

Manifestações pulmonares associadas ao tratamento atual da hepatite C crônica

Pulmonary manifestations associated with the current treatment of chronic hepatitis C

Junia Rios Garib¹, Rosângela Teixeira²

DOI: 10.5935/2238-3182.20130036

RESUMO

A hepatite C é dos principais problemas mundiais de saúde pública da atualidade, com prevalência global média próxima de 3%. A maioria dos infectados (70%) desenvolve hepatite crônica e cirrose hepática. Atualmente, dois agentes, o interferon peguilado (PEG-INF) e a ribavirina, têm sido empregados no tratamento da hepatite C crônica. Os efeitos colaterais e eventos adversos atribuídos ao tratamento da hepatite C crônica com interferons peguilados e ribavirina vêm sendo mais bem reconhecidos na atualidade. Alterações pulmonares têm sido descritas durante o uso dessas drogas e variam com manifestações desde leves a potencialmente graves. Considerando o uso cada vez mais frequente do interferon na hepatite C e em outras doenças, esta revisão objetiva auxiliar no pronto reconhecimento dos efeitos colaterais pulmonares dessa droga, assim como o seu adequado manejo.

Palavras-chave: Hepatite C; Hepatite C/terapia; Pneumopatias; Interferons/efeitos adversos; Ribavirina/efeitos adversos.

ABSTRACT

Hepatitis C is a major global public health problem, with a global prevalence average of about 3%. The majority of infected individuals (70%) develop chronic hepatitis and liver cirrhosis. Currently, two agents, pegylated interferon (PEG-INF) and ribavirin, have been employed in the treatment of chronic hepatitis C infection. Side effects and adverse events attributed to treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin have recently been better understood. Pulmonary abnormalities have been described with the use of these drugs and range from mild to potentially severe. Considering the increasingly frequent use of interferon in hepatitis C and other diseases, this review aims to assist in the early detection of lung side effects of this drug, as well as their proper management.

Key words: Hepatitis C; Hepatitis C/therapy; Lung Diseases; Interferons/adverse effects; Ribavirin/adverse effects.

INTRODUÇÃO

A hepatite C é dos principais problemas mundiais de saúde pública da atualidade^{1,2}, com prevalência global média próxima de 3%.³⁻⁶ O vírus da hepatite C (VHC) é responsável por 20 e 70% dos casos, respectivamente, de hepatite aguda e hepatite crônica e cirrose hepática, sendo a cirrose a principal indicação de transplante de fígado.⁷ Estima-se que 150 a 200 milhões de pessoas são portadoras do VHC em todo o mundo^{3,4} e dois a três milhões no Brasil.^{8,9}

¹ Médica Pneumologista. Santa Casa de Belo Horizonte. Professora Auxiliar de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Doutoranda em Clínica Médica pelo Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.
² Professora Adjunta IV da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Coordenadora do Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 22/06/2009
Aprovado em: 16/12/2011

Instituição:
Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor Correspondente:
Junia Rios Garib
E-mail: juniagarib@uai.com.br

O tratamento da hepatite crônica pelo VHC visa a eliminar o agente etiológico, com o objetivo de interromper o processo inflamatório e fibrótico do fígado e prevenir o desenvolvimento de cirrose e de hepatocarcinoma. Dois agentes, o interferon alfa (INF- α) ou interferon peguado (PEG-INF) e a ribavirina, têm sido empregados no tratamento da hepatite C crônica.^{5,10,11}

O INF- α tem atividade antiviral e potente ação imunomoduladora. A conjugação da molécula de polietileno glicol ao INF- α por meio de uma ligação covalente (peguilação) produziu um INF α modificado, com meia-vida e duração de ação mais prolongada, o que otimizou tanto a absorção quanto a distribuição da droga. A combinação de PEG-INF e ribavirina é mais eficaz do que o INF- α e ribavirina ou o PEG-INF isoladamente e é o tratamento atualmente recomendado para pacientes com hepatite C crônica e genótipo 1.¹²

Diversos efeitos adversos têm sido atribuídos ao tratamento com INF- α em associação ou não com a ribavirina, inclusive semelhantes à influenza, como febre, mal-estar e cefaleia, além de perda de peso, alopecia, supressão da medula óssea e distúrbios psiquiátricos. Tem-se descrito que certas doenças autoimunes podem ser desencadeadas pelo INF- α , como a tireoidite, a hepatite autoimune, a púrpura trombocitopênica idiopática, a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico.¹³⁻¹⁷

