

INTERFERON CONVENCIONAL VERSUS INTERFERON PEGUILADO ASSOCIADOS À RIBAVIRINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COINFECTADOS PELO VÍRUS DA HEPATITE C (GENÓTIPO 1) E DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Paulo Roberto Lérias de **ALMEIDA**¹, Cristiane Valle **TOVO**², Juliana Oliveira **RIGO**³, Pauline **ZANIN**⁴, Alexandro Vasquen **ALVES**⁵ e Angelo Alves de **MATTOS**⁶

RESUMO – *Contexto* - Tem sido sugerido que os pacientes coinfectedos por vírus da hepatite C e da imunodeficiência humana (VHC/HIV) devam ser tratados com interferon peguilado associado à ribavirina (PEG+RBV) porque as taxas de resposta virológica sustentada seriam maiores do que aquelas obtidas com interferon convencional associado à ribavirina (IFN+RBV). No entanto, há escassez de trabalhos na literatura comparando as duas opções de tratamento nesta população de pacientes, em especial fora do cenário de ensaios clínicos. *Objetivo* - Avaliar a resposta virológica sustentada ao tratamento com IFN+RBV versus PEG+RBV em pacientes coinfectedos pelo vírus da hepatite C genótipo 1 e vírus da imunodeficiência humana (VHC-1/HIV), no âmbito do programa do Ministério da Saúde. *Métodos* - Trata-se de estudo de coorte misto, onde foram revisados prontuários de pacientes coinfectedos por VHC-1/HIV tratados com IFN+RBV (antes de 2002) ou PEG+RBV (a partir de 2002) pelo período de 48 semanas, no âmbito da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Foram avaliadas as características demográficas (idade, gênero e peso), contagem de células CD4 e histopatologia - atividade inflamatória (A) e fibrose - segundo classificação METAVIR. O nível de significância adotado na análise estatística foi de 5%. *Resultados* - Foram avaliados 81 pacientes coinfectedos por VHC-1/HIV, 22 que utilizaram IFN+RBV e 59 que utilizaram PEG+RBV por 48 semanas. Os grupos eram semelhantes no que tange à média de idade, gênero, peso, contagem de células CD4 e grau de fibrose. Os pacientes que utilizaram IFN+RBV apresentaram maior atividade histológica com proporção de A2+A3 que superava aqueles que utilizaram PEG+RBV ($P < 0,01$). A resposta virológica sustentada foi 14% no grupo que utilizou IFN+RBV e 23% naqueles que utilizaram PEG+RBV ($P = 0,54$), com Odds Ratio de 1,9 (0,5 a 7,3). *Conclusão* - Os pacientes coinfectedos por HCV-1/HIV tratados com PEG+RBV apresentaram chance 1,9 vezes maior de obter resposta virológica sustentada do que aqueles tratados com IFN+RBV, no entanto, este resultado não apresentou significância estatística.

DESCRIPTORIOS – Infecções por HIV. Hepatite C crônica. Interferon alfa. Ribavirina.

INTRODUÇÃO

A coinfeção pelo vírus da hepatite C (VHC) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é comum, principalmente porque ambos compartilham as mesmas rotas de transmissão, embora a via sexual seja mais importante para o HIV do que para o VHC^(2, 12, 29). Em nosso meio, 38,2% dos portadores do HIV estão contaminados também pelo VHC⁽³⁸⁾.

Em geral, quando o tratamento para ambas as infecções é indicado, o tratamento para o HIV deve ser priorizado, porque esta é mais rapidamente progressiva e apresenta

boa resposta aos antirretrovirais (ARV). Entretanto, há casos selecionados nos quais é desejável que o tratamento do VHC preceda o tratamento do HIV.

Tem sido sugerido que os pacientes coinfectedos pelo VHC e HIV devam ser tratados com interferon peguilado (PEG) associado à ribavirina (RBV) (PEG+RBV), tendo em vista as taxas de resposta virológica sustentada (RVS) serem maiores do que aquelas obtidas com interferon (IFN) convencional associado à ribavirina (IFN+RBV), principalmente no que tange aos pacientes infectados pelo genótipo 1 do VHC (VHC-1/HIV)^(8, 10, 11, 14, 37). No entanto,

Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS; Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS; Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS.

