

HEPATITE C: tratamento revisitado

DESCRITORES – Hepatite C crônica. Interferons. Ribavirina.

A hepatite pelo vírus C (HVC) representa hoje um desafio mundial em saúde pública. Estima-se uma prevalência mundial em torno de 3%, destacando-se como a principal causa de hepatite crônica e doença hepática avançada. Desde a identificação do vírus da hepatite C (VHC) por CHOO et al.⁽²⁾, em 1989, novos métodos diagnósticos permitiram redução da transmissão transfusional do vírus, embora as outras vias de contágio mantenham altos índices de prevalência. A estimativa americana é da ocorrência de 40.000 novos casos a cada ano naquele país, que poderão estar associados a quase 10.000 óbitos/ano. Menos de 20% dos pacientes infectados têm eliminação espontânea do vírus, restando à maioria uma doença hepática crônica silenciosa, que pode ter como evento final a cirrose e/ou hepatocarcinoma.

O conhecimento científico do tratamento dos pacientes infectados pelo VHC avançou muito nos últimos anos. A primeira descrição deste tratamento com interferon (IFN) em monoterapia foi em 1986⁽⁷⁾, anterior à introdução da ribavirina. A utilização do IFN isoladamente induzia à negatificação do RNA do HCV sérico e normalização da ALT em 40% a 60% dos pacientes, porém a maioria desses apresentava recrudescência da infecção após a interrupção do tratamento, atingindo resposta virológica sustentada em apenas 10% a 20% dos pacientes^(11, 12). A ribavirina é um análogo nucleosídico sintético com potencial ação antiviral e imunomodulatória. Sua utilização em monoterapia produz redução temporária da ALT, mas sem modificação da viremia do VHC, seu papel no tratamento da hepatite C foi claramente demonstrado em associação ao IFN, elevando as taxas de resposta virológica sustentada (RVS).

O avanço recente mais importante na terapia foi o surgimento do IFN conjugado ao polietilenoglicol, INF peguilado-alfa-2A (40 Kd) e IFN peguilado-alfa-2B (12 Kd), base do tratamento atual. Esta conjugação resulta em modificações importantes no seu metabolismo e excreção, mantendo níveis séricos da droga elevados por 5 a 8 dias, permitindo, assim, aplicações semanais e, além disso, mostrando

resultados terapêuticos mais favoráveis. Os estudos controlados randomizados de eficácia com monoterapia com IFN peguilado mostraram resultados superiores ao IFN convencional^(5, 9, 13). Dois grandes ensaios clínicos randomizados examinaram a eficácia do tratamento com IFN peguilado associado à ribavirina^(3, 10). De forma geral, esta combinação foi superior ao INF convencional mais ribavirina, com resposta virológica sustentada em torno de 45% para o genótipo 1, porém sem diferença estatística quando selecionados pacientes com genótipos 2 ou 3 que tiveram RVS maiores que 75%. Há que se ressaltar, entretanto, que os resultados obtidos por “trials” clínicos controlados que validam a eficácia dos tratamentos atuais podem não se reproduzir na prática clínica de forma tão eficaz. A resposta aos tratamentos aplicados na “vida real” enfrenta dificuldades como a ocorrência de pacientes menos selecionados e, portanto, com maior número de co-morbidades, seguimento médico irregular e limitações de ordem econômica para aquisição de drogas e realização de exames.

O estudo realizado por ACAS et al.⁽¹⁾, publicado nesta edição dos ARQUIVOS de GASTROENTEROLOGIA, expressa a importância do fornecimento de INF e ribavirina através do Ministério da Saúde e expõe dificuldades. A hipótese é se as diversas combinações terapêuticas originadas pela compra de IFN e ribavirina de diferentes indústrias farmacêuticas pelo Estado poderiam interferir negativamente nos resultados terapêuticos. O estudo analisa 87 pacientes com hepatite C crônica atendidos na Universidade Federal do Paraná, que receberam tratamento com IFN convencional e ribavirina, fornecidos através do Ministério da Saúde, e mostra taxa global de RVS próxima de 30%, semelhante à literatura internacional⁽⁸⁾, ainda que estudos mais recentes tenham atingido valores próximos de 40%^(3, 10). Os dados mostrados dão subsídios aos esforços do Governo em fornecer o tratamento da hepatite C gratuitamente. Pacientes com resposta virológica sustentada podem ter redução da fibrose hepática, do risco de evolução para cirrose hepática e hepatocarcinoma.