As complicações pulmonares também são descritas durante o uso do INF- α , principalmente nas primeiras semanas de tratamento. O quadro clínico é variável, com sintomas leves de tosse, dispneia e febre, que raramente podem evoluir para hipoxemia grave. Contudo, na maioria dos casos, a toxicidade pulmonar atribuída ao INF- α é reversível com a interrupção da terapia.^{18,19}

Considerando o uso cada vez mais frequente do interferon na hepatite C e em outras doenças, o pneumologista e os demais médicos envolvidos no tratamento desses pacientes devem estar atentos ao reconhecimento dos efeitos colaterais pulmonares dessa droga, assim como o adequado manejo dos mesmos.

Nesta revisão as principais manifestações pulmonares que podem ocorrer durante o tratamento da hepatite C crônica serão apresentadas. Para melhor compreensão da patogenia dessas alterações, será feita breve revisão dos mecanismos de ação das drogas empregadas no tratamento da hepatite C, que poderá fornecer as bases para o melhor conhecimento dos mecanismos de toxicidade e dos sintomas pulmonares.

MECANISMOS DE AÇÃO DO INTERFERON ALFA E DA RIBAVIRINA

Interferon alfa

O IFN é uma proteína natural sérica não glicosilada, de 19 quilodaltons, encontrada no soro em concentrações nanomolares, e é produzida pela exposição a antígenos estranhos e a infecções virais, incluindo o VHC. A maior produção de IFN visa a modificar a função e a viabilidade das células infectadas, induzir as respostas do sistema imune inato celular e direcionar a resposta imune adaptativa para o fenótipo Th1, com o objetivo de erradicar o processo infeccioso. Evidências recentes sugerem, ainda, que o INF- α exerce papel fundamental na quimiotaxia de células NK e macrófagos para o fígado infectado por vírus.

O INF- α convencional e os PEG-INFs desempenham funções biológicas comuns, como a inibição dos efeitos patológicos celulares induzidos pelo vírus, a indução das funções citotóxicas das células NK e estimulação da expressão de moléculas principais do complexo de histocompatibilidade (MHC) de classe I. Além disso, os interferons podem desencadear a rejeição celular aguda por mecanismo direto, a partir da estimulação imune das células T alorreativas²⁰. Os interferons α convencionais e os PEG-INFs apresentam farmacocinética distintas. A despeito da maior eficácia comprovada dos PEG-INFs em relação aos interferons- α convencionais, não há diferença confirmada de eficácia entre os PEG-INFs no tratamento da hepatite C crônica.

Embora os mecanismos da toxicidade pulmonar associada aos interferons não sejam completamente elucidados, acredita-se que alguns de seus efeitos imunológicos, como a inibição da célula T supressora, o aumento da ação da célula T citotóxica e a indução das citocinas pró-inflamatórias, estejam envolvidos na patogenia das alterações pulmonares que podem ocorrer durante o seu uso. Por outro lado, é sabido que a toxicidade pulmonar induzida pelo INF- α é dose-dependente, intensifica-se com a duração do tratamento e é reversível com a suspensão do tratamento na maioria dos pacientes.²¹⁻²³

Ribavirina

A ribavirina é um análogo guanosídeo com mínima atividade antiviral direta contra o HCV, mas com significativo sinergismo clínico quando administrado em com-

binação com o interferon. Portanto, a ribavirina tem reduzida atuação direta contra o vírus da hepatite C, mas atua indiretamente a partir da inibição da desidrogenase monofosfato ionosina (IMPDH). Doses elevadas de ribavirina reduzem a proliferação de linfócitos e, paradoxalmente, doses reduzidas aumentam a proliferação dos linfócitos T. Durante a resposta antiviral, a ribavirina atua como um potente agente imunestimulador da produção de citocinas pelos linfócitos Th1 (IL-2, IFN- γ) e inibindo a produção de citocinas pelos linfócitos Th2 (IL-4, IL-10) e a produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-1 pelos macrófagos. O predomínio de resposta imunológica do tipo Th1, mediada pela ação das citocinas e dos linfócitos T citotóxicos, é fundamental para a eliminação do vírus C dos hepatócitos.²⁰

