



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Luciana Oliveira de Rezende Melo

**Análise comparativa do efeito de resposta ao tratamento da
hepatite C entre o interferon peguilado e interferon-alfa associados
à ribavirina em pacientes do HSE – RJ**

Rio de Janeiro

2013

Luciana Oliveira de Rezende Melo

Análise comparativa do efeito de resposta ao tratamento da hepatite C entre o interferon peguilado e interferon-alfa associados à ribavirina em pacientes do HSE – RJ

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof^a. Dra. Nádia Cristina Pinheiro Rodrigues

Rio de Janeiro

2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIÚS/BIBLIOTECA CB-A

M528 Melo, Luciana Oliveira de Rezende.
Análise comparativa do efeito de resposta ao tratamento da
Hepatite C entre o interferon peguilado e interferon-alfa associados à
ribavirina em pacientes do HSE-RJ / Luciana Oliveira de Rezende
Melo. – 2013.
86 f.

Orientador: Nádya Cristina Pinheiro Rodrigues.
Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências
Médicas.

1. Hepatite C - Tratamento – Teses. 2. Interferon – Teses.
3. Interferon alfa. 4. Ribavirina. 5. Saúde pública – Teses.
6. Fatores de risco – Teses. I. Rodrigues, Nádya Cristina Pinheiro.
II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

CDU 616.36-002

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Luciana Oliveira de Rezende Melo

Análise comparativa do efeito de resposta ao tratamento da hepatite C entre o interferon peguilado e interferon-alfa associados à ribavirina em pacientes do HSE – RJ

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 10 de janeiro de 2013.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Nádia Cristina Pinheiro Rodrigues (Orientadora)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof^a. Dra. Denise Leite Maia Monteiro
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof^a. Dra. Luciana Tricai Cavalini
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Aderbal Magno Caminada Sabra
Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO

Prof^a. Dra. Sandra de Moraes Pereira
Faculdade de Medicina de Teresópolis- UNIFESO

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

À minha família, especialmente à minha mãe, por dividir comigo todos os momentos, me apoiar incondicionalmente e ter sido o meu maior incentivo para a conclusão desta tese.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha existência, por todas as conquistas e por me auxiliar nos momentos de dificuldade.

À Dra Nadia Rodrigues, minha orientadora, sempre presente e dedicada, exemplo de ética e profissionalismo.

Ao Dr Haroldo Matos, meu primeiro orientador, que fez com que eu me encantasse pela pesquisa.

Ao Dr Paulo de Tarso, chefe do ambulatório de hepatologia do HSE, sempre educado e solícito.

Ao meu marido Julio e à minha filha Giovanna, pela paciência e compreensão.

Aos meus colegas de trabalho da UNIGRANRIO, pela confiança, apoio e incentivo.

A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.

Albert Einstein

RESUMO

MELO, Luciana Oliveira de Rezende. *Análise comparativa do efeito de resposta ao tratamento da Hepatite C entre o interferon peguilado e interferon-alfa associados à ribavirina em pacientes do HSE-RJ*. 2013.86f. Tese de Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

A Hepatite C (HC) é um sério problema mundial de saúde pública. Pelas estimativas da Organização Mundial da Saúde, calcula-se que cerca de 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus da hepatite C. O tratamento da HC objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. O objetivo deste estudo foi comparar o efeito de resposta ao tratamento da Hepatite C entre o interferon peguilado (PEGINF) + ribavirina (RBV) e interferon-alfa (INF) + ribavirina (RBV) além de avaliar a relação de fatores de risco, idade, sexo, genótipo, grau de fibrose hepática, tempo de tratamento e comorbidades associadas. Foi realizado levantamento retrospectivo dos prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatologia do Hospital dos Servidores do Estado do RJ (HSE), de 2001 a 2009. Modelos de regressão logística bivariadas e multivariadas foram utilizados nas análises. Cerca de 85% dos pacientes que trataram por 48 semanas e 15% dos que trataram por 24 semanas tiveram resposta virológica sustentada (RVS) positiva. Cerca de 65% dos pacientes que receberam PEGINF + RBV e 35% dos que receberam INF + RBV tiveram RVS positiva. Os achados deste estudo apontam que o efeito de resposta do tratamento de hepatite C com PEG-INF + RBV é superior ao tratamento com INF + RBV, e que a maior duração do tempo de tratamento também tem influência positiva na RVS. Em relação à interrupção do tratamento houve associação estatisticamente significativa entre o grau de fibrose hepática e a probabilidade de permanecer no tratamento, o risco de interrupção é seis vezes maior com o grau mais avançado de fibrose (F4) em relação ao menos avançado (F2). Também foi encontrado que o risco de interromper o tratamento após as primeiras 24 semanas para pacientes com genótipo 3 foi 2,5 vezes maior do que àqueles pacientes com genótipo 1.

Palavras-chave:Hepatite C. Tratamento. Interferons. Ribavirina. Fatores de Risco

ABSTRACT

Hepatitis C (HC) is a serious public health problem worldwide. According to estimates by the World Health Organization, about 3% of the world population is infected with hepatitis C virus. The objective of treatment of HC is to avoid the progression of liver disease by inhibition of viral replication. The aim of this study was to compare the effect of treatment response of hepatitis C between pegylated interferon (PEGINF) + ribavirin (RBV) and interferon-alpha (INF) + ribavirin (RBV) and evaluate the relationship of risk factors, age, gender, genotype, degree of fibrosis, treatment time and comorbidities. We conducted a retrospective study of medical records of patients seen at the clinic of Hepatology, Servants Hospital of the State of Rio de Janeiro (HSE), 2001 to 2009. Data were analyzed using bivariate and multivariate analyzes (logistic regression). About 85% of patients treated for 48 weeks, and 15% of those treated for 24 weeks had sustained virologic response (SVR) positive. About 65% of patients receiving PEGINF + RBV and 35% of those who received INF + RBV had positive SVR. In relation to treatment interruption, the association between the degree of liver fibrosis and the probability of remaining treatment was statistically significant. The risk of interruption is six times higher with more advanced fibrosis degree (F4) than compared to the less advanced fibrosis degree (F2). The risk of stopping treatment after the first 24 weeks for patients with genotype 3 was 2.5 times higher than those patients with genotype 1.

Keywords: Hepatitis C. Treatment. Interferons. Ribavirin. Risk Factors.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT -	Alanina aminotransferase
Anti-HCV -	Anticorpo contra hepatite C
DM -	Diabetes Mellitus
HAS -	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC -	Hepatite C
HIV -	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSE -	Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro
INF -	Interferon
MS -	Ministério da Saúde
OMS -	Organização Mundial da Saúde
PEGINF -	Interferon Peguilado
RFT -	Resposta ao Final do Tratamento
RVS -	Resposta Viroológica Sustentada
VHC -	Vírus da Hepatite C
VHC-RNA	Ácido Ribonucleico do Vírus da Hepatite C

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	10
1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1	Aspectos Epidemiológicos da Infecção pelo VHC	12
2.1.1	<u>Prevalência da Hepatite C</u>	12
2.1.2	<u>Vias de transmissão do vírus da hepatite C</u>	14
2.2	Genotipagem do vírus da hepatite C	16
2.3	Diagnóstico da hepatite C	18
2.4	Aspectos clínicos e tratamento da hepatite C	19
3	JUSTIFICATIVA	23
4	OBJETIVOS	24
5	ARTIGOS	25
5.1	Artigo 1	25
5.2	Artigo 2	39
5.3	Artigo 3	58
6	DISCUSSÃO	73
7	CONCLUSÃO	78
	REFERÊNCIAS	79
	ANEXO - Comitê de ética em pesquisa	86

INTRODUÇÃO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As hepatites virais constituem relevante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Têm elevada proporção de infecções assintomáticas e alto custo de diagnóstico etiológico, o que dificulta a realização de estudos que permitam conhecer sua magnitude e monitorar sua ocorrência para subsidiar estratégias de prevenção e controle (1).

São doenças causadas por diferentes agentes etiológicos, de distribuição universal, que têm em comum o tropismo primário pelo tecido hepático. Apresentam semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, mas possuem importantes diferenças epidemiológicas e quanto à sua evolução (2).

Os últimos 50 anos foram de notáveis conquistas no que se refere à prevenção e ao controle das hepatites virais. Os mais significativos progressos foram a identificação dos agentes virais, o desenvolvimento de testes laboratoriais específicos, o rastreamento dos indivíduos infectados e o surgimento de vacinas protetoras (2).

A distribuição das hepatites virais é universal, sendo que a amplitude dos diferentes tipos varia de região para região. No Brasil, também há grande variação regional na prevalência de cada um dos agentes etiológicos e a doença apresenta papel de destaque, não só pelo número significativo de indivíduos infectados, como também devido às possibilidades de complicações das formas agudas e crônicas (2).

Dentro deste contexto, a Hepatite C (HC) vem sendo apontada como a mais importante pandemia desse início de século 21, sendo responsável já pela maioria dos casos de transplantes de fígado em inúmeros países. Apesar de toda essa importância, persiste ainda um considerável grau de desconhecimento acerca dessa moléstia, tanto entre a população geral, como, até mesmo, entre profissionais da saúde. (1,2)

Quanto ao tratamento, os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da HC crônica têm vários efeitos colaterais, além de serem utilizados por um tempo prolongado, o que exige atendimento especializado e maiores gastos.

Outro aspecto a ser considerado é o elevado custo do tratamento, tanto para os indivíduos acometidos, quanto para a sociedade, já que no Brasil, existe a política de distribuição gratuita desses medicamentos pelo SUS. (2)

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos epidemiológicos da infecção pelo VHC

2.1.1 Prevalência da hepatite C

A HC é um sério problema mundial de saúde pública. O vírus da hepatite C (VHC) é a maior causa de doença hepática crônica no mundo, com altas taxas de mortalidade e morbidade (3).

Pelas estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), calcula-se que cerca de 3% da população mundial esteja infectada pelo VHC, perfazendo um total superior a 175 milhões de pessoas (5).

O comportamento epidemiológico da HC tem sofrido grandes mudanças nos últimos anos, no nosso país e no mundo. A mais efetiva detecção por parte dos bancos de sangue do VHC foi um fator decisivo que muito contribuiu para esta modificação (2).

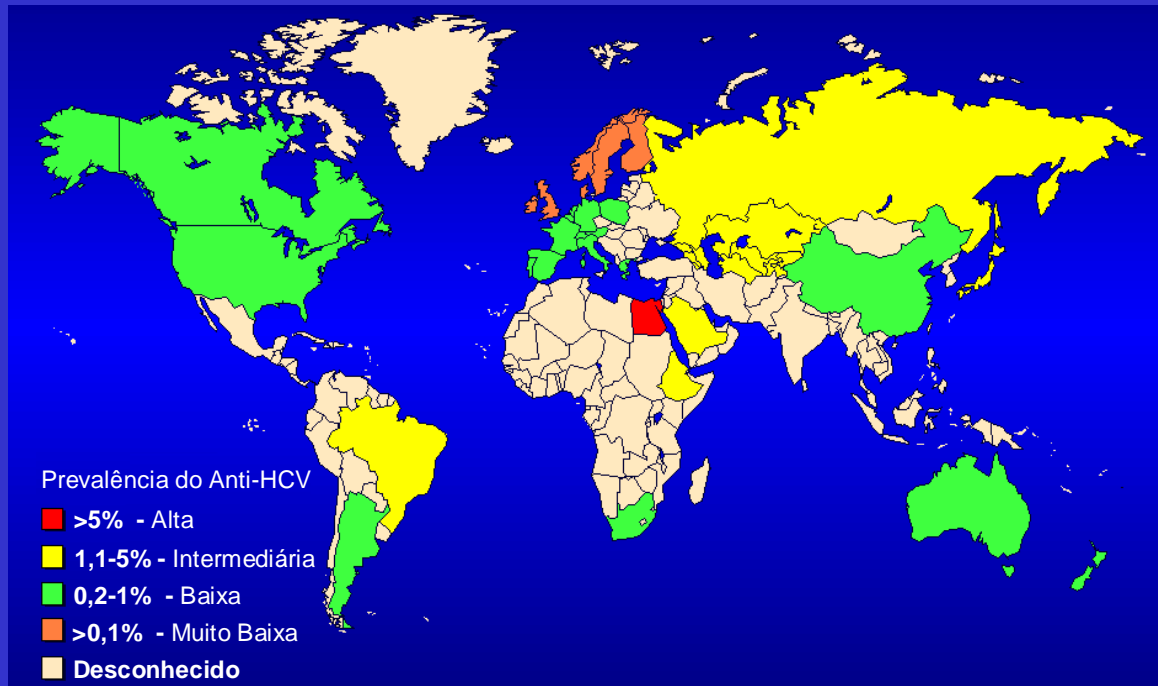
A história natural da HC é difícil de ser determinada, pois a infecção aguda pelo VHC é, em geral, assintomática, e as suas complicações se desenvolvem em torno de 30 anos depois da infecção (4).

É uma doença de curso assintomático; na maioria dos pacientes, de progressão lenta e silenciosa (4). Pode levar à hepatite crônica, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, além da necessidade de transplante hepático (5).

A maioria dos estudos sobre epidemiologia da HC é de soroprevalência. Estes estudos são tipicamente transversais, sendo observadas populações especiais, entre elas: doadores de sangue, portadores de doença hepática crônica, pacientes em hemodiálise (2,3).

Apesar de a HC ser considerada uma endemia mundial, há uma grande variação em sua distribuição geográfica (1).

Distribuição geográfica da infecção crônica pelo VHC em doadores de sangue



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA/2000

Figura 1 – Prevalência mundial da infecção pelo VHC em doadores de sangue

A prevalência de infecção crônica pelo VHC é estimada numa faixa de 1,5% a 15%, dependendo da região estudada (6).

Nos Estados Unidos, anualmente, a HC mata entre 8.000 a 10.000 pessoas (7).

A incidência da HC varia de menos 1% na população da Europa e Estados Unidos para até mais de 10% em regiões da Ásia e África (8).

Os países mais desenvolvidos têm a menor taxa de prevalência da HC incluindo a Alemanha, com aproximadamente 0,6%, o Canadá, com 0,8%, a França, em torno de 1,1% e a Austrália, com 1,1%. Nos Estados Unidos, estima-se que a prevalência seja em torno de 1,8%, no Japão, 1,5-2,3% e, na Itália, 2,2% (3,7,8).

A África é um continente com alta prevalência de HC, em torno de 5,3%. A África Saudita tem prevalência em torno de 3%. A África Central tem a mais alta

prevalência, 6%, e, na África Ocidental, estima-se que a prevalência seja de 2,4%. A África do Sul e a África oriental têm a mais baixa prevalência, estimada em 1,6% (9,10).

Segundo a OMS as taxas de prevalência de Hepatite C no Egito chegam a 20% (1).

A prevalência da infecção pelo VHC é mais alta em pacientes submetidos à hemodiálise do que na população em geral, possivelmente refletindo maior exposição a situações de risco (11).

Em 2011 foi publicado pelo Ministério da Saúde (MS) o Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais, no qual constam os resultados do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil entre 1999 à 2010 (12).

A maior prevalência da HC está nas capitais da região Norte (2,1%) e a menor, no Nordeste (0,7%). Os percentuais são semelhantes no Centro-Oeste (1,3%), Sudeste (1,2%) e Sul (0,9%) (12).

Os casos de HC foram mais frequentes no sexo masculino, que, de 1999 a 2010, somaram 60,5% (42.342) dos casos (12).

A maior proporção de casos de HC confirmados entre 1999 e 2010 encontra-se na faixa etária de 40 a 59 anos, que detém 54,4% dos eventos (12).

A forma clínica predominante dos casos de HC confirmados entre 1999 e 2010 é a crônica, em quaisquer das faixas etárias sob análise. Do total, 98,3% dos casos preencheram essa condição (12).

Para o anti-HCV, o resultado global da prevalência referente ao conjunto das capitais do Brasil foi de 1,38% (12). Constatou-se que a endemicidade da infecção pelo VHC é baixa, diferentemente dos parâmetros da OMS, que considera o país como de intermediária endemicidade, com prevalência da infecção situada entre 2,5% e 10% (5).

2.1.2 Vias de transmissão do vírus da hepatite C

Os principais grupos de risco para a infecção pelo VHC são: pacientes que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados (antes de 1993), usuários de

drogas injetáveis que compartilham seringas, parceiros sexuais de portadores de HC, pacientes em hemodiálise, profissionais da área de saúde e filhos de pacientes infectadas pelo VHC, pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pacientes portadores de aminotransferases (enzimas hepáticas) elevadas (12,13).

Há relatos de transmissão do VHC através de acupuntura, tatuagens e *piercings* (14).

O risco de transmissão vertical gira em torno de 5 a 7%, dependendo dos títulos de HCV-RNA: quanto maior a carga viral da genitora, maior o risco de transmissão da hepatite C (15).

Se houver coinfeção pelo (HIV), o risco de transmissão aumenta em quatro a cinco vezes. (16).

Não existe profilaxia para o recém-nascido que terá o anti-HCV da mãe nos primeiros 6 a 12 meses de vida. Em diferentes estudos, os anticorpos do neonato costumam desaparecer nesse período, podendo haver verdadeira contaminação com permanência do HCV-RNA em raros casos, principalmente quando houver coinfeção com HIV. A gravidez não está contra-indicada e a amamentação não é proibida (17,18).