¹ Serviços de Medicina Interna e de ² Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNHC), Porto Alegre, RS; ³ Residência do Serviço de Gastroenterologia do HNHC; ⁴ Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ⁵ Residência do Serviço de Gastroenterologia da Santa Casa de Porto Alegre, RS; ⁶ Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS.

Correspondência: Dr. Paulo Almeida - Rua Cel. Aurélio Bitencourt, 115 - apt. 201 - 90430-080 - Porto Alegre, RS. E-mail: paulorlmeida@terra.com.br

há escassez de trabalhos na literatura comparando as duas opções de tratamento nesta população de pacientes, em especial fora do cenário de ensaios clínicos. Ressalte-se não haver estudos referentes a este tema publicados em nosso País.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a RVS ao tratamento com IFN+RBV versus PEG+RBV em pacientes coinfectados por VHC-1/HIV, no contexto de um programa de saúde pública cujas diretrizes terapêuticas são ditadas pelo Ministério da Saúde do Brasil.

MÉTODOS

Estudo de coorte misto, com componentes históricos e contemporâneos, onde foram revisados prontuários de pacientes da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS) coinfectados pelo VHC-1/HIV tratados com IFN+RBV (antes de 2002) ou PEG+RBV (a partir de 2002) pelo período de 48 semanas, domiciliados em Porto Alegre, RS, e municípios da região metropolitana, sendo analisados os tratamentos já concluídos.

Os critérios de inclusão, conforme o Protocolo do Ministério da Saúde⁽⁵⁾ compreendem pacientes portadores do VHC com teste por “Polymerase Chain Reaction” (PCR) positiva, aminotransferases elevadas, biópsia hepática com fibrose maior ou igual a F2 pela classificação METAVIR⁽³⁾, idade entre 18 e 70 anos, contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³ para cirróticos e 90.000/mm³ para não-cirróticos, e neutrófilos acima de 1.500/mm³.

Pacientes coinfectados com HIV devem estar estáveis do ponto de vista clínico (ausência de infecção oportunista ativa) e laboratorial (contagem de linfócitos CD4 maior do que 200 células/mm³ e com carga viral (CV) menor que 5.000 cópias/mm³ ou CD4 superior a 500 células/mm³ independentemente da CV).

São critérios de exclusão do Protocolo a existência de tratamento prévio com IFN+RBV, com PEG ou com IFN em monoterapia, consumo abusivo de álcool nos últimos 6 meses, consumo ativo de drogas ilícitas, pacientes transplantados, com hepatopatia, cardiopatia, doença da tireóide ou diabetes mellitus descompensada, convulsões não controladas, neoplasias, homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo, gravidez e não concordância com os termos do Consentimento Informado.

Em relação aos métodos laboratoriais, os testes hematológicos e bioquímicos foram realizados de acordo com procedimentos de rotina. A contagem de células CD4 foi realizada em citômetro de fluxo através de testes comerciais (Becton Dickinson, Heidelberg, Alemanha). Anticorpos anti-VHC foram detectados através de teste ELISA-II ou ELISA-III de acordo com as instruções de fabricação (Abbott AxSYM System; N. Chicago, IL, EUA). Anticorpos para o HIV-1/HIV-2 foram detectados pelo teste ELISA-II e “Immune Chromatographic Assay Determine” (Abbott AxSYM System; N. Chicago, IL, EUA), sendo as amostras positivas submetidas a confirmação através do teste de imunofluorescência (Fundação Osvaldo Cruz; Rio de Janeiro, RJ). O RNA-VHC foi detectado através da técnica da PCR, utilizando o teste qualitativo AMPLICOR (Roche Diagnostics; Nutley, NJ, EUA; limite de detecção 50 UI/mL) ou por técnica “in house” (Simbios Biotecnologia; limite de detecção 200 UI/mL). A genotipagem foi realizada através da técnica de “Restriction Fragment

Lenght Polymorphism”. A CV-HIV foi realizada através da técnica de b-DNA (Bayer Corporation, Tarrytown, NY, EUA; limite de detecção 50 cópias/mL). A CV-VHC foi realizada através do teste AMPLICOR HCV MONITOR™ versão 2.0 (Roche Diagnostics, Nutley, NJ, EUA; limite de detecção 600 UI/mL) ou por técnica “in house” (Simbios Biotecnologia; limite de detecção 200 UI/mL).

