



# RETRATAMENTO DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA NÃO RESPONDEDORES A TRATAMENTO PRÉVIO COM INTERFERON PEGUILADO ALFA-2B ASSOCIADO À RIBAVIRINA. NA VIDA REAL É DIFERENTE?



Camila Aparecida Moma; Prof. Dr. Fernando Lopes Gonçalves Júnior

GEHEP- Grupo de Estudos das Hepatites da Unicamp; Disciplina de Moléstias Infecciosas do Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas, CP 6111 Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A principal etiologia de cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular é a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC), sendo também nos Estados Unidos a causa mais freqüente de morte por doença hepática crônica.

Atualmente, o tratamento padrão, para pacientes com hepatite crônica pelo VHC, é a associação de interferon peguilaado (PEG-IFN) mais ribavirina. A eficácia desta associação, em pacientes virgens de tratamento, se comparada à terapia convencional com interferon standard, mostrou-se estatisticamente mais eficaz. Um outro estudo recente apresentou eficácia da terapia em 50% dos pacientes com genótipo 1 e baixa viremia quando tratados com PEG-IFN alfa2b e ribavirina, em pacientes virgens de tratamento.

Além disso, foi demonstrado que a associação de PEG-IFN  $\alpha$ -2a mais ribavirina apresenta melhores resultados que a administração apenas de PEG-IFN. Entretanto, cabe lembrar que muitos pacientes não respondem à terapia, isto é, não alcançam a resposta virológica sustentada (RVS), caracterizada por níveis séricos indetectáveis de RNA do VHC ao final do seguimento de 24 semanas após o término do tratamento. Estudos muito recentes comprovaram que pacientes não respondedores ao tratamento convencional prévio com interferon standard mais ribavirina, quando tratados com PEG-IFN  $\alpha$ -2a mais ribavirina, podem apresentar RVS e que os melhores resultados ocorreram naqueles infectados pelos genótipos não-1.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do tratamento com PEG-IFN  $\alpha$ -2b associado à ribavirina em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, genótipos 1 e 3, não-respondedores ao tratamento convencional prévio. Esta avaliação foi realizada em serviço universitário de referência (HC-UNICAMP) em condições e com critérios de inclusão diferentes dos ensaios clínicos previamente realizados para registro das medicações nos vários países. Os doentes da vida real, muitas vezes, apresentam características muito distintas dos selecionados para ensaios clínicos.

Assim, buscamos avaliar se tais resultados são diferentes dos observados nos ensaios clínicos randomizados internacionais, o que possibilitará, as nossas autoridades em saúde, traçar estratégias adequadas para enfrentar esta importante patologia.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo é uma análise retrospectiva. Foram considerados elegíveis os indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos, sem discriminação de raça e infectados cronicamente pelo VHC, genótipos 1 ou 3, que não responderam a tratamento prévio com interferon mais ribavirina realizado em nosso serviço. No prontuário dos pacientes, levantou-se todos os dados relativos a cor, idade, sexo, raça, etilismo e a possível via de aquisição da infecção.

No baseline, todos eram positivos para o RNA-VHC no soro, pelo teste da reação em cadeia da polimerase (PCR- Cobas Amplicor® HCV Test- Roche Molecular Systems Inc.). Antes de iniciar o tratamento, todos os pacientes deveriam apresentar hemoglobina > 10 g/dl, neutrófilos > 1500 cels/mm<sup>3</sup>, plaquetas > 70.000/mm<sup>3</sup>, albumina > 3,5 mg/dL e RNI < 1,2. As dosagens de bilirrubina e creatinina estavam dentro dos valores normais. Todos apresentavam biópsia hepática realizada até, no máximo, 12 meses antes do paciente iniciar o estudo, sendo o diagnóstico consistente com hepatite crônica. A atividade inflamatória e o grau de fibrose foram avaliados pelo Metavir score. Foram excluídos pacientes com co-infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo HIV, pacientes em hemodiálise ou usuários de drogas ou álcool em quantidade que os impossibilitasse de aderir ao tratamento.

Também foram excluídos pacientes com doenças auto-imunes, degenerativas, renais, hematológicas, com outras hepatopatias, metabólicas e com reações anafiláticas ou com outras contra-indicações ao uso dos medicamentos.

Todos os pacientes foram tratados com peginterferon alfa-2b (PEG-intron®, Schering-Plough) associado à ribavirina (Bio Manguinhos). O PEG-IFN  $\alpha$ -2b foi administrado via subcutânea, na dose de 1,5  $\mu$ g, uma vez por semana. Os comprimidos de 250 mg de ribavirina foram administrados por via oral, duas vezes por dia, com a dose variando conforme o peso: 1000mg/dia se o peso fosse menor que 75 quilos e 1250mg/dia se fosse maior que 75 quilos. O período do re-tratamento para genótipo 1 foi de 48 semanas, enquanto que para o genótipo 3 foi de 24 semanas.

Avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas antes do início do tratamento e mensalmente durante o mesmo. Caso os pacientes apresentassem efeitos adversos severos e anormalidades laboratoriais, a dose de ribavirina ou de PEG-IFN  $\alpha$ -2b era reduzida. Nos pacientes que apresentaram níveis de hemoglobina menores que 8,5 mg/dL, a ribavirina era suspensa e quando os níveis de hemoglobina variavam entre 8,5 e 10 mg/dL, a dose era reduzida para a metade da inicial. Já a redução de PEG-IFN  $\alpha$ -2b para dois terços da dose inicial ocorria quando a contagem de plaquetas era menor que 30.000/mm<sup>3</sup> ou a de granulócitos era menor que 750 células/mm<sup>3</sup>.

A resposta virológica precoce completa (RVPc) foi pesquisada na semana 12 através do teste do RNA-VHC qualitativo (PCR- Cobas Amplicor® HCV Test-Roche Molecular Systems Inc.) em 104 pacientes (80 com genótipo 1 e 25 com genótipo 3). Pacientes com PCR negativo nesta ocasião foram considerados como respondedores precoces completos.

A resposta virológica ao final do tratamento (RVF) foi pesquisada na semana 24 (genótipo 3) ou semana 48 (genótipo 1) pelo mesmo teste de RNA-VHC qualitativo. A resposta virológica sustentada (RVS) foi avaliada por uma nova pesquisa de RNA-VHC 24 semanas após o término do tratamento.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP.

## RESULTADOS

Ao final, foram incluídos na avaliação 130 pacientes com hepatite C crônica. A maioria era do sexo masculino (71%) e da raça branca (90%).

Cerca de 33% dos doentes adquiriram a infecção por via parenteral, 21% eram usuários de drogas e em cerca de 40% dos casos, a via de aquisição do VHC era desconhecida.

Etilismo encontrava-se presente em 17% da população estudada.

Dentre todos os pacientes, 90 (70%) estavam infectados pelo genótipo 1 e 40 (30%) pelo genótipo 3., sendo que apenas 1(0,8%) infectado pelo genótipo 1 não apresentava fibrose pelo Metavir (F0); 19 (14,6%) eram F1, 58 (44,6%) eram F2, 38 (29,2%) eram F3 e 14 (10,8%) eram F4.

Tabela 1. Características da população de pacientes de acordo com os genótipos (n=130).

Características	Todos (n=130)	Genótipo 1 (n=90)	Genótipo 3 (n=40)
Homens, n(%)	93 (71%)	63 (70%)	31 (77%)
Branco, n(%)	117 (90%)	79 (87%)	38 (95%)
Mediana de idade, anos	48	46,5	49
Etilismo presente, n(%)	22 (17%)	15 (16%)	7 (17%)
Possível via de aquisição, n(%)			
UDIEV	28 (21%)	15 (16%)	13 (32%)
Parenteral	44 (33%)	33 (36%)	11 (27%)
Parenteral e UDIEV	5 (4%)	3 (3%)	2 (5%)
Desconhecido	53 (40%)	39 (43%)	14 (35%)
Leucócitos (x 10 <sup>6</sup> células/L)	6,35	6,35	5,94
mediana [intervalo]	[2,7; 19]	[2,7; 19]	[3,9; 13]
Neutrófilos (x 10 <sup>6</sup> células/L)	3,28	3,28	3,19
mediana [intervalo]	[0,33; 9,44]	[0,33; 7,8]	[0,8; 9,44]
Hemoglobina (mg/dL)	15,3	15,5	13,5
mediana [intervalo]	[10,9; 18,8]	[11,1; 18,8]	[10,9; 18,1]
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	194	184	200
mediana [intervalo]	[80; 345]	[83; 345]	[80; 275]
qALT*	1,85	1,85	2,1
mediana [intervalo]	[0,7; 9,3]	[0,7; 5,1]	[0,9; 9,3]
qAST**	1,38	1,38	1,8
mediana [intervalo]	[0,2; 8,5]	[0,2; 8,5]	[0,6; 6,8]
qGGT***	2,55	2,55	1,7
mediana [intervalo]	[0,3; 9,7]	[0,3; 8]	[0,6; 9,7]

\* qALT = Nível de ALT / Limite superior da normalidade.

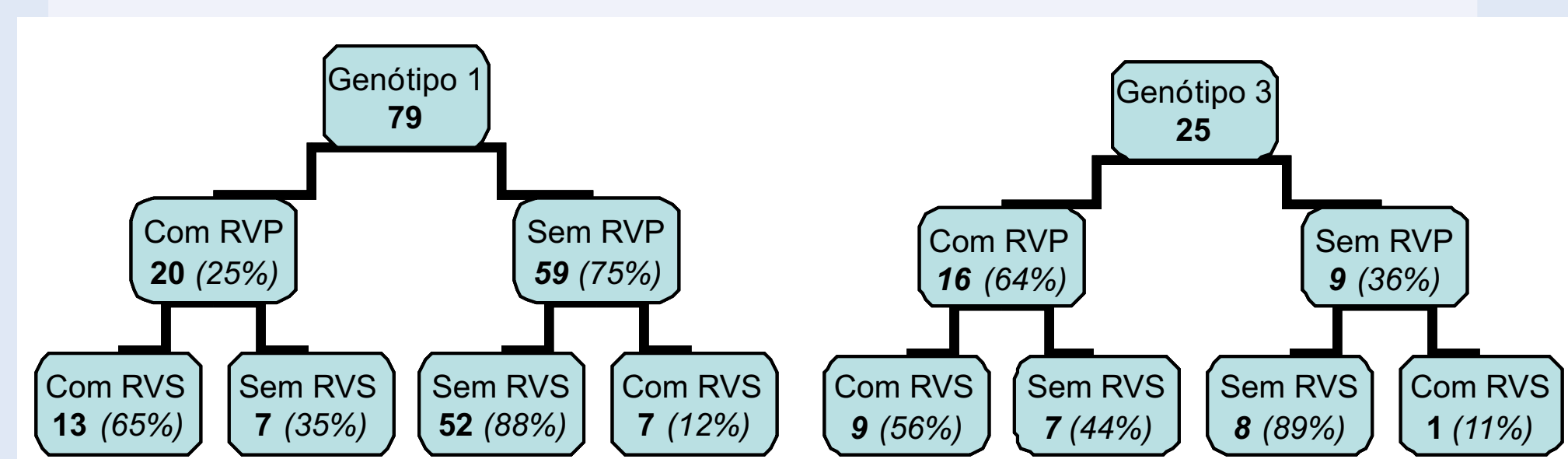
\*\* qAST = Nível de AST / Limite superior da normalidade.

\*\*\* qGGT = Nível de gama-GT / Limite superior da normalidade.

Dos 90 pacientes com genótipo 1, 79 realizaram PCR-RNA de vírus C na semana 12, enquanto dos 40 pacientes com genótipo 3, 25 fizeram o exame. Um maior percentual de pacientes com genótipo 3 alcançaram RVP (16/ 25, o que equivale a 64%, contra 25% no genótipo 1). A RVS foi menor em pacientes com genótipo 1 (20/79, o que corresponde a 25,3%, contra 40% de RVS no genótipo 3). A figura 1 mostra os resultados da pesquisa do RNA-VHC na semana 12 (RVPc) nos 104 pacientes que realizaram esse exame, comparando-os com a pesquisa do RNA-VHC 24 semanas após o final do tratamento (RVS). Houve correlação estatisticamente significante, para ambos os genótipos, entre ausência de RVP e ausência de RVS (valor preditivo negativo). O valor preditivo positivo foi de 65% para genótipo 1 e 56% para genótipo 3 e o valor preditivo negativo foi de 88% e 89% respectivamente.