A transmissão nosocomial é o principal meio de disseminação da infecção pelo VHC entre pacientes dialisados (11). O VHC pode ser introduzido nas unidades de diálise por pacientes que receberam múltiplas transfusões de sangue ou que pertencem a grupos de risco. Estes pacientes podem servir de reservatório do vírus e disseminar a infecção dentro da unidade de diálise. Isto tem levado a questionamentos sobre os possíveis fatores de risco e a discussões a respeito de medidas profiláticas. Alguns autores defendem a separação dos pacientes com anticorpos contra o VHC em uma sala de hemodiálise específica. Outros advogam que a transmissão nosocomial se deve à não observância das precauções universais. Este assunto permanece controverso (19, 20, 21).

A maioria dos estudos estima que o risco de transmissão sexual do VHC varia entre zero a 3%. Estas taxas podem variar em função dos grupos específicos estudados, como usuários de drogas, co-infectados por HIV e/ou vírus da hepatite B

(VHB), homossexuais e profissionais do sexo. A taxa de transmissão por via sexual entre casais monogâmicos é em torno de 1% (14,22).

Como o VHC e o HIV compartilham a mesma forma de transmissão, a coinfeção é comum. É estimado que 30% a 50% dos pacientes com HIV sejam co-infectados pelo VHC. Os estudos mostram que a HC é uma doença mais grave em pacientes co-infectados por HIV, ocorrendo rápida progressão de hepatite crônica para cirrose hepática e pior índice de resposta ao tratamento (16,23).

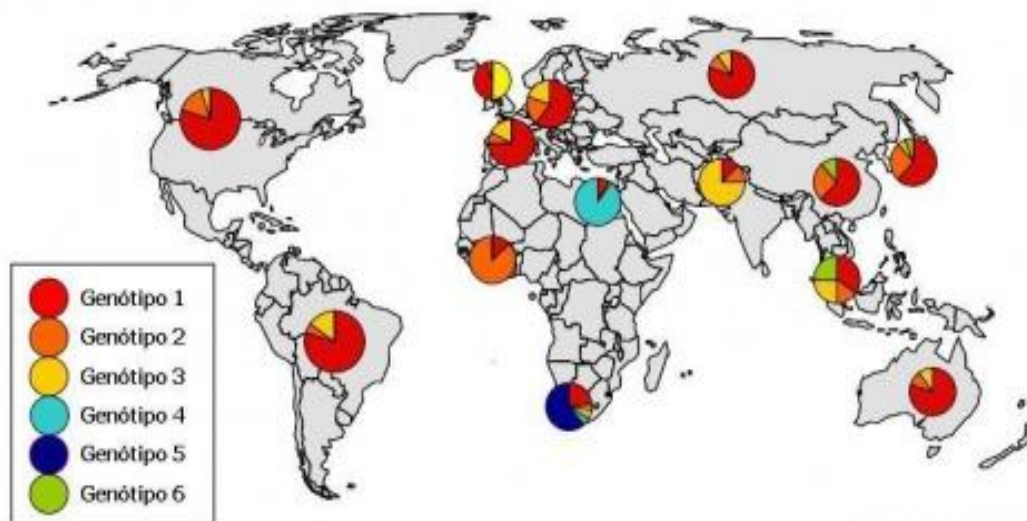
Outra situação frequente é o acidente com agulha, em profissionais da área de saúde. Bergk (2005) demonstrou que as possibilidades de adquirir HC nesses casos variam de 2% a 10%, esse risco de contaminação tem relação com a realização de procedimentos invasivos, tempo de serviço e ocorrência de acidentes percutâneos. Nestes casos, é desejável determinar o HCV-RNA entre 15 e 30 dias após o acidente profissional, pois não há vacina protetora até o momento (14).

2.2 Genotipagem do vírus da hepatite C

O VHC tem alta heterogeneidade genética. A análise filogenética das seqüências genômicas permitiu a caracterização de seis genótipos principais (1 a 6) e 52 subtipos. Dentro de um mesmo genótipo e subtipo podemos ainda ter variações do VHC, que são denominadas *quasispécies*. Isto é possível devido à replicação imperfeita do vírus, com o surgimento de pequenas e constantes mutações. As *quasispécies*, portanto, são formas mutantes virais, aleatórias, surgidas da seqüência genômica, caracteristicamente dominante, ou seja, o genótipo e o subtipo (24,25).

Apesar de o critério basear-se em biologia molecular, essa classificação tem implicações práticas, patogênicas, epidemiológicas e relacionadas com o tratamento pois, o genótipo 1 é mais resistente à terapia com interferon ou peginterferon associado à ribavirina em comparação com os genótipos 2 e 3 (26).

A distribuição dos genótipos é variável segundo as regiões geográficas (26,27).



Fonte: World Health Organization, 2009

Figura 2 - Distribuição geográfica mundial dos genótipos do vírus da hepatite C

Os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c e 3 são mais encontrados nas Américas do Sul e do Norte, Europa, Rússia, China, Japão, Nova Zelândia e Austrália; o genótipo 4a, no Egito e na África Central; o genótipo 5a, na África do Sul; o genótipo 6a, no sudeste da Ásia (10).

No Brasil, estudo sobre a distribuição dos genótipos coletados de pacientes cronicamente infectados pelo VHC, em laboratórios de diferentes cidades do país, demonstrou que 64,9% eram do genótipo 1; 4,6% do genótipo 2; 30,2% do genótipo 3; 0,2% do genótipo 4 e 0,1% do genótipo 5 (27,28).

Em adição a diferentes genótipos e substancial freqüência de mutação, pouca evidência temos a favor de que a infecção pelo vírus da hepatite C confira imunidade à reinfeção por cepa homóloga. Os genótipos devem ser considerados em futuros desenhos diagnósticos, terapêuticos e na produção de vacinas. Anticorpo gerado de um genótipo pode não proteger a reinfeção por outras variantes. Co-infecção com dois ou mais genótipos foi observada entre hemofílicos, porém infecções por múltiplos genótipos, em um mesmo paciente, não são comuns (29).

2.3 Diagnóstico da hepatite C

A descoberta do VHC aconteceu na década de 70, mas sua identificação ocorreu em 1989, através da inoculação, em chipanzés, de plasma ou soro de pacientes com hepatite viral (30).

Em 1992, Cristiano *et al* desenvolveram o teste de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), através do qual o RNA viral passou a ser determinado no soro e no fígado. A aplicação de testes diagnósticos veio a confirmar preliminares observações clínicas e epidemiológicas de que o vírus da VHC era o agente responsável pela vasta maioria dos casos de hepatite não-A não-B pós-transfusional. Assim, todas as pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemocomponentes até o início dos anos 90, com ou sem história de hepatite pós-transfusional, devem ser avaliadas para provável contaminação com o VHC. No Brasil, a partir de 1993, há a obrigatoriedade dos testes sorológicos (anti-HCV) em candidatos a doação de sangue (31).

A grande dificuldade de estudo da HC reside no fato deste vírus ser um patógeno humano, não havendo animal de experimentação ou meios de cultura que se adaptem à pesquisa, exceto o chipanzé, de custos proibitivos. Nas poucas investigações experimentais recentes, estudos demonstram que chipanzés se reinfectam com vírus homólogos e heterólogos, mesmo na presença de anticorpos neutralizantes. Ratos transgênicos que conseguem expressar a proteína do core desenvolveram esteatose hepática, no início da infecção pela hepatite C, evoluindo posteriormente para carcinoma hepatocelular. Já as proteínas E1/E2, nesse mesmo modelo animal, provocaram o desenvolvimento de manifestações extra-hepáticas, em glândulas salivares e lacrimais, semelhantes à síndrome de Sjögren (8).

Os testes diagnósticos podem ser divididos em testes sorológicos e testes moleculares. Os testes sorológicos são realizados por reação imunoenzimática. Sua utilização está voltada para o estudo de anticorpos e antígenos, permitindo a identificação do agente etiológico e/ou da etapa de evolução da infecção. O método ELISA é utilizado como avaliação inicial e o *immunoblot* para confirmação da presença do anti-HCV. Este teste pode apresentar resultado falso-negativo nos primeiros meses ou nos grupos com baixo valor preditivo para a infecção, o que

dificulta o diagnóstico de hepatite C aguda. Os testes moleculares são utilizados para estudo qualitativo e quantitativo do RNA viral e sua tipificação. Os testes qualitativos são baseados na técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) e apresentam um limite inferior de sensibilidade variando de acordo com o teste empregado. Além disso, também pode ser feita detecção do antígeno do core do vírus na biópsia hepática (32,33).

O diagnóstico da HC é determinado pela presença, no soro, dos anticorpos contra o VHC (anti-HCV) e pela pesquisa do HCV-RNA, através da técnica de PCR. A presença do anti-HCV não diferencia infecção atual e contato prévio que evoluiu para cura, portanto, é necessário que os indivíduos reagentes sejam confirmados pela pesquisa do HCV-RNA. A presença de RNA indica replicação, ou seja, infecção ativa, no paciente com hepatite aguda ou crônica (34).

O tempo de incubação da HC mostra-se bastante variável, de 14 a 160 dias, com média de 50 dias. Tanto a infecção aguda quanto a infecção crônica pelo VHC são, na maioria das vezes, assintomáticas. Logo após a contaminação, o melhor marcador e único disponível, até o presente, é a determinação do HCV-RNA, já que os anticorpos surgem apenas 4 a 10 semanas após o contágio. A técnica de biologia molecular mais adequada para a detecção do HCV-RNA é o PCR qualitativo, capaz de detectar baixas quantidades de vírus (34).

2.4 Aspectos clínicos e tratamento da hepatite C

Aproximadamente 15% dos pacientes infectados não evoluem para a forma crônica e eliminam espontaneamente o VHC. Na hepatite crônica ocorre elevação e persistência dos valores aumentados de RNA do VHC no soro, por período superior a seis meses. A evolução para doença crônica e cirrose hepática pode ser influenciada por diversos fatores como: sexo, idade, duração da infecção, grau de lesão hepática na biópsia inicial, estado imunológico e fatores virais como genótipo. Apesar de ser considerada doença assintomática, os pacientes podem apresentar fadiga, desconforto em hipocôndrio direito e prurido. Em torno de 10 a 20% das pessoas cronicamente infectadas vão desenvolver cirrose hepática e 1 a 5% vão desenvolver carcinoma hepatocelular em 20 a 30 anos (35).

Numa análise retrospectiva de 1.117 pacientes, Mehta *et al* (2003) detectaram que portadores de hepatite crônica C apresentam maior prevalência de diabetes mellitus (DM) tipo 2 e de intolerância à glicose que doentes com outras hepatopatias, chegando a acometer 21% dos portadores de hepatite C contra 12% dos de hepatite crônica B. A doença hepática contribui para a resistência insulínica porque leva a um prejuízo da secreção de insulina induzindo assim, a resistência hepática insulínica. Recentes estudos demonstraram que DM tipo 2 aumenta o risco de carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite C crônica com cirrose avançada (36,37).

Como as formas anictéricas da HC correspondem a cerca de 70% dos casos, os indivíduos contaminados evoluem de forma assintomática para a cronicidade, sem terem conhecimento da presença do anti-HCV ou mesmo do aumento de enzimas hepáticas, como a ALT (aspartato aminotransferase) (5).

A progressão para fibrose hepática e desenvolvimento de cirrose parecem estar associados aos fatores: uso de álcool, idade na qual adquiriu a infecção, duração da infecção pelo VHC, sexo masculino, além da coinfeção com HIV (35). O tratamento da HC objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. A redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, havendo, também melhora na qualidade de vida dos pacientes. Outras justificativas para o tratamento de HC são: a prevalência de 1 a 2% de portadores de HC no Brasil, causa mais freqüente de hepatopatia crônica; indicação mais freqüente de transplante hepático; tratamento custo-efetivo; benefício (bioquímico, virológico, histológico) em curto prazo de tempo; benefício (virológico) em longo prazo de tratamento; desaparecimento de manifestações extra-hepáticas e diminuição do risco de contaminação. Diante das drogas disponíveis, devem ser submetidos a tratamento pacientes com hepatite crônica C em estágio de doença hepática compensada. Indivíduos com doença hepática avançada não têm indicação de tratamento devido à exacerbação dos efeitos colaterais do interferon e ribavirina, além de registrarem baixa resposta à terapêutica (38,39).

A resposta virológica é o parâmetro mais seguro para avaliação da eficácia do tratamento. Define-se este tipo de resposta como: resposta ao final do tratamento (RFT): VHC-RNA indetectável ao terminar o tratamento; resposta virológica sustentada (RVS): VHC-RNA indetectável 24 semanas após o término do tratamento.(12). Quando a RVS é atingida significa cura em mais de 99% dos

pacientes (40). A avaliação da gravidade da fibrose hepática é importante na tomada de decisão do tratamento da HC crônica e o prognóstico. A biópsia hepática ainda é considerada como o método de referência para avaliar o grau de inflamação e a fase da fibrose, além confirmar o diagnóstico de hepatite crônica e de excluir ou detectar a presença de outras doenças (28,41).

De acordo com o Consenso sobre Conduitas nas Hepatites Virais B e C da SBH (28) recomenda-se usar para classificar a hepatite crônica o consenso SBP/SBH ou a classificação METAVIR, que leva em conta o grau de fibrose, a saber: F0= sem fibrose; F1= fibrose periportal sem septos; F2= fibrose periportal com raros septos; F3= fibrose periportal com numerosos septos; F4= cirrose (41). Está estabelecido que, quanto menor o grau de fibrose, mais eficaz é o tratamento. Segundo Everson (2004), os pacientes portadores de cirrose hepática clinicamente estabelecida, assim como os pacientes com grau mais avançado de fibrose na análise histológica, apresentam taxas mais baixas de RVS quando comparados com pacientes sem cirrose hepática e menor grau de fibrose (42).

Segundo Manns (2001), Fried (2002) e Hadziyannis (2004), os principais fatores preditores de resposta ao tratamento são a carga viral pré-tratamento baixa e o genótipo não 1 (43,44,45). Outros fatores preditivos também apontados são: sexo feminino, idade menor que 40 anos, ausência de resistência insulínica, peso menor que 75kg, ausência de fibrose ou cirrose na biópsia hepática (43,44,46).

Até meados da década de 90, a única medicação disponível para o tratamento da hepatite crônica C era o interferon. Porém, a RVS era observada em apenas 5 a 20% dos pacientes após 48 semanas de tratamento (47). Em 1998, foram publicados dois estudos, comparando os resultados da terapêutica com uso de interferon (INF) isolado e interferon associado à ribavirina, que demonstraram taxa de RVS significativamente maior nos pacientes que usaram a terapia combinada (48,49). Posteriormente, três grandes trabalhos demonstraram a superioridade do tratamento do interferon peguilado (PEGINF) associado à ribavirina (RBV) em comparação ao esquema de INF associado à RBV (43,44,45).

Os interferons são glicoproteínas produzidas *in vivo* por leucócitos em resposta à infecções virais, possuem um amplo espectro antiviral sendo considerados imunomoduladores (50). A diferença entre INF e PEGINF é que o PEGINF possui em sua composição a molécula de polietilenoglicol, que é uma molécula biologicamente inerte que pode ser ligada à proteínas para reduzir sua

degradação e ao mesmo tempo manter sua atividade biológica. Com isso, o medicamento tem diminuição do metabolismo com absorção mais lenta e meia vida mais longa. A peguilação do INF permitiu o uso da droga em intervalos maiores, podendo ser administrado semanalmente, ao contrário do INF que é administrado na dose de três milhões de unidades via subcutânea três vezes por semana (43,44,51).

A RBV é um análogo nucleosídeo sintético da guanosina com atividade *in vitro* contra vários tipos de vírus. Seu exato mecanismo de ação ainda é desconhecido. O mais aceito é a ação por inibição da RNA-polimerase viral. Além disso, somam-se efeitos imunomoduladores que também podem contribuir para sua eficácia(52).

No Brasil, o tratamento da HC crônica foi estabelecido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C do Ministério da Saúde em 2002, sendo revisado em 2007 e 2011. O protocolo atual, de 2011, preconiza o uso de PEGINF associado à ribavirina por 24 ou 48 semanas na dependência do genótipo encontrado (12).

De acordo com o referido protocolo brasileiro a dose recomendada do PEG-INF alfa-2a é 180 µg/semana e para o PEGINF alfa-2b a dose é de 1,5 µg/kg/semana, administradas subcutaneamente em combinação com a RBV. Para pacientes infectados com o genótipo 1, a dose da RBV varia com o peso, sendo utilizados 1.000 mg/dia em pacientes com peso corpóreo ≤ 75 kg ou 1.200 mg/dia para paciente com peso corpóreo > 75 kg por 48 semanas. Para pacientes com infecção pelos genótipos 2 ou 3, considerando a apresentação disponível no Brasil, a dose recomendada de RBV é de 1.000 mg/dia em combinação com PEGINF alfa por 24 semanas (12).

3 JUSTIFICATIVA

A hepatite C é um grave problema de saúde pública em todo o mundo inclusive no Brasil. Segundo estimativas, bilhões de pessoas já tiveram contato com VHC e milhões são portadores crônicos (1,2).

A grande importância da HC não se limita ao enorme número de pessoas infectadas, estende-se, também, às complicações da forma crônica. O VHC determina uma ampla variedade de apresentações clínicas, de portador assintomático ou hepatite aguda ou crônica, até cirrose e carcinoma hepatocelular. Considerando que as consequências da HC são diversas, o tratamento da HC é fundamental para impedir estas complicações. Além disso, com o tratamento ocorre melhoria da qualidade de vida do pacientes e redução das possibilidade de contágio, com consequente disseminação da doença. (12,40).

