



# AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM PEGINTERFERON ALFA-2B ASSOCIADO À RIBAVIRINA EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE CRÔNICA PELO VÍRUS C VIRGENS DE TRATAMENTO: UM ESTUDO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO.



**Marília Martins Corrêa, Orientador: Dr. Fernando Lopes Gonçales Junior**  
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, CP 6111  
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é um dos grandes problemas de saúde pública da atualidade, estimando-se em 3% a sua prevalência, o que corresponderia à 150-300 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo. Grande parte dos casos apresenta apresentação assintomática, levando a uma deterioração lenta e progressiva da função hepática em 70% dos indivíduos infectados. O tratamento da hepatite C visa prevenir as complicações da infecção, evitando progressão para hepatopatias crônicas e hepatocarcinoma. O tratamento visa promover a negativização precoce do RNA-VHC. Se isto acontecer os pacientes terão maiores chances de alcançarem uma resposta virológica ao final da terapia (RVF) e consequentemente uma maior probabilidade de apresentarem uma resposta virológica sustentada (RVS) que se caracteriza pela negatividade do RNA-VHC seis meses após o final do tratamento. O tratamento clássico, baseado na associação de Interferon-alfa (IFN-alfa) com a ribavirina (RBV) evoluiu, nos últimos anos, para uma associação de uma molécula de polietilenoglicol (PEG) ao interferon diminuindo a resistência pelo VHC e permitindo uma única aplicação semanal. Diversos trabalhos têm avaliado a eficácia do tratamento com o PEG-IFN mais Ribavirina em pacientes virgens de tratamento. Pacientes infectados pelo genótipo 1, tratados com as doses recomendadas de interferon peguilado e com doses altas de ribavirina atingiram, em trails de registro dos IFN peguilados alfa-2a e alfa 2b, 46-48% de RVS contra 76-88% de RVS observada nos infectados pelo genótipo 3. O presente estudo visa avaliar se pacientes brasileiros, infectados pelo genótipo 1 do VHC, quando tratados em um centro de referência universitário, de acordo com os protocolos nacionais de diagnóstico e terapêutica, apresentam as mesmas taxas de resposta à terapia (vida real) que a observada em estudos de registros internacionais.

## MÉTODOS E CASUÍSTICA

O projeto em questão baseia-se em estudo retrospectivo realizado através de análise de prontuários obtidos no Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas. Será parte integrante de projetos mais amplos, de onde serão selecionados pacientes que comporão seu espaço amostral ("Estudo observacional, prospectivo de pacientes portadores de hepatite C crônica candidados ao tratamento com Interferon-alfa Peguilado em serviços de referências" e "Avaliação precoce da resposta virológica do VHC em pacientes recebendo Pegintron e Ribavirina Estudo APEGIN").

Foram incluídos no estudo 127 pacientes com hepatite C crônica, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, sem discriminação de raça e infectados cronicamente pelo vírus da hepatite C (VHC), genótipo 1, sem tratamento prévio para hepatite C. Todos apresentavam níveis séricos detectáveis do RNA-VHC, pelo teste da reação em cadeia da polimerase (PCR- Cobas Amplicor® HCV Test-Roche Molecular Systems Inc.).

Foram excluídos os co-infectados com o vírus da hepatite B ou HIV, pacientes em hemodiálise e usuários de drogas ou álcool (até 40g/dia) em quantidade que os impossibilitasse de aderir ao tratamento. Também foram excluídos pacientes com doenças auto-imunes, degenerativas, renais, hematológicas, com doenças metabólicas ou com contra-indicações ao uso dos medicamentos.

Todos os pacientes foram tratados com Peginterferon alfa-2b (PEG-IFN alfa-2b) associado a Ribavirina. O PEG-IFN alfa-2b foi administrado via subcutânea, na dose de 1,5 µg, uma vez por semana. A Ribavirina foi administrada 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 RNA-VHC foi pesquisado pela PCR nas semanas 12, 24 e 48. A resposta virológica precoce (RVP) foi pesquisada na semana 12 através do teste do RNA-VHC qualitativo em 112 pacientes. Pacientes com PCR negativo nesta ocasião foram considerados como respondedores precoces completos (RVP). A resposta virológica ao final do tratamento (RVF) foi pesquisada na semana 48 pelo mesmo teste de RNA-VHC qualitativo nos 127 pacientes.

A resposta virológica sustentada (RVS), definida como níveis séricos indetectáveis de RNA-VHC pelo teste da PCR qualitativo, foi avaliada por nova pesquisa de RNA-VHC 24 semanas após o término da terapêutica em todos os pacientes.

O objetivo primário do tratamento foi obter resposta virológica completa (RVS).

Outra medida de eficácia foi avaliar a resposta virológica precoce completa (RVP) e estimar seu valor preditivo de RVS. Pacientes que não obtiveram RVP foram considerados não respondedores e tiveram seus tratamentos suspensos.

