
ARTIGO ORIGINAL

DESFECHOS DO TRATAMENTO DE HEPATITE VIRAL C NO AMBULATÓRIO CENTRAL DA UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

OUTCOMES OF VIRAL HEPATITIS C TREATMENT IN THE CENTRAL AMBULATORY OF UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

Luciano José da Silva¹
Silvana Sartori Balbinot²
Raul Angelo Balbinot³
Jonathan Soldera⁴
Rafael Sartori Balbinot⁵
Andreza Gautério Cavalcanti⁶
Stela Scaglioni Marini⁷
André Castagna Wortmann⁸

RESUMO

Introdução: A hepatite crônica pelo vírus da Hepatite C (VHC) é um importante problema de saúde pública mundial, acometendo cerca de 3% da população mundial, e que somente 22% destas saibam de seu diagnóstico.

Métodos: Coorte histórica, analisando 28 pacientes submetidos à terapia do VHC atendidos no Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul no período de 01 de Janeiro de 2007 a 31 de Dezembro de 2009.

Resultados: Obteve-se resposta viral sustentada (RVS) em 57,1% (n = 16) e 52,9% sem RVS (n = 12). O genótipo viral, o grau de fibrose hepática pelo escore de Metavir, carga viral ao início do tratamento foram comparados e não interferiram na taxa de RVS na análise univariada.

Conclusão: A taxa de RVS assemelha-se à descrita na literatura para coortes nacionais e internacionais.

Descritores: Hepatite C. Interferon-alfa. Ribavirina.

¹ Médico Gastroenterologista pelo Serviço de Gastroenterologia, Hepatologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Geral de Caxias do Sul.

² Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul. Doutorado em Gastroenterologia Clínica pela Universidade de São Paulo.

³ Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul. Doutorado em Gastroenterologia Clínica pela Universidade de São Paulo.

⁴ Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul. Mestrando em Hepatologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

⁵ Acadêmico do 4º semestre da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

⁶ Médica residente do Serviço de Gastroenterologia, Hepatologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Geral de Caxias do Sul. Medicina Interna pelo Hospital Geral de Caxias do Sul.

⁷ Médica preceptora do Serviço de Gastroenterologia, Hepatologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Geral de Caxias do Sul. Mestrado em Gastroenterologia Clínica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁸ Médico preceptor do Serviço de Gastroenterologia, Hepatologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Geral de Caxias do Sul.



ABSTRACT

Introduction: Chronic hepatitis due to hepatitis virus C (HCV) is an important global public health problem, with a prevalence of about 3% of worldwide population, and only 22% percent of infected individuals are aware of the diagnosis.

Métodos: Historical cohort, analysing 28 patients who underwent HCV therapy followed-up in the Central Ambulatory of Universidade de Caxias do Sul, throughout January 01 of 2007 to December 31 of 2009.

Results: Sustained viral response (SVR) was obtained in 57.1% (n = 16) and 52.9% had no-SVR (n = 12). Viral genotype, hepatic fibrosis through Metavir score, viral load at the beginning of therapy were compared and did not interfere with SVR rates in the univariate analysis.

Conclusion: SVR frequency is similar to that already describe in the literature to national and international cohorts.

Keywords: Hepatitis C. Interferon-alpha. Ribavirin.

INTRODUÇÃO

A hepatite crônica pelo vírus da Hepatite C (VHC) é um importante problema de saúde pública mundial, acometendo cerca de 3% da população mundial, e que somente 22% destas saibam de seu diagnóstico. Estima-se que cerca de 180 milhões de pessoas sejam portadoras do vírus da hepatite C, sendo atualmente a principal causa de transplante hepático^{1,2,3}. Projeções baseadas na prevalência atual da doença sugerem que a morbi-mortalidade e que os custos atribuíveis à infecção pelo VHC aumentarão significativamente nas próximas décadas, tendo seu pico em 2020⁴. Apesar da distribuição universal, a epidemiologia do VHC é variável nas diversas populações e não temos completo conhecimento desta em nosso meio⁵.

O Ministério da Saúde estima para a faixa etária dos 10 aos 69 anos de idade uma prevalência de anti-VHC positivos de 0,94% a 1,89% na macro-região nordeste do Rio grande do Sul⁵. Por esta razão, o controle adequado da doença é necessário para conter o impacto desta infecção, já que se adequadamente usada a terapia anti-viral pode promover controle da doença em aproximadamente 50% dos pacientes tratados⁶. O tratamento é indicado em pacientes com risco de progressão da doença, que apresentem níveis persistentemente elevados de transaminases, alta viremia e pacientes em que a biópsia hepática apresente, pelo menos, fibrose portal ou processo inflamatório moderado⁷.