Os resultados deste estudo, serão fundamentais para nortear gestores e profissionais de saúde, quanto ao tratamento mais adequado para o paciente portador de hepatite C, de acordo com suas especificidades.

Apesar da frequência com que ocorrem as interrupções do tratamento da hepatite C, existem poucos estudos que avaliaram a relação entre os principais fatores de risco e a suspensão do tratamento. Este estudo pretende sensibilizar profissionais de saúde quanto à necessidade de conhecer as características gerais dos pacientes, traçar um perfil destes, visando otimizar o tratamento, melhorando assim a qualidade de vida desta população.

Existem muitos trabalhos na literatura internacional sobre a comparação das opções terapêuticas para hepatite C, porém estudos brasileiros sobre este tema são escassos.

4 OBJETIVOS

Objetivo geral:

Comparar o efeito de resposta ao tratamento da hepatite C entre o interferon peguilado associado à ribavirina e interferon-alfa associado à ribavirina nos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatologia do HSE entre 2001 à 2009

Objetivos específicos:

1) Descrever as características gerais dos pacientes que receberam tratamento para Hepatite C, com relação à faixa etária, sexo, genótipo, grau de fibrose hepática, comorbidades associadas (HAS e DM), tempo de tratamento (24 ou 48 semanas), tipo de tratamento (interferon peguilado associado à ribavirina ou interferon-alfa associado à ribavirina), resposta ao final do tratamento e resposta viral sustentada

2) Avaliar a associação entre os fatores: faixa etária, sexo, genótipo, grau de fibrose hepática, comorbidades associadas (HAS e DM), tempo de tratamento (24 ou 48 semanas), tipo de tratamento (interferon peguilado e interferon-alfa associados à ribavirina), em relação à resposta viral sustentada e resposta ao final do tratamento.

3) Avaliar a associação entre os fatores de risco: idade, sexo, genotipagem, grau de fibrose hepática, tempo de tratamento, tipo de tratamento além de comorbidades associadas, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), em relação à interrupção do tratamento da Hepatite C

5 ARTIGOS

5.1 Artigo 1 – artigo aceito na revista *Conhecimento e Diversidade*

Título: SOS HEPATITE C

AUTORES: Luciana Oliveira de Rezende Melo¹
Nadia Cristina Pinheiro Rodrigues²

¹Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da UERJ/
Professora adjunto mestre da UNIGRANRIO e professora assistente da
Universidade Estácio de Sá

² Professora da Faculdade de Ciências Médicas / Departamento de Tecnologia da
Informação e Educação em Saúde, Universidade do Estado do Rio de Janeiro;
membro do Conselho de Pós-Graduação de Ciências Médicas

RESUMO

A hepatite C é um sério problema mundial de saúde pública. A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) pode levar à hepatite crônica, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, além da necessidade de transplante hepático. A prevalência de infecção crônica pelo VHC é estimada numa faixa de 1,5% a 15%, dependendo da região estudada. No Brasil, varia em torno de 2%. Os principais grupos de risco para a infecção pelo VHC são: pacientes que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados (antes de 1993), usuários de drogas injetáveis que compartilham seringas, parceiros sexuais de portadores de hepatite C, pacientes em hemodiálise, profissionais da área de saúde e filhos de pacientes infectadas pelo VHC, pacientes portadores de HIV e pacientes portadores de aminotransferases (enzimas hepáticas) elevadas. Se houver coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o risco de transmissão aumenta em quatro a cinco vezes. O diagnóstico da hepatite C é determinado pela presença, no soro, dos anticorpos contra o VHC (anti-HCV) e pela pesquisa do HCV-RNA, através da técnica de PCR. Até o momento não existe vacina contra o VHC.

Palavras Chave: Hepatite C. Epidemiologia. Transmissão

ABSTRACT

Hepatitis C is a serious global public health problem. Infection with hepatitis C virus (HCV) can lead to chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and the need for liver transplantation. The prevalence of chronic HCV infection is estimated in a range from 1.5% to 15% depending on the region studied. In Brazil, varies around 2%. The main risk groups for HCV infection are: patients who received blood transfusions or blood products (before 1993), injecting drug users who share needles, sexual partners of patients with hepatitis C, hemodialysis patients, health professionals and children of patients infected with HCV, HIV patients and patients with aminotransferase (liver enzymes) elevated. If there is coinfection with human immunodeficiency virus (HIV), the risk of transmission increases in four to five times. The diagnosis of hepatitis C is determined by the presence in serum of antibodies against HCV (anti-HCV) and HCV RNA research through PCR. Until now date there is no vaccine against VHC.

Keywords: Hepatitis C. Epidemiology. Transmission

Introdução

As hepatites virais constituem um relevante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Têm elevada proporção de infecções assintomáticas e alto custo de diagnóstico etiológico, o que dificulta a realização de estudos que permitam conhecer sua magnitude e monitorar sua ocorrência para subsidiar estratégias de prevenção e controle (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

São doenças causadas por diferentes agentes etiológicos, de distribuição universal, que têm em comum o tropismo primário pelo tecido hepático. Apresentam semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, mas possuem importantes diferenças epidemiológicas e quanto à sua evolução (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Os últimos 50 anos foram de notáveis conquistas no que se refere à prevenção e ao controle das hepatites virais. Os mais significativos progressos foram a identificação dos agentes virais, o desenvolvimento de testes laboratoriais específicos, o rastreamento dos indivíduos infectados e o surgimento de vacinas protetoras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A distribuição das hepatites virais é universal, sendo que a amplitude dos diferentes tipos varia de região para região. No Brasil, também há grande variação regional na prevalência de cada um dos agentes etiológicos e a doença apresenta papel de destaque, não só pelo número significativo de indivíduos infectados, como também devido às possibilidades de complicações das formas agudas e crônicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A hepatite C é um sério problema mundial de saúde pública. O vírus da hepatite C (VHC) é a maior causa de doença hepática crônica no mundo, com altas taxas de mortalidade e morbidade (SHEPARD C, 2005).

A descoberta do VHC aconteceu na década de 70, mas sua identificação ocorreu em 1989, através da inoculação, em chipanzés, de plasma ou soro de pacientes com hepatite viral. O VHC pertence à família *flaviviridae*, formado por um genoma ácido ribonucleico (RNA) de fita simples (CHOO, 1989).

A história natural da hepatite C é difícil de ser determinada, pois a infecção aguda pelo VHC é, em geral, assintomática, e as suas complicações se

desenvolvem em torno de 30 anos depois da infecção (ALBERTI, CHEMELLO, 1999).

O comportamento epidemiológico da hepatite C tem sofrido grandes mudanças nos últimos anos, no nosso país e no mundo. A mais efetiva detecção por parte dos bancos de sangue do vírus C da hepatite foi um fator decisivo que muito contribuiu para esta modificação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A infecção pelo VHC pode levar à hepatite crônica, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, além da necessidade de transplante hepático. É uma doença de curso assintomático; na maioria dos pacientes, de progressão lenta e silenciosa (ALBERTI, CHEMELLO, 1999).

Epidemiologia

Pelas estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), calcula-se que cerca de 3% da população mundial esteja infectada pelo VHC, perfazendo um total superior a 170 milhões de pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Apesar de a hepatite C ser considerada uma endemia mundial, há uma grande variação em sua distribuição geográfica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

A prevalência de infecção crônica pelo VHC é estimada numa faixa de 1,5% a 15%, dependendo da região estudada (FERENCI P. et al., 2008).

A maioria dos estudos sobre epidemiologia da hepatite C é de soroprevalência. Estes estudos são tipicamente transversais, sendo observadas populações especiais, entre elas: doadores de sangue, portadores de doença hepática crônica, pacientes em hemodiálise.

Nos Estados Unidos, entre 8.000 a 10.000 pessoas morrem anualmente devido à hepatite C (WASLEY, ALTER, 2000).

A incidência da hepatite C varia de menos 1% na população da Europa e Estados Unidos para até mais de 10% em regiões da Ásia e África (HWANG, 2001).

Os países mais desenvolvidos apresentam as menores taxas de prevalência da hepatite C: Alemanha, com aproximadamente 0,6%, Canadá, com 0,8%, França, em torno de 1,1% e Austrália, com 1,1%. Nos Estados Unidos, estima-se que a prevalência seja em torno de 1,8%, no Japão, 1,5-2,3% e, na Itália, 2,2% (SHEPARD, 2005), (WASLEY, ALTER, 2000), (HWANG, 2001).

A África é um continente com alta prevalência de hepatite C, em torno de 5,3%. A África Saudita apresenta prevalência em torno de 3%; a África Central tem a mais alta prevalência, 6%; e, na África Ocidental, estima-se que a prevalência seja de 2,4%. A África do Sul e a África oriental têm as mais baixas prevalências do continente, ambas estimadas em 1,6% (MADHAVA, BURGESS, DRUCKER, 2002).

Segundo a OMS as taxas de prevalência de hepatite C no Egito chegam a 20% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Não se conhece, com precisão, a prevalência do VHC no Brasil; há registros feitos em diversas áreas, sugerindo que a prevalência esteja em torno de 2% da população em geral (PORTAL da saúde, 2008).

De acordo com a OMS, o Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para hepatite C, com prevalência da infecção situada entre 2,5% e 10% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Com base em dados da rede de hemocentros de pré-doadores de sangue, em 2002, a distribuição do vírus variou entre as regiões brasileiras: 0,62% no Norte, 0,55% no Nordeste, 0,28% no Centro-Oeste, 0,43% no Sudeste e 0,46% no Sul. Um dos poucos estudos de base populacional realizados na cidade de São Paulo estima que 1,42% da população seja portadora de Anti-HCV (anticorpo contra o VHC). Resultado semelhante foi obtido em um estudo de soroprevalência realizado em Salvador, cujos achados indicam que 1,5% da população seja portadora de Anti-HCV (MEDEIROS, 2004).

A prevalência da infecção pelo VHC é mais alta em pacientes submetidos à hemodiálise do que na população em geral, possivelmente refletindo maior exposição a situações de risco. (SALAMA G., 2000).

No Brasil, há vários estudos sobre transmissão de hepatite C em populações de pacientes hemodialisados. Em Salvador, a prevalência varia entre 23,8% a 42,2% (SANTANA, 2001); em Fortaleza, em torno de 52% (MEDEIROS, 2004), e 35,3% em Goiânia (NAGHETTINI, 1997). Mello e colaboradores encontraram prevalência de 8,4% de anti-HCV entre pacientes hemodialisados em Recife (MELLO LA, 2007).

Vias de Transmissão de Hepatite C

Os principais grupos de risco para a infecção pelo VHC são: pacientes que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados (antes de 1993), usuários de

drogas injetáveis que compartilham seringas, parceiros sexuais de portadores de hepatite C, pacientes em hemodiálise, profissionais da área de saúde e filhos de pacientes infectadas pelo VHC, pacientes portadores de HIV e pacientes portadores de aminotransferases (enzimas hepáticas) elevadas (PORTAL da saúde, 2008).

Há relatos de transmissão do VHC através de acupuntura, tatuagens e piercings (BERGK, BERG, NEUMANN, 2005).

O risco de transmissão vertical gira em torno de 5 a 7%, dependendo dos títulos de HCV-RNA: quanto maior a carga viral da genitora, maior o risco de transmissão da hepatite C (ROBERTS, YEUNG, 2002).

Se houver coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o risco de transmissão aumenta em quatro a cinco vezes. (DODIG, TAVILL, 2001).

Não existe profilaxia para o recém-nascido que terá o anti-HCV da mãe nos primeiros 6 a 12 meses de vida. Em diferentes estudos, os anticorpos do neonato costumam desaparecer nesse período, podendo haver verdadeira contaminação com permanência do HCV-RNA em raros casos, principalmente quando houver coinfeção com HIV. A gravidez não está contra-indicada e a amamentação não é proibida (HARDIKAR, 2002), (JONAS, 2002).

A transmissão nosocomial é o principal meio de disseminação da infecção pelo VHC entre pacientes dialisados (SALAMA G). O VHC pode ser introduzido nas unidades de diálise por pacientes que receberam múltiplas transfusões de sangue ou que pertencem a grupos de risco. Estes pacientes podem servir de reservatório do vírus e disseminar a infecção dentro da unidade de diálise. Isto tem levado a questionamentos sobre os possíveis fatores de risco e a discussões a respeito de medidas profiláticas. Alguns autores defendem a separação dos pacientes com anticorpos contra o VHC em uma sala de hemodiálise específica. Outros advogam que a transmissão nosocomial se deve à não observância das precauções universais. Este assunto permanece controverso (CENDEROGLO, 1995), (DE LAMBALLERIE, 1996), (GILLI, 1995).

A maioria dos estudos estima que o risco de transmissão sexual do VHC varia entre zero a 3%. Estas taxas podem variar em função dos grupos específicos estudados, como usuários de drogas, co-infectados por HIV e/ou vírus da hepatite B (VHB), homossexuais e profissionais do sexo. A taxa de transmissão por via sexual entre casais monogâmicos é em torno de 1% (BERGK, BERG, NEUMANN, 2005), (CARVALHO N P, 2007).

Como o VHC e o HIV compartilham a mesma forma de transmissão, a coinfeção é comum. É estimado que 30% a 50% dos pacientes com HIV sejam co-infectados pelo VHC. Os estudos mostram que a hepatite C é uma doença mais grave em pacientes co-infectados por HIV, ocorrendo rápida progressão de hepatite crônica para cirrose hepática e pior índice de resposta ao tratamento (DODIG, TAVILL, 2001), (MENDES-CORREA, BARONE, 2005).

Outra situação frequente é o acidente com agulha, em profissionais da área de saúde. Os vários estudos demonstram que as possibilidades de adquirir hepatite C nesses casos variam de 2% a 10%, esse risco de contaminação tem relação com a realização de procedimentos invasivos, tempo de serviço e ocorrência de acidentes percutâneos. Nestes casos, é desejável determinar o HCV-RNA entre 15 e 30 dias após o acidente profissional, pois não há vacina protetora até o momento (BERGK, BERG, NEUMANN, 2005).

Diagnóstico da Hepatite C

Em 1992, Cristiano *et al*, desenvolveram o teste de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), através do qual o RNA viral passou a ser determinado no soro e no fígado. A aplicação de testes diagnósticos veio a confirmar preliminares observações clínicas e epidemiológicas de que o vírus da VHC era o agente responsável pela vasta maioria dos casos de hepatite não-A não-B pós-transfusional. Assim, todas as pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemocomponentes até o início dos anos 90, com ou sem história de hepatite pós-transfusional, devem ser avaliadas para provável contaminação com o VHC. No Brasil, a partir de 1993, há a obrigatoriedade dos testes sorológicos (anti-HCV) em candidatos a doação de sangue (CRISTIANO, 1992).

O diagnóstico da hepatite C é determinado pela presença, no soro, dos anticorpos contra o VHC (anti-HCV) e pela pesquisa do HCV-RNA, através da técnica de PCR. A presença do anti-HCV não diferencia infecção atual e contato prévio que evoluiu para cura, portanto, é necessário que os indivíduos reagentes sejam confirmados pela pesquisa do HCV-RNA. A presença de RNA indica replicação, ou seja, infecção ativa, no paciente com hepatite aguda ou crônica (BERNARD, 2005).

Os testes diagnósticos podem ser divididos em testes sorológicos e testes moleculares. Os testes sorológicos são realizados por reação imunoenzimática. Sua utilização está voltada para o estudo de anticorpos e antígenos, permitindo a identificação do agente etiológico e/ou da etapa de evolução da infecção. O método ELISA é utilizado como avaliação inicial e o *immunoblot* para confirmação da presença do anti-HCV. Este teste pode apresentar resultado falso-negativo nos primeiros meses ou nos grupos com baixo valor preditivo para a infecção, o que dificulta o diagnóstico de hepatite C aguda. Os testes moleculares são utilizados para estudo qualitativo e quantitativo do RNA viral e sua tipificação. Os testes qualitativos são baseados na técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) e apresentam um limite inferior de sensibilidade variando de acordo com o teste empregado. Além disso, também pode ser feita detecção do antígeno do *core* do vírus na biópsia hepática (LAUER, G.M.; Walker, B.D., 2001), (MUÑOZ, G.G., 2006).

O tempo de incubação da hepatite C mostra-se bastante variável, de 14 a 160 dias, com média de 50 dias. Tanto a infecção aguda quanto a infecção crônica pelo VHC são, na maioria das vezes, assintomáticas. Logo após a contaminação, o melhor marcador e único disponível, até o presente, é a determinação do HCV-RNA, já que os anticorpos surgem apenas 4 a 10 semanas após o contágio (BERNARD, 2005).

Principais Sintomas e Evolução da Doença

Aproximadamente 15% dos pacientes infectados não evoluem para a forma crônica e eliminam espontaneamente o VHC. Na hepatite crônica ocorre elevação e persistência dos valores aumentados de RNA do VHC no soro, por período superior a 6 meses. A evolução para doença crônica e cirrose hepática pode ser influenciada por diversos fatores como: sexo, idade, duração da infecção, grau de lesão hepática na biópsia inicial, estado imunológico e fatores virais como genótipo. Apesar de ser considerada doença assintomática, os pacientes podem apresentar fadiga, desconforto em hipocôndrio direito e prurido. Em torno de 10 a 20% das pessoas cronicamente infectadas vão desenvolver cirrose hepática e 1 a 5% vão desenvolver carcinoma hepatocelular em 20 a 30 anos (WISE M, et al., 2008).