O papel da ribavirina no desenvolvimento de complicações pulmonares é desconhecido. Não há relatos de toxicidade pulmonar grave atribuída exclusivamente à ribavirina e, atualmente, o tratamento recomendado da hepatite C com a combinação de interferon mais ribavirina impossibilita a investigação de sua toxicidade pulmonar em pacientes com hepatite C crônica. É possível, porém, que a ribavirina possa induzir alterações pulmonares, em razão de suas propriedades imunomodulatórias, a despeito de as taxas de toxicidade pulmonar com a combinação de INF- α e ribavirina relatadas não serem mais altas do que com as do interferon isolado.²⁴

PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES PULMONARES DESCRITAS DURANTE O TRATAMENTO DA HEPATITE C ENVOLVIMENTO PULMONAR INTERSTICIAL

O envolvimento pulmonar intersticial, principalmente a pneumonite intersticial e a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP), constitui a principal complicação descrita na literatura atribuível ao tratamento da hepatite C.^{25,26} Essas complicações ocorrem precocemente, em geral nos primeiros dias após o início do tratamento, podendo eventualmente aparecer mais tarde, até 30 meses após o tratamento instituído.^{27,28} Trata-se de complicações raras, de mecanismos fisiopatológicos pouco conhecidos e acredita-se que sejam condições multifatoriais atribuídas às alterações que se verificam na membrana celular dos alvéolos em razão dos efeitos autoimunes induzidos pelo INF- α .²⁹

Em razão da raridade dessas entidades, a literatura refere-se apenas a descrições de casos. Assim, alguns autores reportaram^{18,19} quatro pacientes portadores de hepatite C que desenvolveram pneumonite intersticial induzida pelo interferon alfa; três apresentaram infiltrado pulmonar bilateral e evoluíram com falência respiratória aguda. A espirometria realizada em um paciente durante o uso do IFN- α e dois meses após a sua interrupção demonstrou significativo aumento da capacidade vital (CV) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) após a interrupção do INF- α , sugerindo tratar-se de um distúrbio ventilatório restritivo associado ao uso do IFN- α .^{18,19}

Relatos de pneumonite intersticial também são descritos com o uso do INF- α para o tratamento de outras doenças, como o hemangioendotelioma²⁹ e em neoplasias hematológicas.³⁰ Estes últimos autores ressaltaram quatro pacientes com alterações pulmonares durante o uso do INF- α para o tratamento de doenças hematológicas linfoproliferativas e mieloproliferativas; três deles desenvolveram pneumonite intersticial e um teve microangiopatia, que acometeu inicialmente os pulmões e, posteriormente, a pele e os rins. As espirometrias realizadas revelaram distúrbio ventilatório do tipo restritivo em metade dos pacientes.

A outra forma de envolvimento intersticial pulmonar, a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP), ocorreu em um paciente 60 dias após o início do tratamento da hepatite C com INF- α .²⁵ A biópsia pulmonar confirmou a suspeita clínica de BOOP. À espirometria notou-se redução da capacidade vital (CV) com volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1) normal, o que não permitiu caracterizar distúrbio ventilatório específico. Houve regressão total dos sintomas após a suspensão do INF- α e emprego de corticoesteroides.

Mais recentemente estudo²⁴ avaliou pacientes com hepatite C incluídos em quatro ensaios clínicos terapêuticos de hepatite C. Destes, 54 foram tratados com interferon peguilado e 16 receberam tratamento combinado de interferon peguilado mais ribavirina. Dois pacientes desenvolveram pneumonite intersticial e outros dois manifestaram bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP). Os testes de função pulmonar foram normais em dois casos: em um paciente os resultados foram compatíveis com distúrbio ventilatório restritivo e em outro houve diminuição isolada da CVF. A toxicidade pulmonar ocorreu com o uso do interferon alfa como monoterapia.

Sarcoidose

A sarcoidose pulmonar é raramente considerada complicação do tratamento da hepatite C. Foram referidos³¹ três pacientes com sarcoidose pulmonar em uma coorte de 60 que participaram de um ensaio terapêutico randomizado com INF- α associado ou não à ribavirina. Os autores não observaram diferença na incidência de sarcoidose entre os dois grupos.