Foram avaliadas as características demográficas (idade, gênero e peso), contagem de células CD4 e histopatologia, de acordo com a classificação METAVIR.

O esquema de tratamento disponibilizado foi: IFN-alfa convencional na dose de 3 milhões de UI 3 vezes por semana, PEG alfa-2a 180 mcg ou alfa-2b na dose de 1,5 mcg/kg, administrados por via subcutânea 1 vez por semana, associados com RBV 1.000 mg/dia para pacientes com menos de 75 kg ou 1.250 mg/dia para pacientes com 75 kg ou mais, por período de 48 semanas. Nos tratamentos com PEG+RBV, a aplicação de PEG era realizada em pólos de aplicação especialmente criados para esta finalidade, mediante assistência de enfermagem e farmacêutica, com monitoramento dos exames bioquímicos-hematológicos e de biologia molecular, bem como supervisão de médico consultor em Hepatologia da SES-RS.

Na vigência de efeitos adversos sérios ou em pacientes intolerantes ao tratamento, este era interrompido.

Em relação ao grupo que recebeu tratamento com PEG+RBV, não havendo resposta virológica precoce (RVP) - quando após 12 semanas de tratamento a CV-VHC (determinada pela PCR quantitativa) não estiver indetectável ou não apresentar queda de no mínimo 100 vezes (2 logs) em relação aos níveis pré-tratamento - o tratamento é interrompido.

Foi avaliada a RVS, definida como a manutenção da negatividade do RNA-VHC (pesquisado por PCR qualitativa) 24 semanas após o término do tratamento.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Nossa Senhora da Conceição, sede de um dos pólos de aplicação de PEG.

Os dados quantitativos foram descritos com média e desvio padrão, seguidos também pelos valores mínimo e máximo. Variáveis categóricas foram descritas por frequência e percentual. As comparações entre os grupos categorizados foram inicialmente avaliadas pelo teste do qui ao quadrado (Pearson) usando-se a correção de Yates no caso de tabelas 2 x 2 e o teste exato de Fisher, quando necessário. Para a avaliação da força de associação entre os fatores em estudo e a RVS foi utilizado o “odds ratio” (OR) com seu respectivo intervalo de confiança, com valor de significância estimado pelos procedimentos mencionados anteriormente. Para o ajuste de potenciais fatores de confusão optou-se por um modelo de regressão logística múltipla gerando estimativas de OR ajustadas. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$. Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS versão 13.0.

RESULTADOS

Foram avaliados 22 pacientes coinfectados por VHC/HIV que utilizaram IFN+RBV e 59 que utilizaram PEG+RBV por 48 semanas. Todos eram infectados pelo genótipo 1 do VHC.

Observa-se na Tabela 1 que os grupos eram semelhantes no que tange à média de idade (40 x 42 anos; $P = 0,37$), gênero (82 x 76% do gênero masculino; $P = 0,77$), peso (72 x 69 kg; $P = 0,26$), contagem de células CD4 (454 x 432 céls/mm³; $P = 0,51$) e grau de fibrose (46 x 67% com F3/F4; $P = 0,13$). Os pacientes que utilizaram IFN+RBV apresentaram maior atividade histológica com proporção de A2+A3 que superava aqueles que utilizaram PEG+RBV ($P < 0,01$). A CV pré-tratamento do VHC, disponível tão somente no grupo que foi tratado com PEG+RBV, teve amplitude de 243 UI/mL a 33.864.441 UI/mL, com mediana de 1.178.786 UI/mL e média de 3.744.315 UI/mL.

TABELA 1. Características dos pacientes incluídos no estudo: dados demográficos, contagem de células CD4, histopatologia e carga viral

	IFN+RBV n = 22	PEG+RBV n = 59	P
Idade, anos (média ± DP)	40±9	42±9	0,37
Gênero masculino (%)	82	76	0,77
Peso, kg (média ± DP)	72±11	69±12	0,26
CD4, céls/mm ³ (mediana)	454	432	0,51
A2 + A3 (%)	73	100	<0,01
F3 + F4 (%)	46	67	0,13
Carga viral, UI/mL (mediana)	-	1.178.786	-

Em relação aos 59 pacientes que foram tratados com PEG+RBV, 45 receberam PEG alfa-2b e 14 PEG alfa-2a.

Tiveram o tratamento suspenso por reações adversas 2/22 (9%) pacientes que utilizaram IFN+RBV e 7/59 (12%) pacientes que foram tratados com PEG+RBV ($P > 0,05$).

Entre o grupo que foi tratado com PEG+RBV, além dos 7 (12%) pacientes que tiveram interrupção por efeitos colaterais, outros 27 (46%) pacientes não concluíram as 48 semanas de tratamento, tendo em vista não apresentarem RVP na semana 12. Assim, completaram o tratamento e tiveram avaliadas a resposta final de tratamento 25 (42%) pacientes: 4 com VHC-RNA positivo e 21 com VHC-RNA negativo. Entre estes, houve perda de contato com 1 paciente, sendo a RVS medida nos demais 20: 14 com VHC-RNA negativo e 6 com recidiva VHC-RNA positivo. Assim, por intenção de tratamento, a RVS foi 23% (14/59) naqueles que utilizaram PEG+RBV.

No grupo de pacientes tratados antes de 2002 que usaram IFN+RBV, a RVS foi observada em 14% (3/22).

Desta feita, nesta amostra estudada, não houve diferença estatisticamente significante no que diz respeito à RVS entre os grupos ($P = 0,54$). No entanto, o OR foi 1,9 (0,5 a 7,3).

Em relação à RVP medida no grupo PEG+RBV, 29/59 (49%) a obtiveram: 24 com PCR negativo e 5 com PCR positivo, mas com diminuição de 2 logs na CV. Deste último subgrupo, nenhum atingiu RVS. Dentre os 24 pacientes PCR negativos na 12ª semana, 14 (58%) obtiveram RVS.

DISCUSSÃO

Todos os pacientes HIV-positivos com infecção crônica pelo VHC são considerados candidatos para terapia anti-VHC,

devido ao risco de progressão para doença hepática terminal e risco aumentado de toxicidade hepática após o início da terapia ARV^(31,32).

Os critérios para indicação do tratamento são os mesmos utilizados para a infecção isolada pelo VHC, conforme orientação do consenso para manejo da hepatite C realizado pelo “National Institute of Health” (NIH) em 2002⁽²¹⁾: ALT elevada, RNA-VHC positivo, biopsia hepática com fibrose portal ou em ponte e sinais de atividade inflamatória moderada e necrose.

Mais recentemente, a nova Portaria Ministerial sobre Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C, publicada em setembro de 2007⁽⁶⁾, sugere que pacientes coinfectados por VHC/HIV com qualquer grau de fibrose (F1 a F4 pela classificação METAVIR) devam ser tratados com PEG associado à RBV.

Os fatores prognósticos desfavoráveis para RVS incluem sexo masculino, idade avançada, longo tempo de duração da infecção, presença de cirrose, abuso de álcool e imunossupressão. Os fatores virais para RVS incluem CV-VHC, genótipo e heterogeneidade viral^(1,9). Com base nessas informações, não é surpresa que os pacientes coinfectados apresentem menores taxas de resposta do que aqueles monoinfectados pelo VHC. Os coinfectados, além de imunocomprometidos, frequentemente são homens, apresentam maior CV-VHC e maior heterogeneidade viral, o que pode aumentar o risco de não resposta ao IFN.

No presente estudo, a amostra era constituída, tanto no grupo tratado com IFN como naquele tratado com PEG, de pacientes exclusivamente portadores do genótipo 1, em sua maioria do gênero masculino e aproximadamente metade a 2/3 com grau de fibrose F3-F4. No grupo tratado com PEG, a quantificação da CV pré-tratamento demonstrou tratar-se de população com alta CV, com mediana de 1.178.786 UI/mL.

Os valores de CD4 são preditivos de resposta ao tratamento. Se a contagem de CD4 for maior que 500 células/mm³ e a CV-HIV for inferior a 10.000 cópias/mL, a resposta será semelhante à dos não-infectados por HIV⁽³⁰⁾.