Numa análise retrospectiva de 1.117 pacientes, Mehta et al, detectaram que portadores de hepatite crônica C apresentam maior prevalência de diabetes mellitus (DM) tipo 2 e de intolerância à glicose que doentes com outras hepatopatias, chegando a acometer 21% dos portadores de hepatite C contra 12% dos de hepatite crônica B. A doença hepática contribui para a resistência insulínica por que leva a um prejuízo da secreção de insulina induzindo assim, a resistência hepática insulínica. Alguns estudos demonstraram que DM tipo 2 aumenta o risco de carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite C crônica com cirrose avançada (MEHTA,2000) (VELDT BJ, 2008).

Como as formas anictéricas da hepatite C correspondem a cerca de 70% dos casos, os indivíduos contaminados evoluem de forma assintomática para a cronicidade, sem terem conhecimento da presença do anti-HCV ou mesmo do aumento de enzimas hepáticas, como a ALT (aspartato aminotransferase) (ALBERTI, CHEMELLO, 1999).

A progressão para fibrose hepática e desenvolvimento de cirrose parecem estar associados aos fatores: uso de álcool, idade na qual adquiriu a infecção, duração da infecção pelo VHC, sexo masculino, além da coinfeção com HIV (WISE M, et al., 2008).

Conclusão

A hepatite C vem sendo apontada como a mais importante pandemia desse início de século 21, sendo responsável já pela maioria dos casos de transplantes de fígado em inúmeros países. A despeito de toda essa importância, persiste ainda um considerável grau de desconhecimento acerca dessa moléstia, tanto entre a população geral, como, até mesmo, entre profissionais da saúde.

A hepatite C é uma doença de notificação compulsória. Porém ainda existe grande subnotificação, pois a grande maioria dos acometidos apresenta formas assintomáticas ou oligossintomáticas, sendo dificilmente captados. A notificação adequada da doença nos fornece parâmetros para dimensionar a prevalência da hepatite C nas diferentes regiões do país, e com isso implementar estratégias de prevenção e promoção da saúde. Além disso, os dados de notificação constituem uma ferramenta importante para conscientização do poder público sobre a

necessidade do acesso ao tratamento a todos, melhorando a qualidade de vida e reduzindo o percentual de casos avançados da doença e os óbitos.

Quanto ao tratamento, os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento de hepatite crônica C têm vários efeitos colaterais, além de serem utilizados por um tempo prolongado, o que exige atendimento especializado e maiores gastos. Outro aspecto a ser considerado é o elevado custo do tratamento, tanto para os indivíduos acometidos, quanto para a sociedade, já que no Brasil, existe a política de distribuição gratuita desses medicamentos pelo SUS.

Como ainda não existe profilaxia ativa nem passiva contra a hepatite C a redução da infecção (e das doenças a ela relacionadas) requer a implementação de atividades de prevenção primária e secundária. A prevenção primária atua na redução da incidência da infecção; enquanto a prevenção secundária estaria direcionada à redução do risco de hepatopatia e carcinoma hepatocelular. A prevenção primária e secundária só são possíveis com a disseminação da informação e a necessidade do diagnóstico precoce da hepatite C.

Referências

1. ALBERTI A; CHEMELLO L; BENVENUTO L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 31 suppl 1, review, 1999, p.17-24.
2. BERGK A; BERG T; NEUMANN UP. Risk factors for the acquisition of hepatitis C, *Minerva Gastroenterol Dietol.*,2005 p.7-14.
3. BERNARD PH. Hepatitis B and C virological tests: interpretation and practical results in women. *Gynecol Obstet Fertil.* Jun; 33(6),2005 p: 423-428.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. HIV/Aids, hepatites e outras DST / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.196 p. il. - (Cadernos de Atenção Básica, n. 18) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites Virais: O Brasil está atento, 2005.
6. CAVALHO N. P.: Sexual transmission of hepatitis C, *Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo*, v.49 (5),2007 p. 271-277.
7. CENDOROGLO NETO M; et al. Environmental transmission of hepatitis B and hepatitis C viruses within the hemodialysis unit. *Artif Organs* . v.19, 1995 p.251-255.
8. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (2005). Disponível em < <http://www.cdc.gov/epiinfo>>. Acesso em 21-setembro-2012
9. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings. *MMWR*, v.50,2003 p.1-36.
10. CHOO QL; et al. Isolation of a CDNA clone derived from a blood born non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*; 1989 244 p. 359-362.
11. CRISTIANO K; et al. Hepatitis C viral RNA in serum of patients with chronic non-A, non-B hepatitis: detection by the polymerase chain reaction using multiple primer sets. *Arch Virol Suppl*; 4,1992 p. 172-178.
12. DE LAMBALLERIE X; et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *J Med Virol*, 49:1996 p. 296-302.
13. DODIG M; TAVILL AS. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfections. *J Clin Gastroenterol*, Nov-Dec;33(5):2001, p. 367-374.

14. FERENCI P. et al. A randomized prospective Trial of ribavirin 400mg/Day versus 800mg/Day in combination with peginterferon alfa 2^a in hepatitis C vírus genotypes 2 and 3. *Hepatology*, v.47, 2008, p. 1816-1823.
15. GILLI P; et al. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. *Nephron*; 70:1995, p. 301-306.
16. HARDIKAR W. J Hepatitis C in childhood, *Gastroenterol Hepatol.*, Apr;17(4), 2002,p. 476-481.
17. HWANG SJ Hepatitis C virus infection: an overview, *J Microbiol Immunol Infect.*, Dec;34(4),2001, p.227-234.
18. LAUER, G.M.; Walker, B.D. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001 Jul 5; 345(1):p 41-52.
19. MADHAVA V; BURGESS C; DRUCKER E. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis.* May;2(5),2002, p. 293-302.
20. MEDEIROS MT; et al. Prevalência e fatores associados à hepatite C em pacientes em hemodiálise. *Rev. Saúde Pública* v.38 n.2 São Paulo, abr.,2004,p. 12-19.
21. MELLO LA e cols. Soroprevalência da hepatite C em pacientes hemodialisados. *Ver. da Soc. Bras. de Med. Trop.* 40(3), 2007, p.290-294.
22. MENDES-CORREA MC, BARONE. A Hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus. A review and experience of a Brazilian ambulatory. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* Mar-Apr; 47(2), 2005p. 59-64.
23. MEHTA SH ET al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the united States. *Ann Intern Med*, v. 9, 2000, p. 133-592.
24. MUÑOZ, G.G. Diagnóstico serológico y virológico de la hepatitis C. *Gastr Latinoam.* 2006; 17(2): 249-252
25. NAGHETTINI AV; et al. Soroprevalência do vírus da hepatite C na população em diálise de Goiânia, GO. *Rev Soc Bras Med Trop*, 30, 1997,p.113-117.
26. PORTALda saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/saude/>. Acesso em: 21-setembro-2012.
27. ROBERTS EA, YEUNG L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology.* Nov; 36(5 Suppl 1), 2002,p. 106-113.
28. SALAMA G, Rostaing L, Sandres K, Izopet J. Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units: a multicenter study. *Journal of Medical Virology* v.61,2000, p.44-51.

29. SANTANA GO, et al. Anticorpo contra o vírus C da hepatite em pacientes sob programa de hemodiálise em Salvador. *Arq. Gastroenterol.* v 38 n 2 São Paulo, 2001, p.32-36.
30. SHEPARD C, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect. Dis.* 5, 2005, p. 558-567.
31. VELDT BJ ET al; Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma Among Patients with Hepatitis C Cirrhosis and Diabetes Mellitus. *Hepatology*, v.47, 2008, p. 1856-1862.
32. WASLEY A, ALTER MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Seminars in Liver Diseases* 20, 2000, p. 1-16.
33. WISE M, et al. Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995-2004, *Hepatology*, v. 47, 2008 p. 1128-1135.
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec*, 2002, 75: 17-28. Disponível em www.who.int. acesso em 21 setembro 2012.
35. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis C – 2002 Geneva: WHO, 2003(update). Disponível em www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf. Acesso em 21 setembro 2012.

5.2 ARTIGO 2 – artigo submetido à revista Cadernos de Saúde Pública

Título

Comparação da resposta ao tratamento da Hepatite C entre o interferon peguilado e interferon-alfa associados à ribavirina em pacientes do HSE – RJ

Título corrido

Análise da resposta ao tratamento da hepatite C, HSE – RJ

Título em inglês

Comparison of response to treatment of hepatitis C between pegylated interferon-alpha and interferon associated with ribavirin in patients HSE – RJ

Título em espanhol

Comparación de la respuesta al tratamiento de la hepatitis C entre el interferón pegilado alfa y el interferón asociado con ribavirina en pacientes HSE - RJ

Autores

Luciana Oliveira de Rezende Melo¹

Denise Leite Maia Monteiro²

Mary Therezinha Alexandre Simen Rangel³

Nádia Cristina Pinheiro Rodrigues⁴

¹Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ / Professora adjunto mestre da UNIGRANRIO e professora assistente da Universidade Estácio de Sá e-mail: lu.rezende@terra.com.br

²Professor Adjunto FCM/UERJ; Professor Titular UNIFESO (Teresópolis); email: denimonteiro2@yahoo.com.br

³Professora Titular da Área de Ensino-Aprendizagem da UERJ, Departamento de Tecnologias da Informação e Educação em Saúde e no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ; email: mary.rangel@lasalle.org.br

⁴Professora Adjunta do Departamento de Tecnologias da Informação e Educação em Saúde / Faculdade de Ciências Médicas (FCM) / Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); membro do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da FCM/UERJ; Pesquisadora do Instituto Oswaldo Cruz / Fundação Oswaldo Cruz; e-mail: nadia@lampada.uerj.br; nadialampada@yahoo.com.br

Resumo

O objetivo deste estudo foi comparar o efeito de resposta ao tratamento da Hepatite C entre o interferon peguilado (PEGINF) + ribavirina (RBV) e interferon-alfa (INF) + RBV, além de avaliar a relação de outros fatores que poderiam influenciar a resposta ao tratamento, como idade, sexo, genotipagem, grau de fibrose hepática, tempo de tratamento e comorbidades associadas. Foi realizado levantamento retrospectivo dos prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatologia do HSE (Rio de Janeiro), de 2001 a 2009. Foram utilizados modelos de regressão log-binomiais bivariados e multivariados. Cerca de 85% dos pacientes que trataram por 48 semanas e 15% dos que trataram por 24 semanas tiveram resposta virológica sustentada (RVS). Cerca de 65% dos pacientes que receberam PEGINF + RBV e 35% dos que receberam INF + RBV tiveram RVS positiva. Os achados deste estudo apontam que o efeito de resposta do tratamento de hepatite C com PEGINF + RBV é superior ao tratamento com INF + RBV, e que a maior duração do tempo de tratamento também tem influência positiva na RVS.

Palavras Chave: Hepatite C; Tratamento; Fatores de Risco; Interferons; Ribavirina

Abstract

The aim of this study was to compare the effect of treatment response in hepatitis C between pegylated interferon (PEGINF) + ribavirin (RBV) and interferon-alpha (INF) + ribavirin (RBV) and to evaluate the relationship of other factors that could influence response to treatment, such as, age, gender, genotype, degree of fibrosis, treatment period and comorbidities. We conducted a retrospective study of medical records of patients seen at the clinic of Hepatology, HSE (Rio de Janeiro), 2001 to 2009. Bivariate and multivariate log-binomial regression models were used in data analysis. About 85% of patients treated for 48 weeks, and 15% of those treated for 24 weeks showed sustained virologic response (SVR). About 65% of patients receiving PEGINF + RBV and 35% of those who received INF + RBV had positive RVS. The findings of this study indicate that the response effect of treating hepatitis C PEGINF + RBV is superior to treatment with + INF RBV and that longer treatment time also has a positive influence on RVS.

Keywords: Hepatitis C; Treatment; Risk Factors; Interferons; Ribavirin

Resumen

El objetivo de este estudio fue comparar el efecto de la respuesta al tratamiento de la hepatitis C entre interferón pegilado (PEGINF) + ribavirina (RBV) y el interferón alfa (INF) + RBV, y evaluar la relación de otros factores que podrían influir en la respuesta tratamiento, tales como edad, sexo, genotipo, grado de fibrosis, tiempo de tratamiento y comorbilidades. Hemos realizado un estudio retrospectivo de los pacientes atendidos en el HSE (Rio de Janeiro), 2001-09. Se utilizaron modelos de regresión log-binomial bivariado y multivariado. Alrededor del 85% de los pacientes tratados durante 48 semanas, y el 15% de los pacientes tratados durante 24 semanas mostraron una respuesta virológica sostenida (RVS). Cerca del 65% de los pacientes que reciben PEGINF + RBV y el 35% de los que recibieron IFN + RBV SVR fueron positivos. Los resultados de este estudio indican que el efecto de respuesta de tratamiento de la hepatitis C PEGINF + RBV es superior al tratamiento con IFN + ribavirina y los tiempos de tratamiento más largo, que también tienen una influencia positiva en la RVS.

Introdução

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) representa grande problema mundial de saúde pública. Pelas estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência global encontra-se em torno de 3%, com mais de 175 milhões de portadores crônicos da infecção.¹ Os fatores de risco fortemente associados à infecção são: uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea antes da introdução da pesquisa do anti-HCV em doadores de sangue e, em menor escala, acidentes de punção.^{2,3} Aproximadamente 30% das pessoas infectadas desenvolvem cirrose em 20 a 30 anos e 1 a 4% têm grandes chances de desenvolver carcinoma hepatocelular.² Estudos prospectivos demonstram que 60 a 85% das infecções pelo VHC evoluem para cronificação.^{2,4} Além disso, a infecção pelo VHC é a mais comum indicação de transplante hepático nos Estados Unidos.¹

Em 2011, o Ministério da Saúde publicou o Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais, indicando prevalência global referente ao conjunto das capitais do Brasil de 1,38%.⁴ Constatou-se que a endemicidade da infecção pelo VHC é baixa, diferentemente dos parâmetros da OMS, que considera o país como de endemicidade intermediária, com prevalência da infecção situada entre 2,5 e 10%.^{1,4}

O tratamento da hepatite C (HC) objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. A redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, havendo também, melhora na qualidade de vida dos pacientes e diminuição do risco de transmissão da doença.⁴

Para indicar o tratamento deve-se considerar o risco de progressão da doença, a probabilidade de resposta terapêutica, os efeitos adversos ao tratamento e a presença de comorbidades.⁴

A resposta virológica é o parâmetro mais seguro para avaliação da eficácia do tratamento. Define-se este tipo de resposta como: resposta ao final do tratamento (RFT): VHC-RNA indetectável ao terminar o tratamento; resposta virológica sustentada (RVS): VHC-RNA indetectável 24 semanas após o término do tratamento.⁴ Quando a RVS é atingida significa cura em mais de 99% dos pacientes.⁵

Até meados da década de 90, a única medicação disponível para o tratamento da hepatite crônica C era o interferon. Porém, a RVS era observada em apenas 5 a 20% dos pacientes após 48 semanas de tratamento.⁶ Em 1998, foram publicados dois estudos,

comparando os resultados da terapêutica com uso de interferon isolado e interferon associado à ribavirina, que demonstraram taxa de RVS significativamente maior nos pacientes que usaram a terapia combinada.^{7,8} Posteriormente, três grandes trabalhos demonstraram a superioridade do tratamento do interferon peguilado (PEG-INF) associado à ribavirina em comparação ao esquema de interferon associado à ribavirina.^{9,10,11}

No Brasil, o tratamento da HC crônica foi estabelecido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C do Ministério da Saúde em 2002, sendo revisado em 2007 e 2011. O protocolo atual, de 2011, preconiza o uso de interferon peguilado associado à ribavirina por 24 ou 48 semanas na dependência do genótipo encontrado.⁴

Existem muitos trabalhos na literatura internacional sobre a comparação das opções terapêuticas para hepatite C, porém estudos brasileiros sobre este tema são escassos.

O objetivo deste estudo foi comparar o efeito de resposta ao tratamento da Hepatite C entre o interferon peguilado + ribavirina e o interferon-alfa + ribavirina e, adicionalmente, avaliar a relação de outros fatores que poderiam influenciar a resposta ao tratamento, como, idade, sexo, genotipagem, grau de fibrose hepática, tempo de tratamento e comorbidades associadas (hipertensão arterial sistêmica e diabetes melittus).

Material e Métodos

Desenho do estudo:

Coorte histórica, na qual foi realizado levantamento retrospectivo dos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HSE), de 2001 a 2009, para avaliar a resposta ao tratamento. Os dados foram coletados a partir da busca ativa em prontuários do ambulatório.

População do estudo:

Dos 193 pacientes portadores de hepatite C selecionados inicialmente, três foram excluídos por terem sido tratados apenas com interferon. Destes 190, 53 pacientes que interromperam o tratamento antes do período pré-determinado foram também excluídos da análise, restando 137 pacientes.