É possível que o INF- α possa levar ao aparecimento de sarcoidose pulmonar por induzir a resposta imunológica do tipo Th1, que é o mesmo padrão imunológico encontrado na sarcoidose. Não há casos de sarcoidose associados à monoterapia com a ribavirina, reforçando a relevância do INF- α nesse tipo de toxicidade.

Hiper-reatividade brônquica

A hiper-reatividade brônquica atribuída ao tratamento da hepatite C foi primeiramente abordada em 1999.³² Os autores observaram exacerbação grave de asma brônquica em dois pacientes portadores de hepatite C e asma leve, entre a oitava e décima semana após o início de tratamento com INF- α . Posteriormente, ocorreu novo episódio de exacerbação da asma após tentativa de reintrodução do tratamento antiviral suspenso. Houve completa regressão do quadro, a despeito da sua gravidade e do início rápido dos sintomas, após a interrupção do INF- α e introdução de corticoesteróide. Não houve exacerbações graves da asma após o término do tratamento, reiterando o papel do INF- α na piora do broncoespasmo nesses pacientes.

Hipertensão pulmonar

A toxicidade pulmonar atribuída ao interferon pode envolver, ainda, os vasos sanguíneos pulmonares. Em 2001 foi relatado o primeiro caso de hipertensão arterial pulmonar (HAP) reversível durante o tratamento de leucemia mieloide crônica com INF- α .³³ Os sintomas de tosse seca e dispneia aos esforços apareceram no sexto mês de tratamento. O ecodoppler cardiograma revelou falência cardíaca direita e HAP estimada em 80 mmHg. Outras causas de HAP foram cuidadosamente afastadas. Houve regressão dos sintomas após seis meses da suspensão do INF- α , caracterizando a transitoriedade do quadro.

A fisiopatologia dessa associação é desconhecida. Há evidências experimentais de que o INF- α estimula a cascata do tromboxano, o que pode ser uma explicação possível para o aparecimento da hipertensão arterial pulmonar transitória.³⁴

Mais recentemente, outros eventos adversos vasculares atribuídos ao INF- α têm sido descritos durante o uso do INF- α em pacientes com leucemia mieloide crônica e melanoma, como o fenômeno de Raynaud com ulceração e gangrena digital, a vasculite pulmonar, a hipertensão pulmonar e o complexo púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica.³⁵ Contudo, o uso concomitante de hidroxi-úrea em alguns pacientes não afasta a possibilidade de essas manifestações poderem ter sido causadas por essa droga isoladamente ou associada ao INF- α . Houve resolução completa do quadro com a interrupção do interferon e uso de imunossupressores.

Derrame pleural

O derrame pleural foi descrito pela primeira vez em 2000, após duas semanas de uso do INF- α para o tratamento da hepatite C crônica.³⁶ Houve aumento nos títulos do anticorpo antinuclear (ANA) de 1/40 para 1/80, com padrão homogêneo, sem evidências clínicas ou laboratoriais de doença sistêmica autoimune. Outras eventuais causas de derrame pleural foram afastadas e houve resolução completa do quadro com a suspensão do INF- α .

É possível que o derrame pleural, no caso citado, tenha sido induzido por fenômenos autoimunes desencadeados pelo INF- α , conforme sugerido pela elevação dos títulos de ANA.

CONCLUSÃO

Pode-se afirmar que, apesar da escassez de relatos disponíveis, a toxicidade pulmonar atribuída ao INF- α vem sendo progressivamente notificada, na prática, em pacientes que fazem uso dessa medicação para tratar a hepatite C ou outras doenças. A apresentação clínica varia desde quadros assintomáticos até manifestações graves que podem representar risco de morte. No entanto, não estão disponíveis atualmente resultados de estudos controlados ou randomizados que incluam maior número de pacientes para a investigação detalhada do potencial efeito tóxico pulmonar do INF- α .