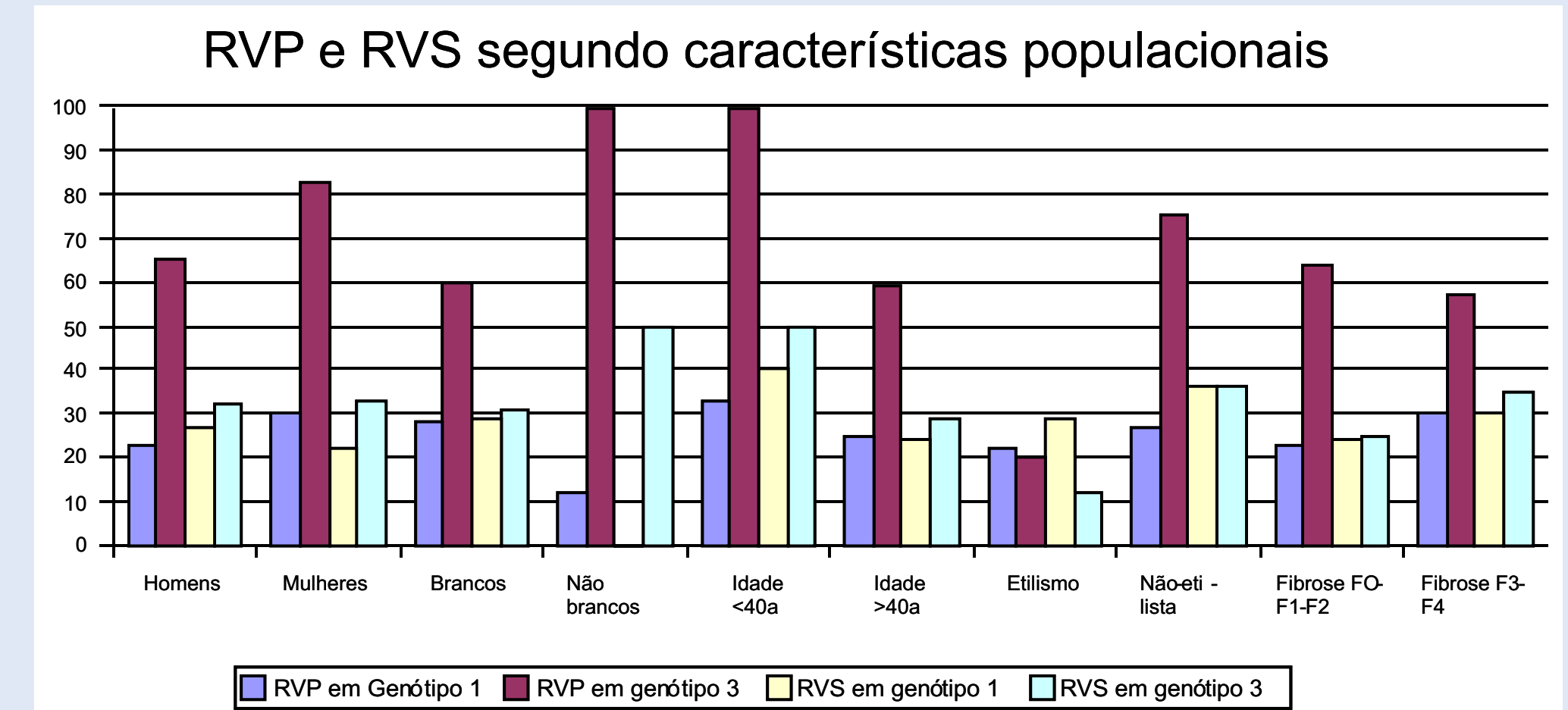
Em análise de regressão de Cox univariada, o único fator de risco para não se obter RVP é o genótipo 1, com risco de 2.075 (IC 95% [1.029 ; 4.183]) e valor de p inferior a 5% (0.0414).

Figura 1. Resposta virológica precoce (RVP) e resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes retratados com PEG-IFN alfa 2b mais RBV de acordo com os genótipos do VHC (n=105).