Crítérios de elegibilidade: ser portador de hepatite C, ter 30 anos ou mais, apresentar genótipo tipo 1 ou 3 (independente do subtipo), apresentar grau de fibrose hepática “F2”, “F3” ou “F4” (segundo os critérios de Metavir: F2 - fibrose porta com alguns septos, F3 - muitos septos sem cirrose e F4 - cirrose), ter recebido pela primeira vez tratamento com interferon peguilado (alfa 2a ou alfa 2b) combinado à ribavirina (PEGINF+RBV) ou com interferon-alfa

combinado à ribavirina (INF+RBV) e não ter interrompido o tratamento antes do período pré-determinado.

Análise estatística:

Os preditores categóricos investigados foram: idade (30-39; 40-49; 50-59; ≥ 60), sexo, genótipo (1; 3), grau de fibrose hepática (F2; F3; F4), tipo de tratamento (INF+RBV; PEGINF+RBV), tempo de tratamento em semanas (24; 48), diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica.

As variáveis resposta investigadas foram: resposta imediata ao final do tratamento (RFT: resposta após o término do período de tratamento) e resposta viral sustentada (RVS: resposta após 6 meses do término do tratamento).

Frequências absolutas e relativas foram calculadas para as variáveis categóricas. Testes estatísticos foram utilizados para comparar a proporção de pacientes segundo categoria. Modelos de regressão log-binomial bivariados foram utilizados para avaliar a associação entre os preditores e a resposta ao tratamento. Análises multivariadas também foram realizadas para avaliar a associação entre tipo de tratamento e a resposta terapêutica, bem como a relação entre o tempo de tratamento e a resposta terapêutica. As covariáveis incluídas no modelo foram: tipo de tratamento, tempo de tratamento, faixa etária, sexo e genótipo.

Todas as análises foram realizadas com o programa Epi Info/versão 3.5.3 e Stata/SE 8.0 for Windows.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro - HSE (parecer nº000.387).

Resultados

Na Tabela 1 são descritas as características gerais dos participantes do estudo. Mais de 90% dos pacientes investigados encontravam-se entre 30 e 59 anos, apenas 9,5% tinham 60 anos ou mais. Em relação ao sexo, 51,1% eram do sexo masculino e 48,9% feminino. Apenas 11,7% dos participantes apresentaram genótipo tipo 3, os demais (88,3%) apresentaram genótipo tipo 1. A maioria dos pacientes (60,7%) apresentou grau de fibrose hepática F3, sendo apenas 3% classificados como F4 (cirrose) e o restante como F2. Hipertensão arterial estava presente em de 22,6% dos pacientes e diabetes em 8%. Para a maioria dos pacientes foi prescrito e realizado tratamento de 48 semanas (70,8%), apenas para 29,2% o tratamento prescrito e realizado foi de 24 semanas. Quanto à medicação utilizada, 51,8% dos

participantes receberam interferon peguilado + ribavirina e o restante, interferon + ribavirina. A maioria dos pacientes tratados que apresentaram resposta positiva ao final do tratamento, tiveram resposta viral sustentada após seis meses do término do tratamento (83%).

Ao comparar as proporções de pacientes tratados (sem interrupção) por 24 e 48 semanas segundo o genótipo, observa-se que 77% dos pacientes com genótipo 1 foram tratados por 48 semanas, enquanto apenas 25% dos pacientes com genótipo 3 foram tratados por igual período. Houve diferença estatisticamente significativa entre tempo de tratamento e genótipo (p -valor $< 0,00007$). Em relação ao tipo de tratamento, observa-se que 57% dos pacientes com genótipo 1 receberam interferon peguilado + ribavirina, enquanto apenas 12,5% dos pacientes com genótipo 3 receberam igual terapia. Também foi observada diferença estatisticamente significativa entre tipo de tratamento e genótipo (p -valor $< 0,0007$).

Na Tabela 2 foram comparadas as características os pacientes que apresentaram RVS ($n = 66$) com aqueles que não apresentaram ($n = 71$). Observa-se que existe associação positiva entre o tempo de tratamento prescrito ao paciente e o sucesso do tratamento. A RVS foi atingida em cerca de 85% dos pacientes que completaram o tratamento de 48 semanas e em apenas 15% dos pacientes tratados por 24 semanas. O tipo de tratamento também se mostrou associado à RVS: cerca de 65% dos pacientes que receberam PEGINF + RBV responderam ao tratamento, enquanto apenas 35% dos que receberam INF + RBV tiveram RVS positiva.

Na Tabela 3, as análises bivariadas (lado esquerdo da tabela) indicaram que tempo de tratamento e tipo de tratamento estão associados à resposta ao tratamento (resposta ao final e resposta viral sustentada). Ao controlar o efeito de outros preditores utilizando o modelo log-binomial múltiplo ajustado por genótipo, faixa etária, sexo e tempo de tratamento, a associação entre tipo de tratamento e resposta viral sustentada permanece significativa (p -valor $< 0,01$). Pacientes que receberam interferon peguilado + ribavirina apresentaram probabilidade 65% maior de responder ao tratamento do que os que receberam interferon + ribavirina. Também se manteve significativa a relação entre o tempo de tratamento e a resposta viral sustentada. Pacientes tratados por 48 semanas apresentaram uma probabilidade 3% maior de responder ao tratamento do que aqueles tratados por 24 semanas, ajustando por genótipo, faixa etária, sexo e tipo de tratamento.

Discussão

De maneira geral, os resultados obtidos no tratamento da hepatite crônica C têm apontado significativa melhora com o tratamento combinado do interferon peguilado associado à ribavirina. O tratamento durante 48 semanas do interferon peguilado associado à ribavirina tem sido recomendado para pacientes infectados com VHC genótipo 1, que é a variante mais comum, não apenas no Brasil, mas também nos Estados Unidos e Europa.^{4,5,12}

Dois grandes estudos compararam as taxas de RVS entre pacientes tratados com o esquema INF associado à RBV e os tratados com PEG-INF associado à RBV, todos com terapia por 48 semanas. Nestes trabalhos, as taxas de RVS para o tratamento com o primeiro esquema foi de 44-47% e para o PEG-INF +RBV variou entre 54-56%.^{9,10} Os achados do presente estudo corroboram os resultados da literatura, apontando que pacientes que recebem interferon peguilado associado à ribavirina têm probabilidade 65% maior de responder ao tratamento do que os que receberam interferon associado à ribavirina, independente do genótipo, grau de fibrose hepática, idade, sexo e tempo de tratamento.

Hadziyannis e col (2004) realizaram ensaio clínico multicêntrico com 1131 pacientes para avaliar o tempo de tratamento mais adequado (24 ou 48 semanas) em relação à RVS. Foi verificado que para o genótipo 1, o tempo de 48 semanas é melhor do que 24 semanas, com taxa de RVS de 52%. Para o genótipo 2 ou 3, não houve diferença estatística entre tempo de tratamento de 24 ou 48 semanas.¹¹ O presente estudo encontrou associação positiva estatisticamente significativa entre tempo de tratamento (24 /48 semanas) e RVS, independente do genótipo, fibrose hepática, idade, sexo e tempo de tratamento (RR = 1,03; p-v <0,01). Achados que corroboram a literatura científica.^{9,10,11}

Estudos que compararam a resposta ao tratamento de pacientes segundo genótipo apontam que pacientes com genótipo tipo 2 e 3 apresentam maior taxa de resposta quando comparados aos pacientes com genótipo 1. Os autores encontraram taxas de RVS dos pacientes infectados com VHC genótipo 2 ou 3 variando de 76% a 82%, após 48 semanas de terapia combinada com PEG-INF e ribavirina. Eles observaram que a taxa de RVS é significativamente mais baixa em doentes com VHC genótipo 1, variando de 42% a 46%, após 48 semanas de terapia de combinação com PEG-IFN e RBV.^{9,10,11} Em estudo retrospectivo¹³ em pacientes do sul do Brasil com HC e genótipo 1, RVS foi atingida em apenas 35,3% dos pacientes, embora isso possa ter ocorrido porque grande proporção dos

pacientes apresentavam fibrose avançada. No entanto, estudos anteriores brasileiros demonstraram taxas de RVS de 44 a 52% para o genótipo 1.^{14,15,16}

O VHC tem alta heterogeneidade genética. A classificação mais utilizada é a proposta por Simmonds (2005), que define seis subtipos diferentes com os subtipos 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a e 6a.¹⁷ Apesar de o critério basear-se em biologia molecular, essa classificação tem implicações práticas, pato-genéticas, epidemiológicas e relacionadas com o tratamento, pois o genótipo 1 é mais resistente à terapia com interferon ou peginterferon associado à ribavirina em comparação com os genótipos 2 e 3.¹⁸ A distribuição dos genótipos é variável segundo as regiões geográficas.^{18,19} No Brasil, estudo sobre a distribuição dos genótipos coletados de pacientes cronicamente infectados pelo VHC, em laboratórios de diferentes cidades do país, demonstrou que 64,9% eram do genótipo 1; 4,6% do genótipo 2; 30,2% do genótipo 3; 0,2% do genótipo 4 e 0,1% do genótipo 5.¹⁹ O presente estudo só selecionou pacientes com genótipo tipo 1 e 3, sendo 88,3% dos pacientes com genótipo 1. Os resultados mostraram maior proporção de pacientes tratados com peginterferon associado à ribavirina nos pacientes do genótipo 1 (57%) do que naqueles com genótipo 3 (12,5%) - diferença estatisticamente significativa (p-valor < 0,0007).

Não houve evidências estatísticas neste estudo de que a faixa-etária estaria associada à resposta ao tratamento. Entretanto, alguns estudos relatam associação positiva entre faixa etária (< 40 / ≥ 40 anos) e RVS.^{9,10} Diferenças na população estudada e métodos de análise podem ser responsáveis pelas divergências encontradas. Neste estudo só foram selecionados pacientes com idade maior ou igual a 30 anos e a característica “idade” foi analisada como variável categórica (10/10 anos).

Não encontramos relação estatisticamente significativa entre sexo e RVS, fato controverso na literatura. Na experiência de Poynard (2000), pacientes do sexo feminino tratados com interferon associado à ribavirina tiveram chance 1,5 vezes maior de apresentar RVS, comparados aos pacientes masculinos.²⁰ Porém, quando se avalia a relação entre sexo e RVS de pacientes tratados com interferon peguilado e ribavirina, vários estudos sugerem não existir diferença.^{9,10,11,13}

A avaliação da gravidade da fibrose hepática é importante na tomada de decisão do tratamento e avaliação do prognóstico da HC crônica. A biópsia hepática ainda é considerada o método de referência para avaliar o grau de inflamação e a fase da fibrose, além confirmar o diagnóstico de hepatite crônica e de excluir ou detectar a

presença de outras doenças.²¹ De acordo com o Consenso sobre Condutas nas Hepatites Virais B e C da SBH²¹ recomenda-se usar para classificar a hepatite crônica o consenso SBP/SBH ou a classificação METAVIR, que leva em conta o grau de fibrose, a saber: F0= sem fibrose; F1= fibrose periportal sem septos; F2= fibrose periportal com raros septos; F3= fibrose periportal com numerosos septos; F4= cirrose.²² Analisando os resultados histológicos dos pacientes incluídos neste estudo, não houve evidências de associação entre o grau de fibrose (F3/F2 e F4/F2) e as taxas de RVS. Entretanto, o conhecimento atual sobre o assunto estabelece que quanto menor o grau de fibrose mais eficaz é o tratamento. De acordo com a literatura, os pacientes portadores de cirrose hepática clinicamente estabelecida, assim como os pacientes com grau mais avançado de fibrose na análise histológica, apresentam taxas mais baixas de RVS quando comparados com pacientes sem cirrose hepática e menor grau de fibrose.²³ As divergências podem estar relacionadas a diferenças metodológicas: este estudo só incorporou pacientes que completaram o tratamento, sendo excluídos os que interromperam a terapia.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) não se mostraram fatores importantes para explicar a ocorrência de RVS na população estudada. Alguns autores relataram a ocorrência de picos hipertensivos como efeito colateral do tratamento em pacientes hipertensos, fato que poderia influenciar no sucesso do tratamento (modificação do esquema terapêutico ou suspensão da medicação).²⁴ Quanto à diabetes, alguns estudos referem que a prevalência de infecção pelo VHC é maior em diabéticos tipo 2 do que na população geral.^{25,26} Além disso há relatos na literatura de que pacientes com resistência à insulina têm pior resposta ao tratamento com PEGINF + RBV.^{27,28}

A literatura aponta que o nível de VHC RNA baixo pré-tratamento é um fator relacionado a melhores taxas de RVS.²⁴ Como a totalidade dos pacientes deste estudo realizou exames pelo sistema público de saúde, nem sempre foi possível realizar este exame e analisar esta característica, constituindo a principal limitação do estudo. Outro problema identificado foi a falta de padronização do tipo de interferon (alfa 2a ou alfa 2b) e interferon peguilado (alfa 2a ou alfa 2b) ou do fabricante destes medicamentos, pois a medicação foi fornecida pela Secretaria Estadual de Saúde e dependia de licitação. Sabe-se, porém, que não há diferença significativa entre os tipos de interferon,⁵ e os tipos de interferon peguilado.²⁹

Hoje em dia, é bem estabelecido na literatura que o tempo de tratamento se correlaciona com o tipo de genótipo. Pacientes com genótipo 1 e 4 fazem tratamento por 48 semanas e genótipo 2 ou 3 por 24 semanas⁴. Neste estudo também foi observada esta relação:

cerca de 2/3 dos pacientes com genótipo 1 foram tratados por 48 semanas, enquanto apenas 1/3 dos pacientes com genótipo 3 foram tratados por igual período.

Os achados deste estudo indicaram que o efeito de resposta do tratamento de hepatite C com interferon peguilado + ribavirina é superior ao tratamento com interferon alfa combinado à ribavirina, resultado em concordância com a literatura internacional. Além disso, mostrou que a maior duração do tempo de tratamento (48 semanas) também tem influência positiva na RVS. Não encontramos associações entre as variáveis, idade, sexo, genotipagem, grau de fibrose hepática, HAS e DM, e a resposta ao tratamento.

Embora as evidências apontem que a terapia de PEG-INF associada à RBV promova melhoria das taxas de RVS, ainda está longe de ser o ideal. Muitos estudos estão sendo feitos no sentido de melhorar as taxas de RVS, sobretudo nos pacientes com genótipo 1. Atualmente, estão sendo utilizados inibidores de proteases (telaprevir, boceprevir) como terapia tríplice com melhores taxas de RVS. Esperamos no futuro, novas drogas sejam desenvolvidas no intuito de melhorar as referidas taxas, encurtar o tempo de tratamento e diminuir a probabilidade de efeitos colaterais.

Referências

1. World Health Organization. Hepatitis C – 2002. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>. (acessado em dez/2012).
2. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001; 345:41-51.
3. Oliveira-Filho AB, Pimenta ASC, Rojas MFM, Chagas MCM, Crespo DM, Crescente JAB, et al . Likely transmission of hepatitis C virus through sharing of cutting and perforating instruments in blood donors in the State of Pará, Northern Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2010; 26(4): 837-44.
4. Secretária de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeccções. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. (Série A. Normas e manuais técnicos).

5. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55(2):245-64.
6. Poynard T, Bedossa P, Chevalier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med.* 1995; 332:1457-62.
7. McHutchinson J, Manns M, Ling M, Koury K, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C: is patient gender a confounding factor for sustained virologic response when ribavirin dose is expressed as mg/kg of body weight? *Hepatology.* 2001; 34:329-33.
8. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G J, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet.* 1998; 352:1426-32.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar, et al. 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(9286):958-65.
10. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347(13):975-82.
11. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004; 140(5):346-55.
12. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff. AASLD practice guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009; 49(4):1335-74.

13. Almeida PR, de Mattos AA, Amaral KM, Feltrin AA, Zamin P, Tovo CV, et al. Treatment of hepatitis C with peginterferon and ribavirin in a public health program. *Hepatogastroenterol.* 2009; 56:223-6.
14. Gonçales Jr FL, Vigani A, Gonçales N, Barone AA, Araújo E, Focaccia R, et al. Weight-based combination therapy with peginterferon alfa-2b and ribavirin for naïve, relapser and non-responder patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis.* 2006; 10:311-6.
15. Silva GF, Polônio RJ, Pardini MI, Corvino SM, Henriques RM, Peres MN, et al. Using pegylated interferon alfa-2b and ribavirin to treat chronic hepatitis patients infected with hepatitis c virus genotype 1: are nonresponders and relapsers different populations? *Braz J Infect Dis.* 2007; 11:554-60.
16. Segadas SJA, Villela NCA, Perez RM, Nabuco LC, Brandão-Mello CE, Coelho HS. Is the rapid virologic response a positive predictive factor of sustained virologic response in all pretreatment status genotype 1 hepatitis C patients treated with peginterferon-alfa 2b and ribavirin? *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43:362-6.
17. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2005; 42:962-73.
18. Ming-lung Yu, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: A randomized trial. *Hepatology.* 2008; 47:1884-93.
19. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, et al. Geografic distribution of hepatitis C vírus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of medical biological research.* 2005; 38:41-9.

20. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an “a la carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology*. 2000; 31:211-8.
21. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C. *Gastroenterol End Digest*. 2005:1-16.
22. 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
23. Everson GT. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis. *Rev Gastroenterol Disord*. 2004; 4:S31-8.
24. Almawardy R, Elhammady W, Mousa N, Abotaleb S. Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Toxic for Cardiac Function? *Hepat Mon*. 2012; 12(8): e6254.
25. Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, et al. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract*. 2002; 56:175-7.
26. Metha SH, Brancatti FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology*. 2003; 38:50-66.
27. Romero-Gómez M, Del Mar VM, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández RCM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005; 128(3):636-41.
28. Khattab M, Eslam M, Sharwae MA, Shatat M, Ali A, Hamdy L. Insulin resistance predicts rapid virologic response to peginterferon/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(9):1970-7.

29. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N Engl J Med.* 2009; 361:580-94.

Tabela 1. Análise descritiva das características dos pacientes com hepatite C atendidos no Hospital dos Servidores do Estado - RJ, 2001-09

<i>Características</i>	<i>N= 137</i>	<i>%</i>
Faixa Etária		
30 – 39 anos	31	22,6
40 – 49 anos	48	35,0
50 – 59 anos	45	32,8
60 anos ou +	13	9,5
Sexo		
Masculino	70	51,1
Feminino	67	48,9
Genótipo		
1	121	88,3
3	16	11,7
Grau de fibrose hepática¹		
F2	39	29,3
F3	90	60,7
F4	4	3,0
Hipertensão Arterial Sistêmica		
	31	22,6
Diabetes Mellitus		
	11	8,0
Tempo de Tratamento		
24 semanas	40	29,2
48 semanas	97	70,8
Tipo de Tratamento		
INF + RBV ²	66	48,2
PEGINF+RBV ³	71	51,8
Resposta ao Final do Tratamento		
	80	58,4
Resposta Viral Sustentada		
	66	48,2

¹Segundo os critérios de Metavir; F2 - fibrose porta com alguns septos, F3 - muitos septos sem Cirrose e F4 - cirrose; ²INF+RBV: interferon + ribavirina; ³PEGINF+RBV: interferon peguilado + ribavirina

Tabela 2. Distribuição de frequência dos principais fatores segundo resposta virológica sustentada do tratamento da hepatite C em 137 pacientes atendidos no Hospital dos Servidores do Estado - RJ, 2001-09

<i>Característica</i>	<i>RVS¹ positiva n (%)</i>	<i>RVS negativa n (%)</i>	<i>P-valor</i>
Faixa Etária			
30 – 39 anos	17 (25,8)	14 (19,7)	0,20
40 – 49 anos	27 (40,9)	21 (29,6)	
50 – 59 anos	16 (24,2)	29 (40,8)	
60 anos ou +	6 (9,1)	7 (9,9)	
Sexo; masculino	31 (47,0)	36 (50,7)	0,66
Genótipo			
1	59 (89,4)	62 (87,3)	0,71
3	7 (10,6)	9 (12,7)	
Grau de Fibrose Hepática²			
F2	18 (27,7)	21(30,9)	0,55
F3	46 (70,8)	44 (64,7)	
F4	1 (1,5)	3 (4,4)	
HAS³	12 (18,2)	19 (26,8)	0,23
Diabetes Mellitus	5 (7,6)	6 (8,5)	0,85
Tempo de Tratamento (semanas)			
24	10 (15,2)	30 (42,3)	0,0005*
48	56 (84,8)	41 (57,7)	
Tipo de Tratamento			
INF+RBV ⁴	23(34,8)	41(60,6)	0,003*
PEGINF+RBV ⁵	43(65,2)	28(39,4)	

¹Resposta Viral Sustentada; ²Segundo os critérios de Metavir: F2 - fibrose porta com alguns septos, F3 - muitos septos sem cirrose e F4 - cirrose; ³HAS: hipertensão arterial sistêmica; ⁴INF+RBV: interferon + ribavirina, ⁵PEGINF+RBV : interferon peguilado + ribavirina

*Diferença estatisticamente significativa - p-valor < 0,05

Tabela 3. Associação entre fatores de risco e resposta ao tratamento da hepatite C em 137 pacientes atendidos no Hospital dos Servidores do Estado - RJ, 2001-09

<i>Características Investigadas</i>	<i>Variável Resposta¹</i>	<i>Análise Bivariada RR (IC 95%)</i>	<i>P-valor</i>	<i>Análise Multivariada² RR (IC 95%)</i>	<i>P-valor</i>
Idade (anos)					
40-49/30-39	RFT	0,98 (0,72 – 1,35)	0,92		
	RVS	1,03 (0,68 – 1,54)	0,90	1,10 (0,76 – 1,58)	0,61
50-59/30-39	RFT	0,62 (0,41 – 0,95)	0,03*		
	RVS	0,65 (0,39 – 1,08)	0,90	0,77 (0,47 – 1,27)	0,30
≥60/30-39	RFT	0,91 (0,55 – 1,49)	0,70		
	RVS	0,84 (0,43 – 1,64)	0,61	1,15 (0,65 – 2,02)	0,64
Sexo					
	RFT	0,95 (0,71 – 1,26)	0,70		
	RVS	0,93 (0,65 – 1,31)	0,66	1,07 (0,78 – 1,46)	0,69
Genótipo					
	RFT	0,92 (0,71 – 1,18)	0,51		
	RVS	0,95 (0,71 – 1,27)	0,72	1,24 (0,91 – 1,69)	0,17
Grau de Fibrose Hepática³					
F3/F2	RFT	0,98 (0,72 – 1,32)	0,87		
	RVS	1,11 (0,75 – 1,64)	0,61		
F4/F2	RFT	0,41 (0,07 – 2,26)	0,30		
	RVS	0,54 (0,10 – 3,06)	0,49		
Tempo Tratamento					
48/24 semanas	RFT	1,03 (1,01 – 1,05)	0,003*		
	RVS	1,04 (1,01 – 1,06)	0,004*	1,03 (1,01 – 1,06)	0,01*
HAS⁴					
	RFT	0,99 (0,71- 1,39)	0,97		
	RVS	0,76 (0,47 – 1,23)	0,26		
Diabetes Mellitus					
	RFT	1,10 (0,69 – 1,76)	0,70		
	RVS	0,94 (0,48 – 1,84)	0,85		
Tipo de Tratamento⁵					
PEGINF+RBV/ INF+RBV	RFT	1,55 (1,14 – 2,10)	0,005*		
	RVS	1,74 (1,19 – 2,54)	0,004*	1,65 (1,09 – 2,50)	0,02*

¹RFT – resposta ao final do tratamento, RVS – resposta viral sustentada; ²Modelo log-binomial (fatores vs. resposta ao tratamento) – covariáveis incluídas: tipo de tratamento, tempo de tratamento, faixa etária, sexo e genótipo; ³Segundo os critérios de Metavir: F2 - fibrose porta com alguns septos, F3 - muitos septos sem Cirrose e F4 - cirrose; ⁴HAS: hipertensão arterial sistêmica; ⁵INF+RBV: interferon + ribavirina, PEGINF+RBV: interferon peguilado + ribavirina.

*Diferença estatisticamente significativa - p-valor < 0,05

5.3 ARTIGO 3 artigo submetido à Revista da Associação Médica Brasileira

Título: Fatores associados à interrupção do tratamento da hepatite C

Título em inglês: Factors associated with interruption of treatment of hepatitis C

Autores

Luciana Oliveira de Rezende Melo¹

Denise Leite Maia Monteiro²

Nádia Cristina Pinheiro Rodrigues³

¹Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ / Professora adjunto mestre da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) / Professora assistente da Universidade Estácio de Sá

e-mail: lu.rezende@terra.com.br

²Professor Adjunto FCM/UERJ; Professor Titular UNIFESO (Teresópolis); email: denimonteiro2@yahoo.com.br

³Professor Adjunto do Departamento de Tecnologias da Informação e Educação em Saúde / Faculdade de Ciências Médicas (FCM) / Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); membro do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da FCM/UERJ; Pesquisadora da Escola Nacional de Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ);

e-mail: nadia@lampada.uerj.br; nadiarodrigues@ensp.fiocruz.br

Resumo

Objetivo: Avaliar os fatores de risco relacionados à interrupção do tratamento da Hepatite C. **Métodos:** Coorte histórica dos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatologia do Hospital dos Servidores do Estado - RJ, de 2001 a 2009. Os fatores investigados foram: idade, sexo, genótipo, grau de fibrose hepática, tipo de tratamento, tempo de tratamento em semanas, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Curvas de sobrevivência e modelos de regressão Cox bivariados e multivariados foram utilizados nas análises. **Resultados:** O risco de interrupção do tratamento é seis vezes maior em pacientes com o grau mais avançado de fibrose hepática (F4) do que naqueles com grau menos avançado (F2), no período de 0-24 semanas de tratamento. O genótipo mostrou ser importante fator para explicar a suspensão do tratamento a partir da 24ª semana de tratamento – o risco de interromper o tratamento foi 2,5 vezes maior em pacientes com genótipo 3 do que os com genótipo 1. **Conclusões:** Grau de fibrose hepática e genótipo mostraram-se os principais fatores de risco associados à interrupção do tratamento.

Unitermos: Hepatite C, Interferons, Ribavirina, Interrupção do Tratamento, Fatores de Risco

Abstract

Objective: Evaluate risk factors related to interruption of treatment of Hepatitis C. **Methods:** Cohort of patients seen in outpatient Hepatology, Hospital dos Servidores do Estado - RJ, from 2001 to 2009. The factors investigated were age, gender, genotype, fibrosis grade, type of treatment, treatment time in weeks, diabetes mellitus and hypertension. Bivariate and multivariate Cox regression models were used in analyzes. **Results:** The results indicate that the risk of interruption of treatment is six times greater in patients with more advanced degree of liver fibrosis (F4) than in those with less advanced degree (F2) in the period of 0-24 weeks of treatment. The genotype was found to be an important factor to explaining the suspension of treatment from week 24 of treatment - the risk of stopping treatment was 2.5 times higher in patients with genotype 3 than with genotype 1. **Conclusions:** The degree of liver fibrosis and genotype showed to be the main risk factors associated with interruption of treatment.

Keywords: Hepatitis C, Ribavirina, Interferons, Interruption Treatment, Risk Factors

Introdução

A infecção pelo Vírus da Hepatite C (VHC) apresenta distribuição universal acometendo 3% da população mundial.¹ Estima-se que em torno de 210 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo, e no Brasil, a prevalência é de 1,38%.^{2,3} Calcula-se que em aproximadamente 85% dos casos, a infecção pode evoluir para doença crônica e que 10 a 20% irão desenvolver cirrose em um período de 20 a 30 anos, o que pode levar à insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e morte.⁴

O tratamento visa impedir a progressão da infecção pela inibição da replicação viral.⁵ Desta forma, a terapia tem como objetivos, a resposta virológica sustentada (RVS), que significa VHC-RNA indetectável seis meses após o tratamento, o retardo na evolução para cirrose hepática e suas complicações, melhorando a expectativa e qualidade de vida dos pacientes infectados.⁶ Para indicar o tratamento deve-se considerar o risco de progressão da doença, a probabilidade de resposta terapêutica, os efeitos adversos ao tratamento e a presença de comorbidades.²

No Brasil, até 2011, o tratamento era baseado na associação de interferon alfa (INF) com ribavirina (RBV) ou interferon peguilado (PEGINF) com RBV.⁷ Após a publicação de três grandes estudos^{8,9,10} que mostraram a superioridade do PEGINF associado à RBV em comparação ao INF associado à RBV, com melhores taxas de RVS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C foi revisado e atualmente, é preconizado o tratamento com PEGINF associado à RBV, por 48 semanas para o genótipo 1 e 24 semanas para o genótipo 2 ou 3.²

Simmonds (2005) descreveu seis genótipos do VHC (numerados de 1 a 6) além de vários subtipos.¹¹ O genótipo 1 é o de maior prevalência mundial, assim como no Brasil, com taxas de 64,9% no nosso país.¹² Além disso, o genótipo 1 é associado a menores taxas de RVS.²

Os principais fatores preditores de resposta ao tratamento são a carga viral pré-tratamento baixa e o genótipo não 1.^{8,9,10} Outros fatores preditivos também apontados são: sexo, idade, resistência insulínica, IMC, grau de fibrose hepática na biopsia hepática.^{8,9}

De acordo com a literatura, os pacientes portadores de cirrose hepática clinicamente estabelecida, assim como os pacientes com grau mais avançado de fibrose na análise histológica, apresentam taxas mais baixas de RVS, quando comparados com pacientes sem cirrose hepática e menor grau de fibrose, além disso, apresentam maiores chances de

interrupção do tratamento, pois pacientes com cirrose hepática são mais propensos aos efeitos adversos da terapia por conta da sua própria condição.¹³

O objetivo deste trabalho foi avaliar se o tipo de tratamento, a genotipagem ou o grau de fibrose hepática interferem no risco de interrupção do tratamento da Hepatite C.

Métodos

Desenho do estudo: Coorte histórica, na qual foi realizado levantamento retrospectivo dos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HSE), de 2001 a 2009, para avaliar o risco de suspensão do tratamento. Os dados foram coletados a partir da busca ativa em prontuários do ambulatório.

População do estudo: Dos 193 pacientes portadores de hepatite C selecionados inicialmente, três foram excluídos por terem sido tratados apenas com interferon, totalizando 190 pacientes.

Critérios de elegibilidade: ser portador de hepatite C, ter 30 anos ou mais, apresentar genótipo tipo 1 ou 3 (independente do subtipo), apresentar grau de fibrose hepática “F2”, “F3” ou “F4” (segundo os critérios de Metavir: F2 - fibrose porta com alguns septos, F3 - muitos septos sem cirrose e F4 - cirrose), ter recebido pela primeira vez tratamento com interferon peguilado (alfa 2a ou alfa 2b) combinado à ribavirina (PEGINF+RBV) ou com interferon-alfa combinado à ribavirina (INF+RBV).

O período do estudo foi anterior ao protocolo clínico de tratamento da hepatite C divulgado em 2011, que preconiza que os pacientes com genótipos 2 e 3 sejam tratados com PEGINF + RBV por 24 semanas e os com genótipo 1 com PEGINF + RBV por 48 a 72 semanas.²

Análise estatística: Os fatores investigados foram: idade (30-39; 40-49; 50-59; ≥60), sexo, genótipo (1; 3), grau de fibrose hepática (F2; F3 e F4), tipo de tratamento (INF+RBV; PEGINF+RBV), tempo de tratamento em semanas, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. A variável resposta investigada foi suspensão do tratamento da hepatite C durante os períodos: 1) 0-24 semanas de tratamento (pacientes que permaneceram em tratamento após as primeiras 24 semanas foram censurados ao final do estudo); 2) 25-48 semanas de tratamento (pacientes que realizaram o tratamento por menos de 25 semanas foram excluídos desta etapa do estudo). Pacientes que permaneceram em tratamento após as primeiras 24 semanas foram censurados ao final do estudo.

Frequências absolutas e relativas foram calculadas para as variáveis categóricas. Probabilidades de permanecer no tratamento foram calculadas no decorrer do período (48 semanas). Testes estatísticos foram realizados para comparar a proporção de pacientes que

permaneceram em tratamento no decorrer do período, de acordo com o genótipo, grau de fibrose hepática e tipo de tratamento. Modelos de regressão Cox bivariados foram utilizados para avaliar a associação entre os preditores e a probabilidade de suspender o tratamento. Análises multivariadas também foram realizadas para avaliar a associação entre “grau de fibrose hepática e suspensão do tratamento”, “genótipo e suspensão do tratamento” e “tipo de tratamento e suspensão do tratamento”. As covariáveis incluídas no modelo foram: grau de fibrose hepática, tipo de tratamento, faixa etária, sexo e genótipo.

Todas as análises foram realizadas com os programas Epi Info (versão 3.5.3) e R-Project (2.15.2). Modelos gráficos foram utilizados para complementar as análises.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro - HSE (parecer nº 000.387).

Resultados

Na tabela 1 são descritas as características gerais dos participantes do estudo. Entre os pacientes investigados, 87,4% encontravam-se entre 30 e 59 anos, com apenas 12,6% apresentando idade igual ou superior a 60 anos. Em relação ao sexo, 49% eram do sexo masculino e 51% feminino. O genótipo tipo 3 esteve presente em 48,9% dos participantes e os demais (51,1%) apresentaram genótipo tipo 1. Entre os pacientes que realizaram biópsia hepática, 8,9% apresentaram resultado F4, 64,8% F3 e 26,3% F2. Hipertensão arterial estava presente em 22,6% dos pacientes e diabetes em 7,9%. Entre os pacientes tratados, 27,9% suspenderam o tratamento. Para a maioria dos pacientes que se manteve em tratamento, a terapia medicamentosa foi prescrita durante 48 semanas (51,1%), apenas para 21% o tratamento foi prescrito por 24 semanas. Quanto à medicação utilizada, 52,6% dos participantes receberam interferon peguilado + ribavirina e o restante, interferon + ribavirina.

A tabela 2 mostra a relação entre os principais fatores de risco e a probabilidade de interromper o tratamento de hepatite C no período de 0-24 semanas. As análises bivariadas do modelo de Cox (lado esquerdo da tabela) indicaram que o grau de fibrose hepática interfere no risco de interromper o tratamento ($RR (F4/F2) = 6,07$; $p\text{-valor} < 0,006$). Ajustando o modelo por faixa etária, sexo, tipo de tratamento e genótipo, a relação entre o grau de fibrose hepática e o risco de suspensão do tratamento se mantém, indicando que o risco de interromper o tratamento para pacientes com grau de fibrose F4 é aproximadamente seis vezes maior do que aqueles com grau F2. Não houve associação entre fibrose hepática e suspensão do tratamento para pacientes com grau de fibrose hepática F3 em relação ao grau F2. Também

não houve evidências de que o tipo de tratamento tenha influenciado a probabilidade de interromper o tratamento (p-valor < 0,37).