A contagem de células CD4 é utilizada também como critério para o início do tratamento. Os níveis de CD4 devem estar acima de 200 células/mm³. Naqueles com níveis abaixo de 200 células/mm³, o tratamento deve ser retardado devido à má resposta nesse subgrupo, além do risco de infecções oportunistas ser maior^(18,26,28,39). Os pacientes não devem apresentar infecção oportunista por ocasião do início do tratamento anti-VHC⁽³⁰⁾. SORIANO et al.⁽³²⁾ sugerem que, idealmente, a contagem de células CD4 deveria ser maior do que 350 células/mm³, valor de corte para o início dos ARV.

Em pacientes coinfectados com contagem de células acima de 350/mm³ e alta CV-HIV, não está claro até o presente, se a supressão da replicação do HIV deveria ser realizada primeiro, retardando a terapia anti-VHC ao momento de viremia do HIV indetectável⁽³²⁾.

Além do exposto, os valores de CD4 estão relacionados com o grau de fibrose hepática, que parece ser maior em pacientes com CD4 baixo⁽³⁰⁾. No presente estudo, a contagem média de células CD4 foi semelhante nos dois grupos, sendo maior do que 350 céls/mm³.

As publicações sobre tratamento do VHC com IFN+RBV em pacientes coinfectados, a maioria composta de estudos

observacionais, têm apontado taxas de RVS variando de 17,6% a 40,0%^(4, 15, 16, 19, 20, 25, 27, 34, 35).

Novas formulações de IFN têm sido desenvolvidas para melhorar a resposta ao tratamento e atualmente, o PEG+RBV constitui-se na pedra fundamental da terapia contra a hepatite C crônica^(13, 17).

PÉREZ-OLMEDA et al.⁽²⁴⁾ avaliaram um grupo de 68 coinfectados por VHC/HIV que utilizaram PEG+RBV. A RVS foi obtida em 35% (28% na análise por intenção de tratamento, 52% em genótipo 2/3 e 24% em genótipo 1). No entanto, não houve comparação com o tratamento convencional utilizando IFN+RBV.

Mais recentemente, o estudo PRESCO⁽²²⁾ avaliou uso de PEG+RBV (sem braço comparativo a IFN+RBV), sendo a taxa de RVS nos pacientes com genótipo 1 tratados por 48 semanas de 31%.

Alguns estudos comparando PEG+RBV versus IFN+RBV em pacientes coinfectados por VHC-1/HIV foram publicados.

CHUNG et al.⁽¹⁰⁾ apresentaram os dados de um estudo que comparou o uso de PEG+RBV versus IFN+RBV em coinfectados por VCV/HIV, mostrando RVS de 14 versus 6% ($P < 0,01$) nos pacientes com genótipo 1.

No mesmo ano foram publicados os resultados do estudo APRICOT (AIDS Pegasys Ribavirin International Co-Infection Trial)⁽³⁷⁾. Este é, até o presente momento, o maior estudo já conduzido avaliando o tratamento dos coinfectados por VHC/HIV com PEG+RBV. Foram incluídos 522 pacientes com genótipo 1 em três grupos de tratamentos: PEG+RBV, PEG+placebo e IFN+RBV, e todos receberam o tratamento pelo período de 48 semanas. As taxas de RVS foram 29%, 14% e 7%, respectivamente. No entanto, não há menção à análise estatística destes dados.

Outro grande estudo randomizado e controlado foi o RIBAVIC⁽⁸⁾, envolvendo 252 pacientes com genótipo 1 ou 4, divididos em dois grupos (PEG+RBV e IFN+RBV). As taxas de RVS foram maiores no grupo tratado com o PEG que no grupo tratado com IFN convencional (17% versus 6%, $P = 0,006$).

Resultados melhores podem ser observados no estudo de LAGUNO et al.⁽¹⁴⁾ com 63 pacientes com genótipo 1 ou 4, uma vez que obtiveram RVS maior no grupo tratado com PEG+RBV que no grupo IFN+RBV (38% versus 7%, $P = 0,007$).

Estudo mais recente de CRESPO et al.⁽¹¹⁾, avaliando 120 pacientes coinfectados, também demonstrou RVS significativamente maior naqueles com genótipo 1 que utilizaram PEG+RBV do que naqueles que utilizaram IFN+RBV (45% versus 14%; $P = 0,013$).