Quanto a redução de dose de medicamentos, não houve modificação estatisticamente significativa na RVS, com valor de p superior a 5%. Além disso, não se encontrou relação entre o grau de fibrose e pior resposta ao tratamento.

Foi também correlacionado o índice de massa corpórea (IMC) com a RVP e a RVS para cada genótipo, sem diferenças significativas entre as classes.



## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A RVS observada neste estudo com não-respondedores pode ser considerada boa. Sabe-se que doentes que apresentam recaídas após o tratamento com IFN convencional, combinado ou não à ribavirina, respondem melhor ao retratamento com PEG-IFN alfa mais ribavirina dos que os não-respondedores aos mesmos esquemas (tratamento com IFN convencional com ou sem ribavirina). Os nossos pacientes eram todos não respondedores prévios ao tratamento convencional. Krawitt e colaboradores observaram 55% de RVS em 66 pacientes com recaídas quando retratados com PEG-IFN alfa 2b (100-150 ug/semana) mais ribavirina (1000 mg/dia) contra 20% de RVS em 116 pacientes não respondedores prévios tratados com o mesmo esquema.

Quanto aos genótipos, observou-se RVS em 53% dos pacientes com recaídas infectados pelo genótipo 1 e em 59% dos pacientes com recaídas infectados pelos genótipos 2 e 3. Não houve, portanto, diferença significativa neste grupo de pacientes. Isto não foi observado entre os não respondedores prévios quando retratados. Nestes, só 17% dos infectados pelo genótipo 1 apresentaram RVS comparado com 57% dos infectados pelos genótipos 2 e 3. Portanto o genótipo influenciou a RVS nos não-respondedores prévios. Ensaios clínicos realizados no Brasil por Parise e colaboradores com PEG-IFN alfa- 2a mais RBV e por Gonçalves e colaboradores com PEG-IFN alfa- 2b mais RBV, em pacientes não respondedores à IFN/RBV, encontraram maiores percentuais de RVS quando comparado aos estudos internacionais.

No trabalho de Parise e cols., 57% dos recidivantes obtiveram RVS contra 62% dos recidivantes tratados por Gonçalves e cols. Estas taxas de RVS em recidivantes são maiores, por exemplo que a taxa de 41 e 59 % obtidas, respectivamente, por Sherman e colaboradores e por Moucari e cols. em grupos de recidivantes em outros países. Sherman e colaboradores observaram percentual de RVS de 23% entre os não respondedores contra uma RVS de 41% entre os recidivantes após retratamento com PEG-IFN alfa-2a e ribavirina.

Claramente os virgens de terapia e os recidivantes respondem melhor ao tratamento que os não respondedores prévios.

Nosso estudo confirma dados encontrados em outros trabalhos que concluíram ser a presença de infecção por vírus C genótipo 1 o principal fator para não se obter uma resposta virológica precoce, que é um importante preditor de resposta virológica sustentada. Quanto à redução de dose de medicações ao longo do tratamento, foram observadas variações nas RVS obtidas para cada genótipo. A menor porcentagem de RVS (17%) foi encontrada nos pacientes nos quais se reduziram as doses do interferon peguilaado. Cabe ressaltar, porém, que a amostra total contemplava apenas 17 pacientes que tiveram redução dessa medicação.

Na análise multivariada, não houve diferença estatística significativa na RVS observada entre pacientes com ou sem redução dos medicamentos, independente se a ribavirina ou o PEG-IFN eram diminuídos. É provável que, se a amostra fosse numericamente maior, poder-se-ia obter um valor mais fidedigno da consequência em reduzir doses de interferon peguilaado durante o tratamento.

Estudos recentes têm demonstrado ser o grau de fibrose um dos principais preditores para má resposta ao tratamento. Ao compararmos o estadio de fibrose hepática com a RVS também não encontramos diferença estatisticamente significante. Em estádios iniciais de fibrose hepática, avaliados pelo score METAVIR, 24% dos pacientes com genótipo 1 obtiveram RVS contra 25% do genótipo 3, o que não foi significativo.

Em graus avançados de fibrose, observou-se 30% de RVS no genótipo 1 contra 35% no genótipo 3. Na verdade, o grau de fibrose por si só não pareceu afetar a RVS.