Os projetos originais, que estabelecem as diretrizes diagnósticas e terapêuticas desta população de pacientes, foram aprovados pelo Comitê de Ética da FCM-Unicamp (Parecer projeto nº 595/2003, 17/02/2004 e nº 290/2006, 13/07/2006).

A análise estatística objetivou caracterizar a população de estudo do ponto de vista demográfico e epidemiológico; estimar as respostas virológicas precoce, ao final do tratamento e sustentada; estabelecer os valores preditivos, positivo e negativo, e avaliar os principais fatores envolvidos com as mesmas. Todas análises foram feitas utilizando-se SAS system for windows (versão 9.1.3).

## RESULTADOS

As principais características demográficas, epidemiológicas e laboratoriais dos 127 pacientes com hepatite C crônica estão relacionadas na tabela 1.

**Tabela 1:** Características demográficas, epidemiológicas, laboratoriais e morfológicas dos pacientes com HVC no início do tratamento (n=127).

Sexo, n(%)	
Feminino	45 (35,5%)
Masculino	82 (64,5%)
Idade, (anos) <sup>a</sup>	46 (25-73)
<40	29 (22,8%)
>=40	98 (77,2%)
Raça, n(%)	
Branco	114 (89,7%)
Não-branco	13 (10,3%)
Peso (kg) <sup>a</sup>	70,2 (49-122)
IMC	25,03 (18,9-41,24)
Normal (18-24,9)	39 (50%)
Sobrepeso (25-29,9)	29 (37,2%)
Obesidade (>=30)	10 (12,8%)
Frequency missing=49	
Etilismo, n (%)	26 (20,5%)
Via de aquisição do HVC	
IVDU <sup>b</sup>	27 (21,3%)
Parenteral <sup>c</sup>	43 (33,8%)
IVDU + Parenteral	8 (6,3%)
Desconhecido <sup>d</sup>	49 (38,6%)
Nível de hemoglobina <sup>a</sup> , mg/dL	15 (10,6-18,2)
Contagem de leucócitos <sup>a</sup> , cels/mm <sup>3</sup>	5,67 (2,41-12,7)
Contagem de neutrófilos <sup>a</sup> , cels/mm <sup>3</sup>	3,21 (1,09-8,66)
Plaquetas (mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup> , cels/mm <sup>3</sup>	180 (64-367)
Nível de Albumina <sup>a</sup> , mg/dL	4,5 (3-11,5)
qALT <sup>a, e</sup>	1,4 (0,2-7,2)
<=1	23 (18%)
>1	104 (82%)
qAST <sup>a, f</sup>	
<=1	44 (34,7%)
>1	83 (65,3%)
qGGT <sup>a, f, g</sup>	1,6 (0,2-9,5)
<=1	42 (33%)
>1	85 (67%)
RNI <sup>a</sup> , n (%)	1,11 (1,0-1,7)
1-1,2	100 (78,7%)
>1,2	27 (21,3%)
Genótipo, subtipos, n (%)	
1	7 (5,5%)
1A	47 (37%)
1A/1B	7 (7,5%)

a - mediana (variação)

b - IVDU = usuário de drogas venosas ou inalatória ilícita

c - Parenteral = transfusão, tatuagem, injeção, acupuntura, cirurgia

d - desconhecido = não IVDU + não parenteral

e - qALT = valor da ALT/limite superior da normalidade

f - qAST = valor da AST/limite superior da normalidade.

g - qGGT = valor da GGT/limite superior da normalidade.

## RESPOSTA AO TRATAMENTO

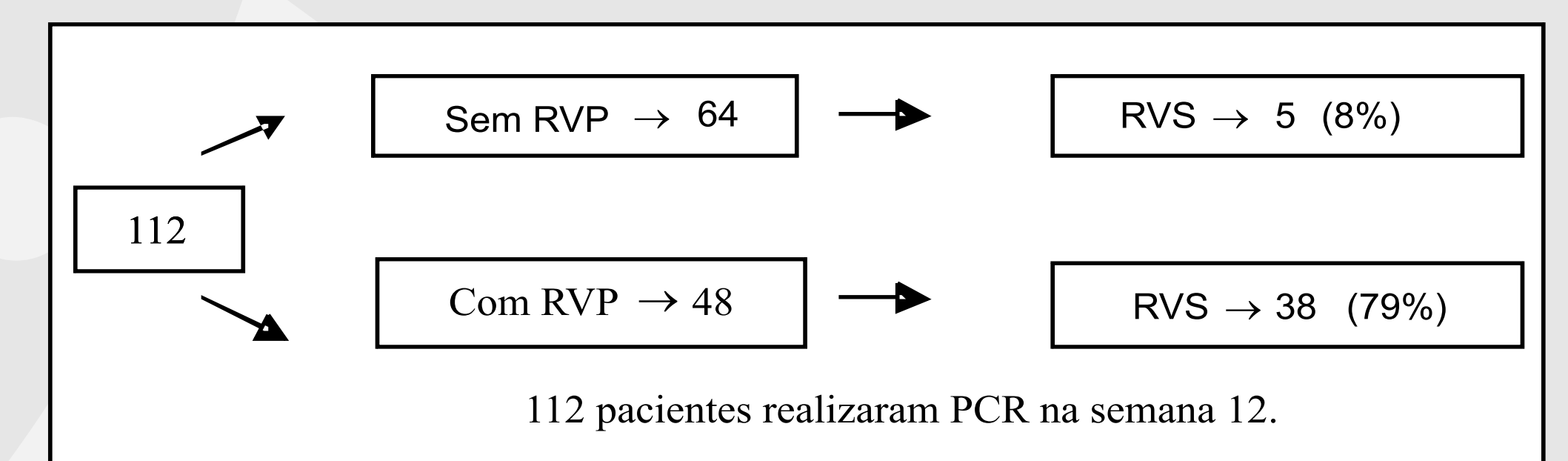
Dos 127 pacientes que iniciaram o tratamento, 44 (34,50%) obtiveram RVS. Entre os que completaram o tratamento, a RVS foi de 52,30% (44/84).