No presente estudo, os pacientes coinfectados por VHC-1/HIV tratados com PEG+RBV, apresentaram RVS de 23% e chance 1,9 vezes maior de obter RVS do que aqueles tratados com IFN+RBV (14%). No entanto, este resultado não apresentou diferença estatisticamente significativa, provavelmente pelo número de pacientes avaliados.

Cotejando estes resultados com aqueles apresentados nos ensaios clínicos internacionais, verifica-se que esta taxa de 23% de RVS alcançada no grupo tratado com PEG+RBV situa-se em nível intermediário em relação àqueles: superior aos estudos de CHUNG et al. (14%)⁽¹⁰⁾ e RIBAVIC (17%)⁽⁸⁾, semelhante ao de PÉREZ-OLMEDA et al. (24%)⁽²⁴⁾, inferior aos estudos PRESCO (31%)⁽²²⁾, APRICOT (29%)⁽³⁷⁾, de LAGUNO et al. (38%)⁽¹⁴⁾ e de CRESPO et al. (45%)⁽¹¹⁾. Por sua vez, em relação aos resultados observados no grupo tratado com IFN+RBV, observaram-se taxas de RVS em geral mais elevadas (14% versus 6%-7%), embora semelhantes às obtidas no estudo de CRESPO et al.⁽¹¹⁾.

Quase todos os pacientes que terão resposta ao tratamento anti-VHC, apresentam RVP⁽³²⁾. Portanto, um acesso precoce ao RNA-VHC após o início do tratamento pode permitir a identificação daqueles que vão se beneficiar de tratamento completo. Nos pacientes coinfectados, essa avaliação deve ser considerada crucial, porque as interações entre os ARV e a terapia anti-VHC são frequentes⁽³²⁾. Entretanto, alguns autores sugerem que a depuração do VHC pode ser retardada na presença do HIV⁽³⁶⁾ e portanto, existem críticas em relação à utilização da resposta precoce em 12 semanas no paciente coinfectado. Dados preliminares⁽²³⁾ mostram que, em pacientes coinfectados por VHC/HIV submetidos a tratamento anti-VHC, aqueles que irão atingir RVS apresentam declínio maior do que 2 logs em 12 semanas de tratamento. Entretanto, pacientes com alta CV-VHC podem apresentar RVP pobre, depurando o VHC mais tarde⁽⁷⁾. Mais recentemente, entretanto, tem sido sugerido que a RVP pode ser usada com segurança também em pacientes coinfectados VHC/HIV⁽³³⁾.

Observação que merece registro na presente amostra estudada é que, dentre os pacientes que apresentaram RVP, apenas parte (58%) daqueles com ausência de viremia nesta etapa do tratamento, viriam a apresentar RVS, enquanto nenhum daqueles com redução de 2 logs mas com viremia ainda presente, a obtiveram.

Mais recentemente, especial ênfase tem sido dada à resposta virológica rápida (RVR), obtida na semana 4 de tratamento, tanto para os pacientes mono infectados pelo VHC quanto para aqueles coinfectados por VHC/HIV. A Portaria Ministerial de 2007⁽⁷⁾ já contempla esta monitorização, enfatizando no entanto, que o tratamento não deve ser interrompido com base na RVR. Da mesma forma, o Painel Internacional com recomendações para a infecção VHC/HIV recentemente publicado⁽³³⁾ destaca que o melhor valor preditivo positivo de resposta ao tratamento é obtido quando o RNA-VHC negativo é obtido já na semana 4 de tratamento (RVR).

Portanto, o tratamento da hepatite C nos pacientes coinfectados por VHC-1/HIV nesta coorte de um programa de saúde pública, fora do contexto característico de ensaio clínico, parece sinalizar para resultados superiores quando do uso de PEG em comparação ao IFN associados à RBV, à semelhança dos ensaios clínicos internacionais.

Almeida PRL, Tovo CV, Rigo JO, Zanin P, Alves AV, Mattos AA. Alpha-interferon versus peg-interferon associated to ribavirin in the treatment of genotype 1 hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfecting patients. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(2):132-7.