A tabela 3 mostra a relação entre os principais fatores de risco e a probabilidade de interromper o tratamento, para os pacientes (com prescrição de 48 semanas de tratamento) que não suspenderam o tratamento até a vigésima quarta semana. Nas análises bivariadas do modelo de Cox (lado esquerdo da tabela) não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre os fatores investigados e o risco de suspensão do tratamento, porém os resultados da relação entre genótipo e suspensão do tratamento foram limítrofes (p-valor < 0,06). Ajustando o modelo por faixa etária, sexo e grau de fibrose hepática (F3/F2), a relação entre o genótipo e suspensão do tratamento mostra-se significativa (p-valor < 0,02), indicando que o risco de interromper o tratamento após as primeiras 24 semanas é influenciado pelo genótipo (pacientes com genótipo 3 têm risco 2,5 vezes maior de interromper o tratamento a partir da vigésima quarta semana do que aqueles com genótipo 1).

Discussão

Na literatura encontram-se estudos sobre os fatores de risco que influenciam na resposta ao tratamento de Hepatite C e sobre efeitos adversos que influenciam a interrupção do tratamento. No entanto, estudos que correlacionem fatores de risco com a interrupção da terapia são escassos.

Os efeitos adversos do tratamento promovem redução da qualidade de vida dos pacientes, o que poderia influenciar negativamente a confiança destes e contribuir para a interrupção do mesmo.^{1,2,3} O suporte multiprofissional na abordagem dos efeitos colaterais, com estratégias de apoio e motivação, auxiliam a reduzir o risco de abandono precoce da terapia.^{2,3}

Não encontramos neste estudo associação entre idade e interrupção do tratamento. Kim *et al.* (2012) observaram que pacientes mais idosos apresentam maior tendência a efeitos adversos do que os mais jovens, o que poderia levar à suspensão da terapia.¹⁴

Da mesma forma, não foi encontrada associação entre sexo e interrupção do tratamento, corroborando os dados da literatura. Por outro lado, Deutsch M *et al* (1997), mostraram que determinados efeitos adversos, mais comuns no sexo feminino, como a ocorrência de hipotireoidismo, podem levar ao abandono da terapia.¹⁵

A terapia combinada com INF + RBV ou PEGINF + RBV está associada a efeitos colaterais que podem levar à redução da dose ou à interrupção do tratamento.¹⁶ Nossos

achados não indicaram associação entre o tipo de terapia e a interrupção do tratamento. Os efeitos colaterais do INF e PEGINF são similares, pois ambos são considerados interferons, imunomoduladores pertencentes à família das citocinas; a diferença entre eles é que o PEGINF possui em sua composição a molécula de polietilenoglicol, que faz com que o medicamento tenha meia vida mais longa, podendo ser administrado semanalmente no tratamento da hepatite C, ao contrário do INF que é administrado três vezes por semana.^{9,10} Portanto, o risco de interrupção do tratamento é maior com o tempo de utilização por 48 semanas em função da maior probabilidade de efeitos colaterais, sem associação com o tipo de tratamento.^{8,9,10}

Efeitos adversos hematológicos causados pelo INF e PEGINF (trombocitopenia e neutropenia) e pela RBV (anemia) são mais comuns em pacientes cirróticos, sendo este motivo comum de interrupção do tratamento.^{17,18} Provavelmente, isto se deve ao fato de que quanto mais grave a cirrose hepática (e, conseqüentemente, maior o grau de fibrose hepática detectado na biópsia), maior a chance de o paciente apresentar alterações hematológicas prévias ao tratamento.^{9,10} Nesta pesquisa ficou evidenciado que quanto maior o grau de fibrose hepática, maior a probabilidade de interrupção do tratamento, no período de 24 semanas de tratamento.

Quanto à relação entre as comorbidades investigadas (hipertensão arterial e diabetes mellitus) e a suspensão do tratamento, nosso estudo não detectou associação estatisticamente significativa. Em pacientes hipertensos podem ocorrer picos hipertensivos como efeito colateral do tratamento.¹⁹ Alguns estudos também descrevem que a prevalência de infecção pelo VHC em diabéticos tipo 2 é maior do que na população geral.^{20,21} Além disso, há relatos na literatura de que pacientes com resistência à insulina têm pior resposta ao tratamento com PEGINF + RBV.^{22,23}

Este estudo detectou que a partir da 24ª semana de tratamento, pacientes com o genótipo 3 apresentam risco 2,5 vezes maior para interrupção do tratamento quando comparados aos pacientes genótipo 1. Na literatura, estudos relataram associação do genótipo 1 com interrupção do tratamento, visto que o tempo de tratamento prescrito costuma ser mais prolongado do que o do genótipo 3, o que aumentaria as chances de efeitos colaterais.^{7,8,9} É possível que divergências metodológicas expliquem os diferentes resultados encontrados. No presente estudo, a associação entre genótipo e suspensão do tratamento foi detectada a partir da 24ª semana, sendo que o tempo de prescrição da terapia era o mesmo para todos os 104 pacientes analisados nesta etapa (48 semanas).

Concluindo, grau de fibrose hepática e genótipo mostraram-se os principais fatores de risco associados à interrupção do tratamento. A interrupção do tratamento da hepatite C ocorreu em 27,9% dos pacientes desse estudo. Na literatura encontram-se diversos estudos que avaliaram os efeitos colaterais da terapêutica utilizada como causa da interrupção, porém, poucos são os estudos que avaliaram a influência de outros fatores de risco associados à suspensão do tratamento. Estudos adicionais prospectivos, com maior tamanho de amostra, poderão ser úteis para esclarecer a influência dos fatores de risco na interrupção do tratamento.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Paulo de Tarso, chefe do ambulatório de hepatologia do HSE, à Dra. Claudia Escosteguy, chefe do serviço de Epidemiologia do HSE e ao Professor Haroldo José de Matos do serviço Epidemiologia do HSE.

Referências

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29(Suppl 1):74–81.
2. Ministério da Saúde (Brasil), Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. (Série A. Normas e manuais técnicos).
3. Garcia TJ, Lara PHS, Morimoto TP, Higasiaraguti M, Perejão AM, Ayub MA. Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2012; 58(5):543-9.
4. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2000; 132(4):296–305.
5. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2006; 355:2444–51.

6. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in non cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001; 33(2):433-8.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. SAS/MS Portaria nº. 34, de 23 set. 2007. Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2007.
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar, et al. 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(9286):958-65.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(13):975-82.
10. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140(5):346-55.
11. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005; 42:962-73.
12. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of medical biological research*. 2005; 38:41-9.
13. Everson GT. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis *Rev Gastroenterol Disord*. 2004; 4:S31-8.

14. Kim HI, Kim IH, Jeon BJ, Lee S, Kim SH, Kim SW, et al. Treatment Response and Tolerability of Pegylated Interferon- α Plus Ribavirin Combination Therapy in elderly Patients (≥ 65 years) With Chronic Hepatitis C in Korea. *Hepat Mon.* 2012; 12(7):430-6.
15. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 1997; 26:206-10.
16. Arase Y. Viral hepatitis: Impact of adherence to combination therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8(5):248-9.
17. Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut.* 2005; 54:1014–20.
18. Sherman KE. Managing adverse effects and complications in completing treatment for hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med.* 2012; 20(4):125-8.
19. Almawardy R, Elhammady W, Mousa N, Abotaleb S. Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Toxic for Cardiac Function? *Hepat Mon.* 2012; 12(8): e6254.
20. Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, et al. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract.* 2002; 56(3):175-7.
21. Metha SH, Brancatti FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003; 38(1):50-6.
22. Romero-Gómez M, Del Mar VM, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández RCM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005; 128(3):636-41.

23. Khattab M, Eslam M, Sharwae MA, Shatat M, Ali A, Hamdy L. Insulin resistance predicts rapid virologic response to peginterferon/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(9):1970-7.

Tabela 1. Distribuição de frequência dos principais fatores relacionados à interrupção do tratamento de hepatite C em pacientes do Hospital dos Servidores do Estado, 2001-9

Características	n = 190	%
Faixa etária		
30 – 39 anos	42	22,1
40 – 49 anos	63	33,2
50 – 59 anos	61	32,1
60 anos ou +	25	12,6
Sexo		
Masculino	97	49
Feminino	93	51
Genótipo		
1	173	51,1
3	23	48,9
Grau de fibrose hepática¹		
F2	47	26,3
F3	116	64,8
F4	16	8,9
Hipertensão arterial sistêmica	43	22,6
Diabetes mellitus	15	7,9
Tempo de tratamento		
24 semanas	40	21
48 semanas	97	51,1
Suspensão do tratamento	53	27,9
Tipo de tratamento		
INF + RBV ¹	90	47,4
PEGINF+RBV ²	100	52,6
Resposta ao final do tratamento	84	44,2
Resposta viral sustentada	67	35,3

¹INF+RBV: interferon + ribavirina, ²PEGINF+RBV : interferon peguilado + ribavirina

Tabela 2. Risco de interrupção do tratamento durante as primeiras 24 semanas do início do tratamento, segundo os principais fatores de risco – 190 pacientes do Hospital dos Servidores do Estado, 2001-9

Fatores de risco	Categorias	Análise	P-valor	Análise	P-valor
		Bivariada HR ⁵ (IC 95%)		Multivariada ⁴ HR (IC 95%)	
Faixa Etária	40-49/30-39	1,09 (0,39 – 2,99)	0,87	0,80 (0,28 – 2,28)	0,77
	50-59/30-39	1,37 (0,51 – 3,64)	0,53	1,15 (0,42 – 3,17)	0,68
	≥60/30-39	2,29 (0,77 – 6,81)	0,14	0,98 (0,26 – 3,69)	0,98
Sexo	fem/masc	0,96 (0,49 – 1,86)	0,89	1,10 (0,53 – 2,32)	0,79
Genótipo	3/1	1,27 (0,49 – 3,26)	0,63	1,07 (0,61 - 1,89)	0,8
Grau de Fibrose Hepática¹	F3/F2	1,54 (0,57 – 4,14)	0,4	1,52 (0,57 – 4,11)	0,4
	F4/F2	5,10 (1,62 – 16,07)	0,006*	6,07 (1,84 – 20,06)	0,003*
HAS²	não/sim	0,55 (0,21 – 1,41)	0,21		
Diabetes Mellitus	não/sim	1,53 (0,54 – 4,23)	0,42		
Tipo de Tratamento³	INF+RBV/ PEGINF+RBV	0,84 (0,43 – 1,63)	0,6	0,70 (0,32 – 1,53)	0,37

¹Segundo os critérios de Metavir: F2 - fibrose porta com alguns septos, F3 - muitos septos sem cirrose e F4 - cirrose ; ²HAS: hipertensão arterial sistêmica; ³INF+RBV: interferon + ribavirina, PEGINF+RBV : interferon peguilado + ribavirina; ⁴Covariáveis incluídas no modelo: grau de fibrose hepática, genótipo, tipo de tratamento, faixa etária e sexo; ⁵HR: Taxa de Risco.

Tabela 3. Risco de interrupção do tratamento a partir de 24 semanas do início do tratamento, segundo os principais fatores de risco – 104 pacientes do Hospital dos Servidores do Estado, 2001-9

Fatores de risco	Categorias	Análise		Análise	
		Bivariada HR ⁵ (IC 95%)	P-valor	Multivariada ⁴ HR (IC 95%)	P-valor
Faixa Etária	40-49/30-39	0,75 (0,19 – 3,02)	0,69	0,59 (0,14 – 2,49)	0,47
	50-59/30-39	2,21 (0,02 – 1,90)	0,17	0,18 (0,02 – 1,67)	0,13
	≥60/30-39	2,03 (0,37 – 11,08)	0,41	2,83 (0,48 – 16,7)	0,25
Sexo	fem/masc	1,35 (0,41 – 4,41)	0,62	1,62 (0,44 – 5,96)	0,47
Genótipo	3/1		0,06 ⁶	2,71 (1,19 - 6,20)	0,02*
Grau de Fibrose Hepática ¹	F3/F2	1,02 (0,27 – 3,85)	0,98	1,00 (0,26 – 3,89)	1,00
HAS ²	não/sim	2,58 (0,76 – 8,83)	0,13		
Diabetes Mellitus	não/sim		0,36 ⁶		
Tipo de Tratamento ³	INF+RBV/ PEGINF+RBV	1,78 (0,47 – 6,7)	0,40	2,06 (0,52 – 8,23)	0,30

¹Segundo os critérios de Metavir: F2 - fibrose porta com alguns septos e F3 - muitos septos sem cirrose ; ²HAS: hipertensão arterial sistêmica; ³INF+RBV: interferon + ribavirina, PEGINF+RBV : interferon peguilado + ribavirina; ⁴Covariáveis incluídas no modelo: grau de genótipo, fibrose hepática, tipo de tratamento, faixa etária e sexo; ⁵HR: Taxa de Risco; resultado do teste de Log Rank.

6 DISCUSSÃO

De maneira geral, os resultados obtidos no tratamento da Hepatite crônica C têm apontado significativa melhora com o tratamento combinado do interferon peguilado associado à ribavirina. O tratamento durante 48 semanas do interferon peguilado associado à ribavirina tem sido recomendado para pacientes infectados com VHC genótipo 1, que é a variante mais comum, não apenas no Brasil, mas também nos Estados Unidos e Europa (3,4,12).

Dois grandes estudos compararam as taxas de RVS entre pacientes tratados com o esquema INF associado à RBV e os tratados com PEG-INF associado à RBV, todos com terapia por 48 semanas. Nestes trabalhos, as taxas de RVS para o tratamento com o primeiro esquema foi de 33-47% e para o PEG-INF +RBV variou entre 54-56%(43,44). Os achados deste estudo apontam que pacientes que recebem interferon peguilado associado à ribavirina apresentam chance 2,6 vezes maior de responder ao tratamento do que as que receberam interferon associado à ribavirina, independente do genótipo, grau de fibrose hepática, idade, sexo e tempo de tratamento. Em estudo retrospectivo em pacientes do sul do Brasil com HC e genótipo 1, RVS foi atingida em apenas 35,3% dos pacientes, embora isso possa ter ocorrido porque grande proporção dos pacientes apresentavam fibrose avançada (53). No entanto, estudos anteriores brasileiros demonstraram taxas de RVS de 44 a 52% para o genótipo 1 (54,55,56).

A terapia combinada com INF + RBV ou PEG-INF + RBV é associada à efeitos colaterais que podem levar à redução da dose ou à interrupção do tratamento (57). Nesta pesquisa não houve diferença estatisticamente significativa entre tipo de tratamento e interrupção do tratamento. A literatura mostra que os efeitos colaterais do INF e PEGINF são similares, pois ambos são considerados interferons, imunomoduladores pertencentes a família das citocinas; adiferença entre eles é que o PEGINF possui em sua composição a molécula de polietilenoglicol, que faz com que o medicamento tenha meia vida mais longa, podendo ser administrado semanalmente, ao contrario do INF que é administrado três vezes por semana no tratamento da hepatite C (43,44).

Hadziyannis *et al* (2004) realizaram ensaio clínico multicêntrico com 1131 pacientes para avaliar o tempo de tratamento mais adequado (24 ou 48 semanas) em relação à RVS. Foi verificado que para o genótipo 1, o tempo de 48 semanas é

melhor do que 24 semanas com taxa de RVS de 52%. Para o genótipo 2 ou 3 não houve diferença estatística entre tempo de tratamento de 24 ou 48 semanas (45). Este estudo encontrou associação positiva estatisticamente significativa entre tempo de tratamento (24 ou 48 semanas) e RVS, independente do genótipo, fibrose hepática, idade, sexo e tempo de tratamento (Razão de Chances = 1,07; $p-v < 0,03$). Achados que são corroborados pela literatura científica (43,44,45). Porém não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre tempo de tratamento (24 ou 48 semanas) e interrupção do tratamento. A literatura mostra que a chance de interrupção do tratamento é maior com o tempo de 48 semanas em função da maior probabilidade de efeitos colaterais (43,44,45).

O presente estudo só selecionou pacientes com genótipo tipo 1 e 3, sendo 87,6% dos pacientes apresentava o genótipo 1. Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre genótipo e tipo de tratamento. Na análise multivariada encontramos que o genótipo 3 tem a chance 2,5 vezes maior de interrupção do tratamento do que o genótipo 1. Na literatura o genótipo 1 está mais associado com interrupção do tratamento em função do tempo de tratamento ser mais prolongado do que o do genótipo 3, aumentando assim a chance de efeitos colaterais (43,44,45).

Os resultados deste trabalho não apontaram associação estatisticamente significativa entre idade e resposta ao tratamento, não corroborando resultados de alguns estudos, os quais encontraram associação positiva entre faixa etária (menor de 40 e maior ou igual a 40 anos) e RVS (43,44,58). Diferenças na população estudada e métodos de análise podem ser responsáveis pelas divergências encontradas. Neste estudo só foram selecionados pacientes com idade maior ou igual a 30 anos e a característica "idade" foi analisada como variável numérica e categórica (10 em 10 anos). Também não encontramos influência do fator idade na interrupção do tratamento, embora haja trabalhos que mostrem que pacientes mais idosos tenham tendência a apresentar mais efeitos adversos levando à suspensão da terapia (59).