O conhecimento dos fatores que possam otimizar a resposta ao tratamento do HCV é fundamental para sua modificação e aprimoramento. Um dos mais importantes avanços na terapêutica da hepatite crônica tipo C consistiu na introdução do interferon peguilado, que permitiu a extensão da meia vida da droga e a amplificação da resposta virológica sustentada^{2,4,6}.

O tratamento dos pacientes infectados pelo HCV com alfa peginterferona (PEG-INF) e ribavirina, obtém sucesso em aproximadamente 60 % das vezes⁸, sendo que pacientes genótipos 2 e 3 têm maior probabilidade de obter resposta viral sustentada (RVS) em relação àqueles infectados com



genótipo 1. Em geral, pacientes que atingem a RVS apresentam estacionamento da fibrose, estando descrita até a possibilidade de regressão de fibrose já estabelecida⁹.

Os percentuais de sobrevida são significativamente maiores nos pacientes respondedores, em termos de desenvolvimento de insuficiência hepática e suas complicações associadas. Portanto, o objetivo primário nestes pacientes é a erradicação viral¹⁰. Um componente crítico que influencia o sucesso do tratamento é a tolerabilidade medicamentosa. A educação do paciente e adequada explicação sobre os efeitos adversos potenciais, bem como o seguimento clínico-laboratorial frequente são importantes fatores para encorajar aderência do paciente a terapêutica^{10,11,12}. É importante que a decisão do tratamento leve em consideração a possibilidade de efeitos adversos associados as drogas e os potenciais efeitos adversos, a motivação do paciente, a severidade da doença, idade e genotipagem do HCV¹³.

O objetivo deste estudo é descrever os desfechos obtidos em terapia do VHC no Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul.

MÉTODOS

O presente estudo foi delineado como uma coorte histórica, sendo feito através da revisão de prontuários médicos de 28 pacientes infectados pelo VHC virgens de tratamento atendido no Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul no período de 01 de Janeiro de 2007 a 31 de Dezembro de 2009. Os pacientes foram submetidos ao tratamento de acordo com diretrizes do protocolo de tratamento de hepatite viral tipo C do Ministério da Saúde do Brasil na época.

Foi analisado sexo, idade, genótipo e carga viral mensurada através de exame molecular de PCR RNA-VHC e grau de fibrose hepática e atividade inflamatória pelo escore de Metavir (Tabela 1). O exame quantitativo da carga viral foi utilizado, de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde do Brasil como marcador de resposta terapêutica durante o tratamento.

Classificou-se os pacientes com RNA-VHC indetectável na 12^a semana como resposta viral precoce completa (RVPC), o RNA-VHC indetectável na conclusão do tratamento como resposta viral ao final do tratamento (RVFT) e o RNA-VHC carga viral indetectável 24 semanas após o término do tratamento como resposta viral sustentada (RVS).

Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos, hepatite por VHC sem cirrose ou com cirrose compensada e função hepática preservada, ausência de anemia definido como hemoglobina maior de 12 g/dl no sexo feminino e 13 g/dl no sexo masculino, contagem total de neutrófilos >1.500/mm³ e plaquetas pré-tratamento > 80.000 e peso corporal entre 40 e 125 kg. Os critérios de exclusão foram: co-infecção com HIV ou com o vírus da hepatite B, hepatite pelo VHC com cirrose descompensada ou função hepática deteriorada e histórico de carcinoma hepatocelular.



Os pacientes foram estratificados de acordo com a resposta ao tratamento realizado com base nos resultados documentados do RNA-VHC no final e após 24 semanas do término do tratamento. Posteriormente, analisou-se os fatores virais e do hospedeiro que potencialmente influenciaram a resposta ao tratamento.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela diretoria do Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul, onde realizou-se a revisão de prontuários médicos e coleta de dados do presente projeto de pesquisa.

Foi analisado retrospectivamente 144 prontuários, dos quais 28 preencheram os critérios de inclusão.

Foram analisadas variáveis categóricas. Estas serão expostas na forma de percentual. Comparações entre as variáveis categóricas serão realizadas através do teste Qui-quadrado ou do Coeficiente de Fisher. O valor considerado como nível de significância estatística foi $p > 0,05$.

RESULTADOS

Dos 28 paciente arrolados, 58% são do sexo feminino. A média etária dos pacientes em estudo foi de 42,7 anos (DP 11 anos). Obteve-se RVS em 57,1% ($n = 16$) e 52,9% sem RVS ($n = 12$). A comparação entre o grupo RVS e não-RVS é demonstrada na Tabela 1.

No presente estudo, o genótipo viral (genótipo 1 em comparação com 2 ou 3), o grau de fibrose hepática pelo escore de Metavir (grau de fibrose 0 à 2 em comparação com grau 3 ou 4), carga viral ao início do tratamento (menos de 600.000 cópias em comparação com mais de 600.000 cópias) foram comparados e não interferiram na taxa de RVS na análise univariada em relação ao tratamento feito, como demonstrado na Tabela 2.

DISCUSSÃO

Estudos já publicados demonstram que o principal objetivo do tratamento é atingir a eliminação do vírus a fim de se interromper o processo de lesão hepática. Na atualidade, o interferon peguilado associado a ribavirina é o esquema de escolha para hepatite pelo VHC genótipo 1 por um período de 48 semanas. Já nos pacientes com genótipos 2 e 3, no Brasil, o interferon standard associado a ribavirina deve ser empregado por 24 semanas, uma vez que os resultados são semelhantes e os custos mais reduzidos. Alguns fatores de resposta a terapia dependendo da interação de fatores virais e do hospedeiro podem indicar interferon-peguilado mais ribavirina por 24 à 48 semanas para esses genótipos¹⁵⁻²⁰.

O estudo EPIC (evaluation of Pegintron in Control of Hepatitis C Cirrosis) avaliou o tratamento de pacientes com infecção pelo VHC e fibrose/cirrose significativas, incluindo 2.312



pacientes elegíveis para o tratamento. Foi demonstrado que o esquema com interferon peguilado e Ribavirina é opção terapêutica efetiva e segura para diversas populações de pacientes mono-infectados com HCV crônica¹³.

Jacobson et al., em um estudo prospectivo e multicêntrico envolvendo uma amostra de 285 pacientes, o uso de ribavirina com base no peso corporal associada a interferon peguilado pareceu anular os efeitos indesejáveis do índice de massa corporal e do peso nos percentuais de RVS¹⁴.

Em estudo semelhante de grande porte que incluiu 134 indivíduos, Parise et al. alcançou RVS de 45% e 60%, respectivamente, para tratamento de pacientes infectados por VHC genótipo 1 ou genótipos 2 e 3, considerando terapia antiviral padrão²¹.

A maioria dos estudos demonstra uma taxa de RVS de 40% à 50% para pacientes com genótipo 1, geralmente incluindo um percentual de 10% à 20% de pacientes cirróticos compensados e com função hepática preservada²². Quando selecionados apenas indivíduos com hepatite crônica e fibrose leve, a taxa de RVS pode chegar à 60%. Assim, a presença de fibrose avançada ou cirrose é aceito como um fator preditivo de má-resposta²³. Nos estudos que incluem somente pacientes já cirróticos, os resultados são variados, indo de uma taxa de RVS de 10% em pacientes com hipertensão portal listados para transplante até 30% à 40% em cirróticos compensados com função hepática preservada²⁴.

Outro fator indicativo de melhor resposta são os genótipos 2 e 3, tendo uma taxa de RVS descrita na literatura ao redor de 85% e 70% respectivamente. Carga viral baixa (<600.000), menos que 40 anos de idade, gama-GT normal e sexo feminino são considerados valores preditivos de boa resposta. Ao contrário, idade maior que 60 anos, presença de cirrose, genótipo 1, carga viral elevada, gama-GT 2x acima do valor normal e resistência insulínica predizem pior resposta terapêutica^{13,22}.

Em estudos recentes, a co-infecção com HIV não aparentou piorar o resultado final do tratamento²⁵. Estudos com diferentes doses e durações de tratamento estão sendo realizados com vistas a diminuir o tempo de tratamento de pacientes com carga viral baixa, genótipo 1 e resposta virológica rápida (RNA-VHC negativo na semana 4) para 24 semanas, com o mesmo resultado que tratando por 48 semanas. Estes estudos não devem ser estendidos para pacientes com cirrose²⁶. Redução do tempo de tratamento para genótipo 2 e 3 é motivo de grande controvérsia, não havendo consenso entre os autores. A extensão do tratamento para 72 semanas tem sido recomendado para pacientes com genótipo 1 que apresentem resposta virológica lenta (queda de 2 log, mas com RNA-VHC detectável na semana 12)²⁵.

Apesar da vasta experiência mundial com o uso de interferon-standard e interferon peguilado, a esperança para o futuro do tratamento do VHC repousa nos inibidores específicos da replicação do



VHC. A maioria das descobertas de antivirais nos últimos 10 anos tem se baseado em 2 alvos: a protease NS3 e a polimerase NS5B do VHC²⁵.

Duas novas drogas, o telaprevir e o boceprevir, com função de inibir o complexo protease NS3/NS4A foram desenvolvidos e demonstraram importante ação antiviral e já estão em uso clínico há aproximadamente dois anos. Ambas as drogas, quando isoladas provocam rápida queda da carga viral, mas também o rápido aparecimento de resistência a elas. Portanto, quando utilizadas associadas ao interferon peguilado e ribavirina há prevenção da resistência e aumento do efeito antiviral²⁵. Apesar destes dois avanços, as pesquisas se guiam em busca de tratamentos sem interferon, com novas drogas em estudo como o daclatasvir, o asunaprevir e o sofosbovir.

CONCLUSÃO

Mesmo com grandes avanços na terapia contra o VHC nas últimas duas décadas, a resposta ao tratamento ainda está aquém do necessário para se evitar o alastramento da epidemia de cirrose por VHC e novas terapias são ansiosamente aguardadas para atingirmos uma melhor RVS com menos efeitos colaterais e menor tempo de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Sagir A, Heintges T, Akyazi Z, et al. Relapse to prior therapy is the most important factor for the retreatment response in patients with chronic hepatitis virus infection. *Liver Int* 2007;27: 954-959.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2^a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
4. Sangik OH, Nezam H, Afdahal, et al. Antiviral therapy for treatment naïve patients with hepatitis C virus. *Infect Clin Dis N Am* 2006;20:99-113.
5. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para Hepatite Viral C: Secretária de Vigilância em Saúde. Ministério de Saúde do Brasil. Portaria N° 34 de Setembro de 2007:
6. Lorna M. A general approach of management of hepatitis Chronic C. *Gastroenterol Clin N Am*;2004; 33: 463-477.
7. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, et al. Hepatitis activity is a key factor in the determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol*.2001;32; 904-909.
8. Nancy WY, Lum PJ, et al. Management of viral hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and hepatology*;2002; 17:146-154.
9. Kim WR. The burden of hepatitis C in U.S. *Hepatology*.2002;36(5 suppl 1).30-34.



10. Davis GL, Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36: 145-151.
11. Manns MP, McHuchington JG, Gordon SC, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin compared with Peginterferon-alfa 2b plus ribavirin in initial treatment of chronic hepatitis C; a randomized study. *Lancet*.2001;358;958-965.
12. Fried MW, Shiffman ML, Reddy M et al. Peginterferon-alfa 2a plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C infection. *New England J M*.2002: 47, 352-357.
13. Kostman KR, et al. Management of Chronic Hepatitis C. *BMJjournals*.2010;299-302.
14. Poynard T, Colombo C, Bruix J, Schiff E, et al. Peginterferon alfa-2b and Ribavirin: Effective in patients with Hepatitis C who failed Interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618-1628.
15. Jacobson IM, Brown RS, Freilich B, et al. Peginterferon alfa -2b and weight based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2009; 147: 971-981.
16. Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia para manejo e terapia da Hepatite C. Sociedade Paulista de Infectologia, Maio/2010.
17. Heathcote J, Main J. Treatment of Hepatitis C. *Journal of Hepatitis*. 2008; 12; 223-235.
18. Lindsay K, Treppe C, Heitges T, et al. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 147: 982-986.
19. Poynard T, Yuen M-F, Ratzin V, Lay C-L. Viral Hepatitis C. *Lancet* 2003; 362:2095-2100.
20. Fargion S, Francanzani AL, Valenti L, et al. Treatment choices for people infected HCV virus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009)53;708-712.
21. Parise E, Crespo D, et al. Peginterferon alfa-2^a plus ribavirin in treatment of chronic hepatitis C patients. *Braz J Infect Dis* 2008; 10 11-16.
22. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis, management and treatment for chronic hepatitis C: an update. *Hepatology*.2009;49(4):1335-1374.
23. Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*.2003;38(3):645-52.
24. Berg T, Von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heitgens T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1; comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa 2a plus ribavirin. *Gastroenterology*.2006;130(4):1086-97.
25. Kwo P, Lawitz E, Mc Cone J, et al. Boceprevir plus peginterferon alfa 2b/ribavirin for retreatment of genotype 1 chronic hepatitis C in previously untreated patients: interim results from HCV sprint-1 Study-AASLD 2008, abstract LB 16
26. Yu MI, Day Cy, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomized study of peginterferon and ribavirin for 24 weeks in patients with genotype 2 /chronic hepatitis C. *Gut*.2007;56(4):553-9.

**Tabela 1** Comparação grupo RVS X não-RVS

Características	RVS	Não-RVS
Sexo		
Feminino	75%	70%
Idade		
	38 (DP 7,9)	42 (DP 11,9)
Genótipo		
1	52%	48%
2	14%	6%
3	34%	46%
Carga viral pré-terapia		
< 600.000	56%	50%
> 600.000	44%	50%
Escore de Metavir		
Fibrose leve (F0-F2)	75%	65%
Fibrose avançada (F3-F4)	25%	35%

Tabela 2 Análise univariada RVS X não-RVS

Característica	Grupo		p
Genótipo	1	2 e 3	0.6
Carga viral pré-terapia	<600.000	>600.000	0.3
Escore de Metavir	F0-F2	F3-F4	0.4