento da hepatite C, a equipe de Hepatologia do HUCAM passou a fazer uso desta nova terapia durante o período em que o estudo foi feito. Tais medicamentos são utilizados em associação com o Interferon e a Ribavirina, sendo chamada de terapia tripla.

No projeto original estavam incluídos apenas os pacientes em uso de Interferon e Ribavirina (terapia dupla), excluindo, portanto, aqueles em uso da terapia tripla (inexistente no Brasil até o momento que enviei o projeto). Porém, durante o curso da pesquisa, vários pacientes iniciaram o tratamento com a nova terapia, reduzindo assim, o número de indivíduos em uso do esquema duplo.

Gostaria de ressaltar que não há prejuízo quanto ao desenvolvimento da pesquisa, uma vez que trata-se de estudo observacional, cujo objetivo é descrever as alterações dermatológicas encontradas antes e durante o tratamento dos pacientes com

## CONTINUAÇÃO DA CARTA EMENDA PARA MODIFICAÇÃO DE TÍTULO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

hepatite C, permitindo inclusive uma comparação com aqueles em uso do Interferon e Ribavirina e aqueles em uso do esquema triplo.

A mudança dos critérios de inclusão faz-se necessária também por tornar a tese mais atual, uma vez que a associação aos inibidores de protease foi liberada em portaria pelo Ministério da Saúde em 2013 e existe pouca experiência relatada no Brasil com tais drogas (apenas oito resultados encontrados no PubMed com a busca por “telaprevir” e “Brazil” e, três com “boceprevir” e “Brazil”, sendo que nenhum deles descrevem alterações dermatológicas). Inclusive, os ensaios clínicos envolvendo o Telaprevir mostraram alta frequência de efeitos adversos cutâneos (51%) (Cacoub e col., 2012).

Assim, por se tratar de um tratamento novo no país, a incorporação desses pacientes em uso da terapia tripla facilitará em muito a publicação dos resultados em revistas indexadas.

## ANEXO D

### AUTORIZAÇÃO PARA MODIFICAÇÃO DE TÍTULO E DE CRITÉIOS DE INCLUSÃO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CASSIANO ANTÔNIO DE  
MORAES



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Hepatite C crônica e manifestações cutâneas: experiência no acompanhamento conjunto (dermatologia/hepatologia) dos pacientes em tratamento para a hepatite C

**Pesquisador:** RAFAELA LORENZON DE ARAGAO

**Área Temática:** Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

**Versão:** 3

**CAAE:** 14466313.0.0000.5071

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.123.699

**Data da Relatoria:** 24/06/2015

##### Apresentação do Projeto:

Projeto já tem previa aprovação deste comitê. Parecer substanciado número 323117 de 02/07/2013. A pesquisadora solicita modificação dos critérios de inclusão, pois houve modificação dos fármacos preconizados para tratamento da hepatite C desde a confecção do projeto original

##### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Descrever as manifestações dermatológicas observadas em pacientes com hepatite C previamente e durante o tratamento com o interferon e a ribavirina, associados ou não aos inibidores de proteases, procurando estabelecer possível relação de causa entre o uso dessas drogas e o aparecimento dessas alterações.

Objetivo Secundário:

Avaliar se existe melhora ou agravamento das doenças cutâneas associadas à hepatite C quando o paciente é submetido à terapia com interferon e ribavirina, associados ou não aos inibidores de proteases.

**Endereço:** Avenida Marechal Campos, 1355

**Bairro:** Santos Dumont

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**CEP:** 29.043-900

**Telefone:** (27)3335-7326

**E-mail:** cephucam@gmail.com

## CONTINUAÇÃO DO PARECER PARA MODIFICAÇÃO DE TÍTULO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CASSIANO ANTÔNIO DE  
MORAES



Continuação do Parecer: 1.123.699

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os conhecimentos originados do estudo podem trazer aplicações diretas no reconhecimento precoce dos pacientes infectados pelo HCV, já que a associação com doenças cutâneas pode ser a única manifestação inicial do vírus. O estudo permitirá realizar o diagnóstico precoce e o tratamento dos efeitos colaterais dermatológicos provocados pelo uso do IFN e RBV, que poderiam prejudicar a adesão terapêutica do paciente

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Sem comentários

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos de apresentação obrigatória adequados.