A redução da dose foi necessária em 65 dos 127 pacientes (51,25%), sendo que, dentre estes, em 50,75% houve redução do PEG-IFN; 29,25%, da RIB e 20%, de ambos os medicamentos. Dos 127 pacientes, 84 (66%) completaram as 48 semanas de tratamento. Os demais (34%) tiveram seus tratamentos suspensos antes disso, devido à ausência de clearance viral nas semanas 12 ou 24, caso não tivesse sido realizado PCR na semana 12.

A taxa de recaída foi de 15%.

A resposta ao tratamento baseada na resposta virológica precoce encontra-se ilustrada na figura 1

**Figura 1:** Relação entre RVP e RVS



## DISCUSSÃO

Nos ensaios clínicos, a combinação de peginterferon alfa-2a mais a ribavirina produziu taxas de RVS de 46% e de 42% com o peginterferon alfa-2b mais a ribavirina em pacientes infectados pelo genótipo 1 do VHC. Na nossa população, incluímos apenas indivíduos infectados pelo genótipo 1 e observamos que cerca de 35% alcançaram RVS quando consideramos todos os pacientes que iniciaram o estudo e 52% quando consideramos os que foram totalmente aderentes às 48 semanas de terapia.

Ao compararmos nossos resultados com os dos ensaios clínicos internacionais, cabe analisar outro aspecto muito importante relacionado ao grau de lesão hepática. Assim, no estudo de Manns et al somente 5-7% dos indivíduos apresentavam cirrose hepática no baseline, no estudo de Fried et al este percentual era desconhecido e no estudo de Hadziyannis et al 8% dos pacientes apresentavam cirrose hepática. No nosso estudo 33% apresentavam F3 ou F4 e 15% apresentavam cirrose hepática. Este grupo representativo da nossa "vida real" com alto percentual de pacientes com fibrose avançada e, principalmente, com muitos cirróticos apresenta menores taxas de RVS, conforme já observado.

Nos últimos anos, através dos consensos internacionais e pelos resultados obtidos nos estudos de registro dos interferons peguilados, estabeleceu-se como fundamental avaliar a cinética viral no paciente com HVC que está recebendo terapia combinada de PEG-IFN mais ribavirina. A medida da carga viral passou a ser realizada universalmente na semana 12 para avaliar se o paciente em tratamento apresenta uma resposta virológica precoce (RVP). Sabe-se que 97-100% dos pacientes sob terapia que não alcançaram uma RVP não apresentarão uma RVS após o final do tratamento. Assim, a RVP apresenta um alto valor preditivo negativo de RVS e é o momento ideal para decidir sobre a continuidade ou interrupção da terapêutica nos indivíduos em tratamento. Dos nossos 127 pacientes tratados com PEG-IFN alfa-2b mais RBV, 43% negativaram o PCR na semana 12 (RVP). Dentre estes, 79% alcançaram uma RVS. Observamos também que 41% dos pacientes não negativaram o PCR na semana 12 e, entre eles, somente 9,7% apresentaram RVS. Em avaliação posterior do ensaio de Manns et al com peginterferon alfa-2b mais ribavirina, observou-se que 76% dos pacientes apresentaram RVP e que entre estes pacientes 80% alcançaram RVS. Os autores concluíram que os pacientes sem RVP não apresentam RVS. Esta conclusão também foi observada na nossa casuística.

Ao final, concluímos ter sido boa a eficácia do tratamento, em se tratando de infecções pelo genótipo 1 do VHC. Encontramos um bom percentual de resposta virológica sustentada em um grupo de doentes não selecionados para ensaio clínico que por isto apresentavam um alto percentual de fibrose avançada e cirrose hepática.