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hep*. 1999; 6: 35-47.
- Lauer, GM, Walker, BD. Medical progress: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001; 345: 41-52.
- Di Bisceglie AM. Hepatitis C-virology and future antiviral targets. *Am J Med*. 1999; 27;107(6B):45S-8S.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol*. 1991; 30: 956-61.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12. *Hepatology*. 2002; 36: S3-S20.
- Hoofnagle JH. The course and the outcome of hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C. Bethesda: NIH; 2002.
- Bizollon T, Ducerf C, Trepo C. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Gut*. 1999; 44:575-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 863, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Hepatite Viral Crônica C. Brasília: MS; 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Brasília: MS; 2004.
- Zeuzem S, Feirman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alpha –2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2000; 343:1666-72.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347: 975-82.
- Poinard T. Is an “a la carte” combination interferon alfa 2-b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology*. 2000; 31: 211-8.
- Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: Three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*. 1997; 7: 891-6.
- Garcia-Buey L, Garcia-Monzon C, Rodríguez S, et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1995; 108: 1770-7.
- Dourakis SP, Deutsh M, Hadziyannis SJ. Immune thrombocytopenia and alpha-interferon therapy. *J Hepatol*. 1996; 25: 972-5.
- Conlon KC, Urba WJ, Smith II JW, et al. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer*. 1990; 65: 2237-42.
- Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, et al. Lupus-like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992; 65: 70-4.
- Kamisako T, Adachi Y, Chihara J et al. Interstitial pneumonitis and interferon-alfa. *Br Med J*. 1993; 306: 896.
- Chin K, Tabata C, Sataka N, et al. Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Chest*. 1994; 105:939-41.
- Braun M, Vierling JM. The clinical and immunologic impact of using interferon and ribavirin in the immunosuppressed host. *Liver Transpl*. 2003; 9(11):S79-S89.
- Moriya K, Yasuda K, Koike K, et al. Induction of interstitial pneumonitis during interferon treatment for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 1994; 29:514-7.
- Isaszaki T, Sasaki, F, Ameshima S, et al. Pneumonitis during interferon and/or herbal drug therapy in patients with chronic active hepatitis. *Eur Respir J*. 1996; 9: 2691-6.
- Nakajima M, Kubota Y, Miyashita N, et al. Recurrence of sarcoidosis following interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Intern Med J*. 1996; 35:376-9.
- Kumar KS, Russo MW, Borczuk AC, et al. Significant Pulmonary Toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(9):2432-40.
- Ogata K, Koga T, Yagawa K, et al. Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest*. 1994; 106: 612-3.
- Karim A, Ahmed S, Khan A, et al. Interstitial pneumonitis in a patient treated with alpha-interferon and ribavirin for hepatitis C infection. *Am J Med Scien*. 2002; 322: 233-5.
- Yufu Y, Yamashita S, Nishimura J, et al. Interstitial pneumonia caused by interferon-alpha in chronic myelogenous leukemia [letter]. *Am J Hematol*. 1994; 47:253.
- Nakamura F, Andoh A, Minamiguchi H, et al. A case of interstitial pneumonitis associated with natural alpha-interferon therapy for myelofibrosis. *Acta Haematol*. 1997; 97: 222-4.
- Wolf Y, Haddad R, Jossipov J, Werbin N. Alpha-interferon induced severe pneumonitis. *Journal of Toxicology: Clin Toxicol*. 1997; 35:113-4.
- Anderson P, Höglund M, Rödger S. Pulmonary side effects of interferon-alpha therapy in patients with hematological malignancies. *Acta Haematol*. 2003; 73:54-8.
- Hoffmann RM, Jung MC, Motz R, et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1998; 28:1058-63.
- Bini EJ, Weinshel EH. Severe exacerbation of asthma: A new side-effect of interferon alpha in patients with asthma and chronic hepatitis C. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74:367-70.
- Fruehauf S, Steiger S, Topaly J, et al. Pulmonary artery hypertension during interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol*. 2001; 80(5):308-10.
- Hanaoka M, Kubo K, Hayano T, et al. Interferon-alpha elevates pulmonary blood pressure in sheep—the role of thromboxane cascade. *Eur J Pharmacol*. 1999; 370:145-51.
- Al-Zahrani H, Gupta V, Minden MD, et al. Vascular events associated with alpha interferon therapy. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44(3):471-5.
- Takeda, A, Ikegame, K, Kimura Y, et al. Pleural effusion during interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterol*. 2000; 47:1431-5.