**Recomendações:**

Recomendamos aprovar a solicitação da pesquisadora pois não há infração ética.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

VITORIA, 25 de Junho de 2015

---

**Assinado por:**  
**Claudio Piras**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida Marechal Campos, 1355

**Bairro:** Santos Dumont

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**CEP:** 29.043-900

**Telefone:** (27)3335-7326

**E-mail:** cephucam@gmail.com

## ANEXO E

### REGISTROS FOTOGRÁFICOS DOS PACIENTES EM ESTUDO

Caso nº1 – Pápulas eritemato-escamosas disseminadas em paciente com diagnóstico de psoríase.



Caso nº2 – Placas eritemato-escamosas no dorso de paciente com diagnóstico de psoríase.



Caso 3º: Bolhas rotas e exulceração no antebraço de paciente com porfiria cutânea tarda.



Caso nº4: Bolhas rotas e exulceração, hiperpigmentação e hipertricose na face de paciente com porfiria cutânea tarda.





Caso nº5: Eritema e descamação retro-auricular em paciente com dermatite seborreica pré-tratamento.



Caso nº6: Eritema na face posterior do braço direito, em sítio de aplicação do Interferon.



Caso nº7: Eritema e descamação na face posterior do braço direito, em sítio de aplicação do Interferon.



Caso nº8: Hiperpigmentação na face posterior do braço direito, em sítio de aplicação do Interferon.



Caso nº9: Placa eritematosa na face posterior do braço direito, em sítio de aplicação do Interferon.



Caso nº10: Equimose em abdome inferior, sítio de aplicação do IFN.



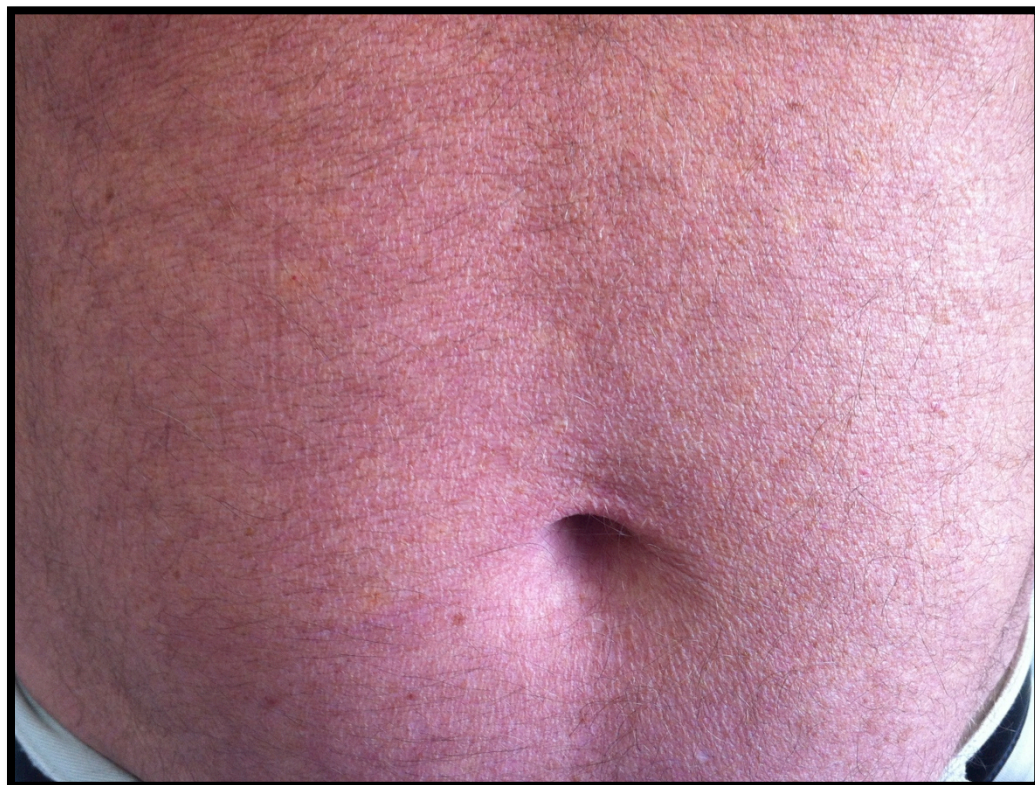
Caso nº11: Pápulas purpúricas disseminadas em paciente com diagnóstico histopatológico de vasculite medicamentosa, em paciente em uso da terapia tripla com telaprevir.