ABSTRACT – Context - It has been suggested that coinfecting patients HCV/HIV must be treated with pegylated interferon associated to ribavirin (PEG+RBV), because of better rates of sustained virological response when compared to those treated with conventional interferon associated to ribavirin (IFN+RBV). There are few studies in the literature comparing these two treatment options in this population. **Objective** - To evaluate the sustained virological response to the treatment with IFN+RBV versus PEG+RBV in coinfecting patients HCV/HIV genotype 1, in a public health program. **Methods** - It is a cohort study, where the data of the coinfecting patients treated with IFN+RBV (before 2002) or PEG+RBV (from 2002) during 48 weeks in the Brazilian Health Ministry program were reviewed. Demographic characteristics were evaluated (age, gender and weight), CD4 cell count and histopathology - inflammatory activity (A) and fibrosis grade, by METAVIR classification. The significance level adopted was 5%. **Results** - Eighty one patients were evaluated, 22 treated with IFN+RBV and 59 treated with PEG+RBV. Both were similar relating to age, gender, weight, CD4 cell count and fibrosis grade. Those treated with IFN+RBV presented a greater proportion of A2+A3 patients than those treated with PEG+RBV ($P < 0.01$). The sustained virological response was 14% versus 23% in those using IFN+RBV or PEG+RBV respectively ($P = 0.54$). The Odds Ratio was 1.9 (0.5 to 7.3). **Conclusion** - Coinfecting patients HCV/HIV genotype 1 treated with PEG+RBV presented 1.9 more chance to obtain sustained virological response than those treated with IFN+RBV, however without statistical significance.

HEADINGS – HIV infections. Hepatitis C, chronic. Interferon-alpha. Ribavirin.

REFERÊNCIAS

1. Alberti A, Chemello L, Bonetti P, Casarin C, Diodati G, Cavalletto L, Cavalletto D, Frezza M, Donada C, Belussi F, et al. Treatment with interferon(s) of community-acquired chronic hepatitis and cirrhosis type C. The TVVH Study Group. *J Hepatol.* 1993;17(suppl 3):s122-s6.
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis.* 1995;15:5-14.
3. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24:289-93.
4. Bochet M, De Torres M, Valantin M. Efficacy and tolerance of interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV infected patients [abstract]. In: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 2003.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 863 de 04/11/2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite viral crônica C. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 34 de 28/09/2007. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
7. Buti M, Valdes A, Sanchez-Avila F, Esteban R, Lurie Y. Extending combination therapy with peginterferon alfa-2b plus ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C late responders: a report of 9 cases. *Hepatology.* 2003;37:1226-7.
8. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Ceron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2839-48.
9. Causse X, Godinot H, Chevallier M, Chossegros P, Zoulim F, Ouzan D, Heyraud JP, Fontanges T, Albrecht J, Meschivitz C, et al. Comparison of 1 or 3 MU of interferon alfa-2b and placebo in patients with chronic non-A non-B hepatitis. *Gastroenterology.* 1991;101:497-502.
10. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C; AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV co-infected persons. *N Engl J Med.* 2004;351:451-9.
11. Crespo M, Sauleda S, Esteban JI, Juarez A, Ribera E, Andreu AL, Falco V, Quer J, Ocaña I, Ruiz I, Buti M, Pihissa A, Esteban R, Guardia J. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients. *J Viral Hepat.* 2007;14:228-38.
12. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet.* 1998;351:351-5.
13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, 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.
14. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, Bargallo X, García-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, León A, Loncá M, Milinkovic A, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS.* 2004;18(13):f27-f36.
15. Landau A, Batisse D, Piketty C, Jian R, Kazatchkine M. Lack of interference between ribavirin and nucleoside analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant anti-retroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS.* 2000;14:1857-8.
16. Landau A, Batisse D, Van Huyen JPD, Piketty C, Bloch F, Pialoux G, Belec L, Petite JP, Weiss L, Kazatchkine MD. Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 2000;14:839-44.
17. Manns MP, McHutchison 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.
18. Mauss S, Klinker H, Ulmer A, Willer R, Weissbrich B, Albrecht H, Häussinger D, Jablonowski H. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4 cell count. *Infection.* 1998;26:16-9.
19. Morsica G, De Bona A, Foppa CU, Sitia G, Finazzi R, Lazzarin AL. Ribavirin therapy for chronic hepatitis C does not modify HIV viral load in HIV-1 positive patients under antiretroviral treatment. *AIDS.* 2000;14:1656-8.
20. Nasti G, Di Genaro G, Tavio M, Cadorin L, Tedeschi RM, Talamini R, Carbone A, Tirelli U. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirin. *AIDS.* 2001;15:1783-7.
21. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement – Management of hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;123:2082-99.
22. Núñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, Arazo P, Cervantes M, de Los Santos I, San Joaquín I, Echeverría S, Galindo MJ, Asensi V, Barreiro P, Sola J, Hernandez-Burruezo JJ, Guardiola JM, Romero M, García-Samaniego J, Soriano V; PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:972-82.
23. Pérez-Olmeda M, Martín-Carbonero L, Ríos P, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Predictive value of early virological response (12 weeks) to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-HCV infected patients [abstract]. In: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2003.
24. Pérez-Olmeda M, Nuñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P, García-Samaniego J, Martín-Carbonero L, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Pegylated IFN-a2b plus RBV as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 2003;17:1023-8.