A taxa de RVS não foi estatisticamente significativa em relação ao sexo, fato controverso na literatura. Na experiência de Poynard (2000), o gênero feminino foi fator independente associado com RVS, com chance 1,5 vezes maior de apresentar RVS, nos pacientes tratados com interferon associado à ribavirina (60). Porém, quando se avalia a correlação entre o sexo feminino e RVS de pacientes tratados

com interferon peguilado e ribavirina, vários estudos sugerem a não existência dessa diferença (28,43,44,45,53). Na presente série, em relação aos achados histológicos, não houve diferença estatística nas taxas de RVS entre pacientes com fibrose mais ou menos significativa (F3/F2 e F4/F2). Por outro lado, está estabelecido que, quanto menor o grau de fibrose, mais eficaz é o tratamento. De acordo com a literatura, os pacientes portadores de cirrose hepática clinicamente estabelecida, assim como os pacientes com grau mais avançado de fibrose na análise histológica, apresentam taxas mais baixas de RVS quando comparados com pacientes sem cirrose hepática e menor grau de fibrose(41). Encontramos na literatura que determinados efeitos colaterais como hipotireoidismo por exemplo, são mais comuns no sexo feminino podendo levar à interrupção do tratamento (61), mas de uma forma geral não achamos estudos que afirmem que o gênero feminino ou masculino influenciem diretamente na suspensão da terapia. No presente estudo não houve associação entre sexo e interrupção do tratamento.

Na presente série, em relação aos achados histológicos, não houve diferença estatística nas taxas de RVS entre pacientes com fibrose mais ou significativa (F3/F2 e F4/F2). Por outro lado, está estabelecido que, quanto menor o grau de fibrose, mais eficaz é o tratamento. De acordo com a literatura, os pacientes portadores de cirrose hepática clinicamente estabelecida, assim como os pacientes com grau mais avançado de fibrose na análise histológica, apresentam taxas mais baixas de RVS quando comparados com pacientes sem cirrose hepática e menor grau de fibrose (41). Nesta pesquisa ficou evidenciado que quanto maior o grau de fibrose hepática, maior a probabilidade de interrupção do tratamento. Efeitos adversos hematológicos causados pelo INF e PEGINF (trombocitopenia e neutropenia) e pela RBV (anemia) são mais comuns em pacientes cirróticos e este é um motivo comum de interrupção do tratamento (61,62). Provavelmente isto se deve ao fato de que quanto maior o grau de fibrose hepática e, conseqüentemente cirrose hepática, maior a chance do paciente apresentar alterações hematológicas prévias ao tratamento (62,63).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) não se mostraram fatores importantes para RVS positiva na população estudada. Alguns autores relataram a ocorrência de picos hipertensivos como efeito colateral do tratamento em pacientes previamente hipertensos (36) assim como alguns estudos descrevem prevalência aumentada de infecção pelo VHC em diabéticos tipo 2 em comparação com a população geral (36,64). Estas comorbidades também não

tiveram importância estatística para suspensão da terapia. Alguns autores relataram a ocorrência de picos hipertensivos como efeito colateral do tratamento em pacientes previamente hipertensos (65) assim como alguns estudos descrevem prevalência aumentada de infecção pelo VHC em diabéticos tipo 2 em comparação com a população geral (36,64)

A literatura aponta que o nível de HCV RNA baixo pré-tratamento é um fator relacionado a melhores taxas de RVS (Como a totalidade dos pacientes deste estudo realizou exames pelo sistema público de saúde, nem sempre foi possível realizar este exame, constituindo a principal limitação do estudo. Outro problema identificado foi a falta de padronização do tipo de interferon (alfa 2a ou alfa 2b) e interferon peguilado (alfa 2a ou alfa 2b) ou do fabricante destes medicamentos, pois a medicação foi fornecida pela Secretaria Estadual de Saúde e dependia de licitação. Sabe-se porém, que não há diferença significativa entre os tipos de interferon (47) e os tipos de interferon peguilado (66,67). Atualmente o tempo de tratamento preconizado do genótipo 3 é de 24 semanas e do genótipo 1, 48 semanas(12); no estudo realizado a maioria dos pacientes tratou por 48 semanas independente do genótipo (pois o estudo é anterior ao protocolo de 2011 do Ministério da Saúde), provavelmente por este motivo não houve uma importante associação da interrupção do tratamento com o genótipo 1 (maior tempo de tratamento, maior a chance de efeitos colaterais) .

O presente estudo mostrou que o efeito de resposta do tratamento de hepatite C com interferon peguilado + ribavirina é superior ao tratamento com interferon alfa combinado à ribavirina, resultado em concordância com a literatura internacional. Além disso, mostrou que a maior duração do tempo de tratamento (48 semanas) também tem influência positiva na RVS. Não encontramos associações entre as variáveis idade, sexo, genotipagem, grau de fibrose hepática, HAS e DM e a resposta ao tratamento. Com relação à suspensão do tratamento os fatores de risco mais correlacionados foram o grau de fibrose hepática e o genótipo 3. A interrupção do tratamento da hepatite C deve ser avaliada como um impeditivo para a cura destes pacientes, aumentando as chances de evolução da doença para insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular.

Embora com a terapia de PEG-INF associada à RBV tenha ocorrido melhora das taxas de RVS, ainda está longe de ser o ideal. Muitos estudos estão sendo feitos no sentido de melhorar as taxas de RVS, sobretudo o genótipo 1. Atualmente

estão sendo utilizados inibidores de proteases (telaprevir, boceprevir) como terapia tríplice com melhores taxas de RVS. Esperamos, no futuro, drogas novas que possam além de melhorar as referidas taxas, encurtar o tempo de tratamento e diminuir a probabilidade de efeitos colaterais, aumentando os percentuais de cura e diminuindo as chances de interrupção do tratamento.

7 CONCLUSÃO

Os achados deste estudo indicam que:

- O efeito de resposta do tratamento de hepatite C com interferon peguilado + ribavirina é superior ao tratamento com interferon alfa + ribavirina.

- A maior a duração do tempo de tratamento (48 semanas) tem influência positiva na resposta virológica sustentada.

- Os fatores de risco mais associados à interrupção do tratamento foram grau de fibrose hepática F4 e genótipo 3.

- Durante 24 semanas de tratamento, pacientes com grau de fibrose F4 apresentam um risco cerca de 6 vezes maior de interromper o tratamento do que pacientes com grau de fibrose F2, ajustando por genótipo, tipo de tratamento, sexo e faixa etária.

- A partir da 24^a semana de tratamento até a 48^a, pacientes com genótipo tipo 3 apresentam um risco quase 3 vezes maior de interromper o tratamento do que pacientes com genótipo tipo 1, ajustando por fibrose hepática, tipo de tratamento, sexo e faixa etária. Atualmente os pacientes com genótipo 2 ou 3 tratam por 24 semanas.

- Apesar das melhores taxas de RVS com tratamento da HC com interferon peguilado + ribavirina, este estudo corrobora a necessidade de mais pesquisas com novas drogas com maior eficácia, menos efeitos colaterais e menor tempo de tratamento, aumentando assim as chances de adesão ao tratamento e cura da HC. Na atualidade estão sendo usados inibidores de proteases (boceprevir e telaprevir) porem ainda com altos índices de resistência e de efeitos colaterais.

- Novos estudos sobre os fatores que influenciam na interrupção do tratamento são necessários para elucidar o papel do genótipo e do grau de fibrose hepática, além de outros fatores, como marcadores genéticos, que podem influenciar na resposta e na suspensão do tratamento da hepatite C.

REFERÊNCIAS

- 1-World Health Organization. Global prevalence (update). Wkly Epidemiol Rec, 2002,75: 17-28. Disponível em www.who.int. Acesso em 20 nov 2012.
- 2-. Ministério da Saúde, Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites Virais: O Brasil está atento, 2005.7-34.
- 3- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect. Dis.2005; 5: 558-67.
- 4- Alberti A; Chemello L; Benvegna L.Natural history of hepatitis C. J Hepatol. 31 Suppl 1, Review,1999,17-24.
- 5- World Health Organization. Hepatitis C – 2002. Geneve: WHO; 2003 Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>. Acesso em 01 dez 2012.
- 6- Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M. at al. A randomized prospective Trial of ribavirin 400mg/Day versus 800mg/Day in combination with peginterferon alfa 2^a in hepatitis C vírus genotypes 2 and 3. Hepatology, 2008: 47;1816-23.
- 7- Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. Seminars in Liver Diseases; 2000: 20; 1-16.
- 8- Hwang SJ Hepatitis C virus infection: an overview, J Microbiol Immunol Infect., Dec;34(4): 2001; 227-34.
- 9- Madhava V; Burgess C; Drucker E. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. Lancet Infect Dis. May;2(5): 2002; 293-02.
- 10- Osoba AO. Hepatitis C virus genotypes in Saudi Arabia. Saudi Med J. 2002 Jan;23(1):7-12.
- 11- Salama G, Rostaing L, Sandres K, Izopet J. Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units: a multicenter study. Journal of Medical Virology; 2000: 61;.44-51.

12- Ministério da Saúde, Brasil Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. [Série A. Normas e manuais técnicos].

13- Martins, Tatiana; Narciso S., Luz J., Lucca L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. Rev. Assoc. Med. Bras. 2011; (57)107-12.

14- Bergk A; Berg T; Neumann UP. Risk factors for the acquisition of hepatitis C, Minerva Gastroenterol Dietol 2005;7-14.

15- Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology. Nov; 36(5 Suppl 1) 2002:106-13.

16- Dodig M; Tavill AS. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfections. J Clin Gastroenterol, Nov-Dec;33(5): 2001, 367-74.

17- Hardikar W. J Hepatitis C in childhood, Gastroenterol Hepatol., Apr;17(4),2002; 476-81.

18- Jonas MM. Children with hepatitis C. Hepatology. Nov; 2002 (5 Suppl 1):173-8.

19- Cendoroglo N M. Environmental transmission of hepatitis B and hepatitis C viruses within the hemodialysis unit. Artif Organs 1995;19,251-5.

20- De Lamballerie X, Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti C, De Micco P. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. J Med Virol.; 1996; 49: 296-302.

21- Gilli P, Soffritti S, De Paoli Vitali E, Bedani PL. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. Nephron;1995: 70:301-06.

22- Cavalho N. P.: Sexual transmission of hepatitis C, Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo, 2007;49 (5). 271-7.

23- Mendes-Correa Mc, Barone. A Hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus. A review and experience of a Brazilian ambulatory. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2005 Mar-Apr; 47(2)p. 59-64.

24- Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962–73.

25- Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S.; et al. Hepatitis C virus genotype: an investigation of type – specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994 ;19:13-8.

26- Ming-lung Yu, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: A randomized trial *Hepatology* 2008 :47:1884-93.

27 Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V et al: Geografic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of medical and biological research* 2005;38: 41-9.

28- Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C. Sociedade brasileira de hepatologia, 2005;1-16.

29- Joo M; Habn YS. Animal models for immune defects caused by hepatitis C virus. *Molecular Medicine Today* 2000: 6: 167-77.

30- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M; et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood born non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*;1989: 244:359-62.

31- Cristiano K, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH, Feinstone SM. Hepatitis C viral RNA in serum of patients with chronic non-A, non-B hepatitis: detection by the polymerase chain reaction using multiple primer sets. *Hepatology*. 1991 Jul;14(1):51-5.

32- Lauer, G.M.; Walker, B.D. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5; 345(1): 41-52.

33- Muñoz, G.G. Diagnóstico serológico y virológico de la hepatitis C. *Gastr Latinoam*. 2006; 17(2): 249-52.

34- Bernard PH. Hepatitis B and C virological tests: interpretation and practical results in women. *Gynecol Obstet Fertil*. Jun 2005; 33(6): 423-8.

35- Wise M, Bialek S, Finelli L, Bell BP, Sorvillo F.. Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995-2004, *Hepatology*,2008: 47:1128-35.

36- Metha SH, Brancatti FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology*. 2003;38:50-66.

37- Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann W et al; Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma Among Patients with Hepatitis C Cirrhosis and Diabetes Mellitus. *Hepatology*, 2008 :47, 1856-62.

38- Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N, Ray MA, Lidofsky SD. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2005 Aug; 43 (2): 243-9.

39- Legrand-Abravanel F, Nicot F, Boulestin A, Sandres-Sauné K, Vinel JP, Alric L, et al. Pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection. *J Med. Virol.* Sep;2005: 77(1). 66-9.

40- European Association For The Study Of The Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection *J Hepatol*. 2011;55(2):245-64.

41- - 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.

42- Everson GT. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4 Suppl 1:S31-8.

43- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):958-65.

44-Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82.

45-Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140-6.

46- Romero-Gómez M, Del Mar V M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-41.

47- Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Ma. thurin P, Lemonnier C, Trepo C., et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non- B hepatitis. *N Engl J Med.* 1995;332:1457-62.

48- Machutchinson J, Manns M, Ling M, Koury K. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C: is patient gender a confounding factor for sustained virologic response when ribavirin dose is expressed as mg/kg of body weight? *Hepatology.* 2001;34:329A.

49- Poynard T, Marcellin P, Lee Ss, Niederau C. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.

50- Davis GL. Current therapy of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000; 118:104-14.

51- Foster GR. Pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther Oxford* 2004; 20:8;825-33.

52- Meier V, Bürger E, Mihm S, Saile B, Ramadori G. Ribavirin inhibits DNA, RNA, and protein synthesis in PHA-stimulated human peripheral blood mononuclear cells: possible explanation for therapeutic efficacy in patients with chronic HCV infection. *J Med Virol.* 2003 Jan;69(1):50-8.

53- Almeida PR, de Mattos AA, Amaral KM, Feltrin AA, Zamin P, Tovo CV, et al. Treatment of hepatitis C with peginterferon and ribavirin in a public health program. *Hepatogastroenterol* 2009; 56:223-26.

54- Gonçalves Jr FL, Viganí A, Gonçalves N, Barone AA, Araújo E, Focaccia R, et al. Weight -based combination therapy with peginterferon alfa-2b and ribavirin for naïve, relapser and non-responder patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis* 2006; 10:311-6.

55- Silva GF, Polônio RJ, Pardini MI, Corvino SM, Henriques RM, Peres MN, et al. Using pegylated interferon alfa-2b and ribavirin to treat chronic hepatitis patients infected with hepatitis c virus genotype 1: are nonresponders and relapsers different populations? *Braz J Infect Dis* 2007; 11:554-60.

56-Segadas-Soares JA, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Nabuco LC, Brandão-Mello CE, Coelho HS. Is the Rapid Virologic Response a Positive Predictive Factor of Sustained Virologic Response in all Pretreatment Status Genotype 1 Hepatitis C Patients Treated With Peginterferon-alfa 2b and Ribavirin? *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:362-6.

57- Arase Y. Viral hepatitis: Impact of adherence to combination therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;8(5):248-9.

58- Foster G.R., Fried M.W., Hadziyannis S.J., Chaneac M. Treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa 2-a and ribavirin: patient age has a marked influence on the individual estimated probability of achieving a sustained virological response. *Hepatology* 2003;38(Suppl1):246A.

59- Kim HI, Kim IH, Jeon BJ, Lee S, Kim SH, Kim SW, et al. Treatment Response and Tolerability of Pegylated Interferon- α Plus Ribavirin Combination Therapy in elderly Patients (≥ 65 years) With Chronic Hepatitis C in Korea. *Hepat Mon*. 2012 Jul;12(7):430-6.

60- Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000;31:211-8.

61- Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 1997; 26:206-10.

62- Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut* 2005;54:1014–20.

63-Sherman KE. Managing adverse effects and complications in completing treatment for hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med*. 2012 Oct;20(4):125-8.

- 64- Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, et al. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract.* 2002;56:175-7.
- 65- Almawardy R, Elhammady W, Mousa N, Abotaleb S. Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Toxic for Cardiac Function? *Hepat Mon.* 2012 August; 12(8): e6254.
- 66- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N Engl J Med.* 2009;361:580–94.
- 67- Silva M, Poo J, Wagner F, Jackson M, Cutler D, Grace M, et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE) *J Hepatol.* 2006;45:204.

ANEXO - Comitê de ética em pesquisa**Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro****SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE
HOSPITAL DOS SERVIDORES DO ESTADO**

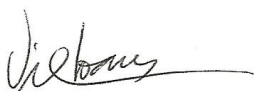
Rio de Janeiro, 14 de setembro de 2009.

Do: Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital dos Servidores do Estado (CEP-HSE).
A Ilma Sra. Dra. Luciana Oliveira de Rezende Melo.

Assunto: Aprovação do Protocolo CEP: 000.387.

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HSE, em reunião de 14.09.09, analisou e considerou aprovado com recomendação o protocolo de pesquisa intitulado: "Estudo da frequência genotípica e evolução clínica dos pacientes com hepatite C notificados e investigados no Hospital dos Servidores do Estado (HSE-RJ), entre 2002 e 2006", na versão 1.0 de 29.07.09, cuja pesquisadora principal é a Dra. Luciana Oliveira de Rezende Melo, estando o mesmo de acordo com o que preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), devendo a pesquisadora principal:

- 1- Atentar sobre a recomendação existente no parecer substanciado do CEP-HSE;
- 2- Comunicar ao CEP em casos de emendas ao protocolo de pesquisa;
- 3- Enviar relatórios da pesquisa nas datas estabelecidas na folha de rosto e segundo os critérios que se façam necessários pelo Comitê e pelo pesquisador.


Dr. Marcos Henrique Manzoni
Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa em Seres Humanos do HSE

1
Membro do Comitê de
Ética em Pesquisa em
Serres Humanos do HSE
CEP - HSE