Caso nº12: Pápulas eritematosas, pruriginosas nos braços e mãos de paciente em uso da terapia dupla.



Caso nº13: Exantema máculo papular moderado em paciente em uso da terapia tripla com telaprevir.



Caso nº14: Exantema máculo-papular moderado em paciente em uso da terapia tripla com telaprevir.



Caso nº15: Eflúvio telógeno em paciente em uso da terapia dupla observado na 11<sup>a</sup> semana de tratamento.



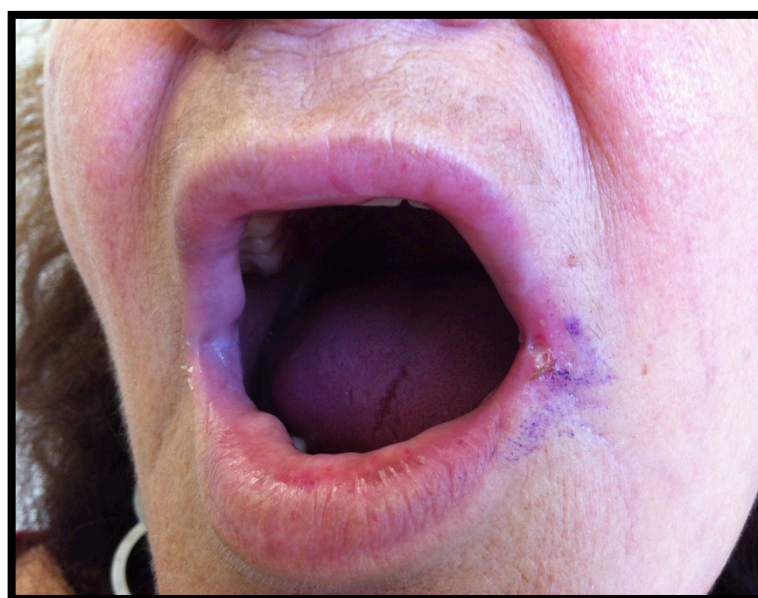
Caso nº16: Úlceras aftosas orais, pós-tratamento, em paciente em uso da terapia dupla.



Caso nº 17: Úlceras aftosas orais e herpes labial, pós-tratamento.

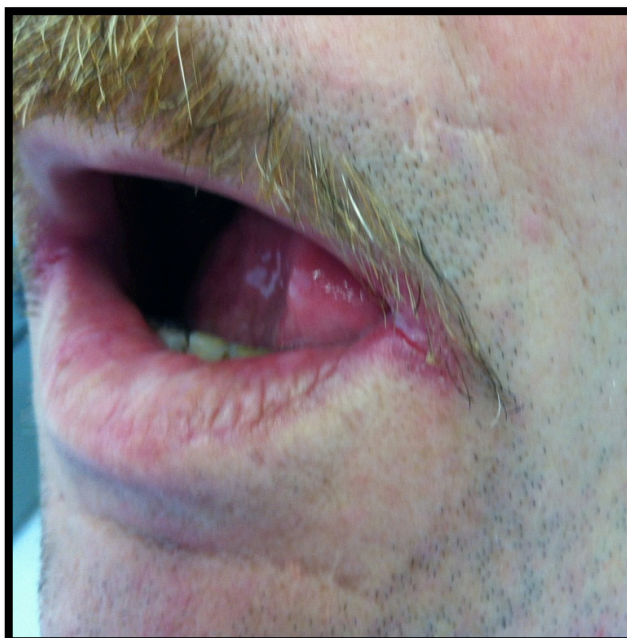


Caso nº18: Queilite angular em paciente em uso da terapia dupla.





Caso nº19: Queilite angular em paciente em uso da terapia dupla.



Caso nº20: Comparação do exame físico de paciente com PCT pré e pós tratamento com terapia tripla com boceprevir. (Foto pós terapia feita na 14ª semana de tratamento).