25. Pérez-Olmeda M, Soriano V, Asensi V, Morales D, Romero M, Ochoa A, Sánchez-Montero F, Santin M, Guardiola J, Blanch J, Núñez M, Jiménez-Nácher I, García-Samaniego J; The HCV/HIV Spanish Study Group. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients with interferon alpha-2b plus ribavirin. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;19:1083-9.
26. Pesce A, Tailan B, Rosenthal E. Opportunistic infections and CD4 lymphocytopenia with interferon treatment in HIV infected patients [letter]. *Lancet*. 1993;341:1597.
27. Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, Altisent C, Ruiz I, Puig L, Esteban R, Guardia J. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology*. 2001;34:1035-40.
28. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, González J, Castro A, Castilla J, Martínez-Odriozola P, Colmenero M, Carballo E, Suárez D, Rodríguez-Piñero FJ, Moreno A, del Romero J, Pedreira J, González-Lahoz J. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus – Hepatitis-HIV Spanish Group HIV. *Clin Infect Dis*. 1996;23:585-91.
29. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Rodriguez-Rosado R, Gonzalez J, Pedreira J. Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical, and therapeutic implications. *J Hepatol*. 1999;31(suppl 1):119-23.
30. Soriano V, Kirk O, Antunes F, Ludgren J. The influence of hepatitis C on the prognosis of HIV: the EuroSIDA study [abstract]. In: XIIIth International AIDS Conference. Durban, 2000.
31. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzadis A, Cacoub P, Katlama C, Cargnel A, Mauss S, Dieterich D, Moreno S, Ferrari C, Poynard T, Rockstroh J. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS*. 2002;16:813-28.
32. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss S, Cacoub P, Cargnel A, Dieterich D, Hatzakis A, Rockstroh J. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS*. 2004;18:1-12.
33. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007;21:1073-89.
34. Suci L, Goldman D, Jones J, Weisz K, Dieterich D. Sustained virologic response following interferon and ribavirin therapy for hepatitis C patients who are co-infected with HIV [abstract]. In: Program and Abstracts of the 38th Conference of the Infectious Disease Society of America. New Orleans; 2000.
35. Sulkowski M. Interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected individuals [abstract]. In: 37th Infectious Diseases Society of America. Philadelphia, 1999.
36. Torriani F, Ribeiro R, Gilbert T. Early HCV viral dynamics in HIV/HCV-infected patients on HCV treatment [abstract]. In: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, 2002.
37. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Pásse S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT; APRICOT Study Group. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;351:438-50.
38. Tovo CV, Santos DE, Mattos AZ, Almeida PRLA, Mattos AA, Santos BR. Prevalência ambulatorial em um hospital geral de marcadores para hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Gastroenterol*. 2006;43:73-6.
39. Vento S, Di Perri G, Cruciani M, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Rapid decline of CD4 cells after IFN-alfa treatment in HIV infection. *Lancet*. 1993;341:958-9.

Recebido em 8/1/2008.

Reapresentado em 23/7/2008.

Aprovado em 1/8/2008.