A questão levantada pelos autores sobre a interferência da utilização de INF de diferentes procedências na eficácia da terapia é relevante e merece análise ampla e pormenorizada. Seus resultados não podem ser extrapolados para o resto do país, haja vista que a compra do INF pode ter diferentes fornecedores de Estado para Estado. Estudos preliminares realizados no Brasil de retratamento com INF peguilado associado à ribavirina em pacientes tratados previamente com INF convencional + ribavirina mostraram taxas de negatificação do VHC viral próximas de 80% e resposta virológica sustentada de 51% para indivíduos previamente recidivantes^(6, 12). Estes bons resultados de retratamento obtidos com INF peguilado + ribavirina poderiam ter sido influenciados pela origem do INF convencional utilizado no Brasil? Neste momento não existem respostas definitivas, além da experiência obtida por ACRAS et al.⁽¹⁾; são necessários, então, estudos com casuísticas maiores no país,

controlando fatores como genótipo do VHC, procedência do INF durante tratamento e análise individualizada da eficácia do INF procedente de diferentes fontes utilizados no Brasil.

Desde 2002 o Ministério da Saúde tornou disponível também o INF peguilado para pacientes com genótipo 1, excetuando-se aqueles com tratamento prévio com INF + ribavirina, monoterapia com INF peguilado ou monoterapia com INF, sem resposta virológica ou bioquímica. Considerando os genótipos 2 e 3, o INF convencional ainda participa em grande parte dos tratamentos empregados no país, e o conhecimento detalhado da sua eficácia nas condições da prática clínica diária são necessárias para o aprimoramento dos resultados obtidos com os recursos empregados pelo Governo.

Rinaldo Focaccia **SICILIANO***
Marcos **BOULOS****

Siciliano RF, Boulos M. A revision of hepatitis C treatment. *Arq Gastroenterol* 2004;41(1):1-2.

HEADINGS – Chronic hepatitis C. Interferons. Ribavirin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acras RN, Pedrosa MLA, Caum LC, Pisani JC, Amarante HMBS, Carnes ER. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. *Arq Gastroenterol* 2004;41(1):3-9.
2. 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 hepatitis genome. *Science* 1989;224:359-62.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
4. Gonçalves Jr F, Vignani A, Gonçales N. Peginterferon alpha-2b (PEG-INF) plus ribavirin (RBV) in Brazilian patients with chronic hepatitis C: 12 week viral clearance [abstract]. *Hepatology* 2002;36:588A.
5. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
6. Herrine SK, Brown R, Esposito S. Efficacy and safety of peginterferon Alpha-2a (Pegasys) combination therapies in patients with chronic hepatitis C (CHC) who relapsed on interferon alpha-2a plus ribavirin (Rebeton) therapy. Boston, Mass.: AASLD; 2002.
7. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, PETERS M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
8. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001;323:1151-5.
9. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
10. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. 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.
11. Simon DM, Gordon SC, Kaplan MM, Koff RS, Regenstein F, Everson G, Lee YM, Weiner F, Silverman A, Plasse T, Fedorczyk D, Liao MJ. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-n3: a multicenter, randomized, open-label trial. (See comment in: *Hepatology* 1997;26:1366-7). *Hepatology* 1997;25:445-48.
12. Tong MJ, Blatt LM, McHutchinson JG, Co RL, Conrad A. Prediction of response during interferon alfa 2b therapy in chronic hepatitis C patients using viral and biochemical characteristics: a comparison. *Hepatology* 1997;26:1640-5.
13. Zeuzem S, Feinman S, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.

* Unidade de Avaliação e Controle de Infecção Hospitalar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor-HC-FMUSP.
**Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP.