

UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Juliana Cristina Tangerino

**FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA VIROLÓGICA EM
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS
COM ALFAINTERFERONA E RIBAVIRINA**

Sorocaba – SP

2012

Juliana Cristina Tangerino

**FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA VIROLÓGICA EM
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS
COM ALFAINTERFERONA E RIBAVIRINA**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Silvio Barberato Filho

Sorocaba – SP

2012

Ficha Catalográfica

T169f Tangerino, Juliana Cristina
Fatores preditivos de resposta virológica em pacientes portadores de hepatite C crônica tratados com alfainterferona e ribavirina / Juliana Cristina Tangerino. – Sorocaba, SP, 2012.
70 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Silvio Barberato Filho
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -
Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2012.
Bibliografia: f. 60-70.

1. Hepatite C crônica - Tratamento. 2. Fígado – Doenças. 3. Agentes antivirais. I. Barberato Filho, Silvio, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Juliana Cristina Tangerino

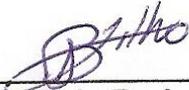
**FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA VIROLÓGICA EM
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA
TRATADOS COM ALFAINTERFERONA E RIBAVIRINA**

Dissertação aprovada como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

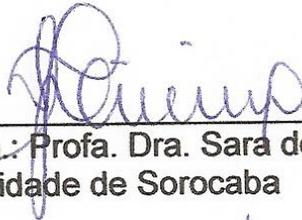
Aprovada em: 04 de julho de 2012.

BANCA EXAMINADORA:

Ass: _____


Pres.: Prof. Dr. Silvio Barberato Filho
Universidade de Sorocaba

Ass: _____


1º Exam.: Profa. Dra. Sara de Jesus Oliveira
Universidade de Sorocaba

Ass.: _____


2º Exam.: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol
Universidade de Sorocaba

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais queridos, Marcos e Rosângela e minha irmã Gabriela pela paciência, pelo amor diário e apoio constante em todas as circunstâncias.

Ao meu noivo Toninho, por compreender a importância deste trabalho, pelo companheirismo, amor e ajuda em todas as horas.

À minha grande família: avós, tios, primos e amigos, em especial Tio Kiko e Tia Marli, pelo constante incentivo e ensinamentos que me faz, a cada dia, uma pessoa melhor.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Silvio Barberato Filho, pela paciência, apoio e por acreditar neste trabalho.

Ao Dr. Fernando José Góes Ruiz pelo exemplo, incentivo, apoio e ajuda nesta caminhada.

Aos colegas médicos e funcionários do Conjunto Hospitalar de Sorocaba pela cooperação e disponibilidade.

À Patrícia Braga pelos ensinamentos estatísticos valiosos.

Ao corpo docente e aos colegas do curso de mestrado pelos ensinamentos compartilhados.

*“Cada sonho que você
deixa para trás, é um
pedaço do seu futuro que
deixa de existir.”*

Steve Jobs

RESUMO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) afeta 180 milhões de pessoas em todo o mundo. A complexa interação entre HCV, hospedeiro e resposta à terapia antiviral permanece controversa. Diversos fatores estão associados à resposta virológica dos pacientes submetidos ao tratamento padrão para hepatite C crônica (HCC), com alfainterferona e ribavirina. Dentre estes fatores se destacam: genótipo viral, grau de fibrose hepática, idade e gênero do paciente, comorbidades, tipo de alfainterferona, dose (alfainterferona e ribavirina) e tempo de terapia empregada. O objetivo deste trabalho foi estabelecer os fatores preditivos de resposta virológica sustentada e resposta virológica nula em pacientes com HCC submetidos ao tratamento com alfainterferona e ribavirina. Trata-se de estudo retrospectivo, observacional e descritivo, por meio de análise de 168 prontuários de pacientes portadores de HCC, em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites Virais do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Na população estudada, a maioria dos indivíduos era do gênero masculino (59,5%) e tinha 40 anos ou mais (85,7%). Verificou-se que 61,9% apresentavam HCV genótipo tipo 1 e 36,3% tinham grau de fibrose 3 ou 4, determinada em biópsia hepática. A taxa de resposta virológica sustentada, após o tratamento com alfainterferona e ribavirina, foi de 48,8% e esteve independentemente associada ao gênero feminino, à presença do genótipo 2 e 3, ao grau de fibrose 1 ou 2 e à ocorrência de hipotireoidismo. Constatou-se ainda que a não resposta à terapêutica com alfainterferona e ribavirina, esteve associada à presença do HCV genótipo 1, à ocorrência de diabetes melito e à não adesão ao tratamento no tempo preconizado. Determinar os fatores preditivos de resposta virológica sustentada permite a adoção de tratamento individualizado, otimizando tempo e custo. Além disso, os resultados obtidos podem estimular a realização de estudos semelhantes, incluindo novas alternativas terapêuticas como, por exemplo, os inibidores de protease.

Palavras-Chave: Hepatite C Crônica. Agentes Antivirais. Alfainterferona. Ribavirina. Resposta Virológica Sustentada. Resposta Virológica Nula.

ABSTRACT

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) affects 180 million people worldwide. The complex interaction between the HCV, and host response to antiviral therapy remains controversial. Several factors are associated with virologic response of patients undergoing standard treatment for chronic hepatitis C (CHC) with interferon and ribavirin. Among these factors are: viral genotype, degree of hepatic fibrosis, the patient's age and gender, comorbidities, type of interferon, dose (interferon and ribavirin) and duration of therapy. The objective of this study was to determine the predictors of sustained virologic response and virologic null response in patients with CHC undergoing treatment with interferon and ribavirin. We conducted a retrospective, observational and descriptive, through analysis of medical records of 168 patients with CHC, followed at the Viral Hepatitis Clinic of the Conjunto Hospitalar de Sorocaba. The result was observed that the study populations, the majority of subjects were male gender (59.5%) and had 40 years or more (85.7%). It was found that 61.9% had a HCV genotype type 1 and 36.3% had fibrosis 3 or 4 given in liver biopsy. The rate of sustained virologic response after treatment with interferon and ribavirin was 48.8% and was independently associated with female gender, the presence of genotype 2 and 3, the degree of fibrosis 1 or 2 and the occurrence of hypothyroidism. Among the comorbidities, 9.5% of patients had diabetes mellitus, 15.5% suffered from hypertension and 16.7% had hypothyroidism. It was further observed that the non-response to therapy with interferon and ribavirin, excluding patients with relapse or recurrence was independently associated with presence of HCV genotype 1, the occurrence of diabetes mellitus and non-adherence to treatment in the recommended time. Predictive factors of virologic response to standard treatment allow the optimization of the same and the rational use of new high-cost medications for patients with chronic hepatitis C.

Key words: Hepatitis C. Antivirals. Interferon. Ribavirin. Sustained Virologic Response. Null Virologic Response.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação histopatológica do grau de atividade necroinflamatória e estágio de fibrose hepática – Metavir.....	20
Tabela 2 - Classificação histopatológica do grau de atividade necroinflamatória e estágio de fibrose hepática – Escala SBP (Sociedade Brasileira de Patologia).....	21
Tabela 3 - Comparação das diretrizes para tratamento da hepatite C crônica no Brasil.....	28
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo gênero e idade. Sorocaba, 2005-2010.....	37
Tabela 5 - Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo grau de fibrose, genótipo viral, tipo e tempo de tratamento. Sorocaba, 2005-2010.....	38
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo ocorrência de algumas comorbidades. Sorocaba, 2005-2010.....	39
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo resposta ao tratamento. Sorocaba, 2005-2010.....	39
Tabela 8 - Distribuição dos pacientes segundo suas características clínicas e epidemiológicas, características do HCV e tipo de tratamento em relação à resposta ao tratamento da hepatite C crônica. Sorocaba, 2005-2010.....	41
Tabela 9 - Variáveis com nível descritivo inferior a 0,25 à análise univariada.....	42
Tabela 10 - Estimativas da razão de prevalência da resposta ao tratamento para hepatite C crônica pelo modelo de regressão múltipla de Cox.....	43
Tabela 11 - Distribuição dos pacientes segundo suas características clínicas e epidemiológicas, características do HCV e tipo de tratamento em relação à ausência de resposta ao tratamento da hepatite C crônica. Sorocaba, 2005-2010.....	44
Tabela 12 - Variáveis com nível descritivo inferior a 0,25 à análise univariada.....	45
Tabela 13 - Estimativas da razão de prevalência da ausência de resposta ao tratamento da hepatite C crônica pelo modelo de regressão múltipla de Cox, excluídos os pacientes com recaída e recidiva.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases

AH - Ácido hialurônico

ALT - Alanina aminotransferase

Anti-HCV - Anticorpo contra o vírus da hepatite C

APRI - *AST-to-platelet ratio index*

AST - Aspartato aminotransferase

COEP-CHS – Comissão de Ensino e Pesquisa do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

GGT - Gamaglutamiltransferase

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HBV - Vírus da hepatite B

HCC - Hepatite C crônica

HCV - Vírus da hepatite C

HCV-PCR - Reação em cadeia da polimerase para vírus da hepatite C

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

IFN α - Alfainterferona

NK - Célula *Natural Killer*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Reação em cadeia da polimerase

Peg IFN α - alfapeginterferona

RVF - Resposta virológica final

RVP - Resposta virológica precoce

RVP parcial - Resposta virológica precoce parcial

RVP total - Resposta virológica precoce total

RVR - Resposta virológica rápida

RVS - Resposta virológica sustentada

SBP - Sociedade Brasileira de Patologia

TNF α - Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 Aspectos epidemiológicos e interações entre o vírus e o hospedeiro.....	13
2.2 Quadro clínico e diagnóstico.....	17
2.3 Tratamento.....	24
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 Geral.....	32
3.2 Específicos.....	32
4 MÉTODO.....	33
4.1 Desenho do estudo.....	33
4.2 Fonte de dados.....	33
4.3 Critérios de inclusão e de exclusão.....	33
4.4 Coleta de dados.....	33
4.5 Amostragem.....	34
4.6 Variáveis estudadas.....	34
4.7 Análise de dados.....	34
4.8 Aspectos éticos.....	36
5 RESULTADOS.....	37
5.1 Caracterização da amostra.....	37
5.2 Respostas ao tratamento.....	39
5.3 Resposta Viroológica Sustentada (Desfecho1).....	40
5.4 Resposta Viroológica Nula (Desfecho 2).....	43
6 DISCUSSÃO.....	47
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
REFERÊNCIAS.....	60
APÊNDICE A - Instrumento de coleta e registro de dados.....	67
ANEXO A - Parecer de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa - Uniso.....	68
ANEXO B - Autorização da COEP-CHS.....	70

1 APRESENTAÇÃO

A hepatite C crônica (HCC) é atualmente a maior causa de cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e mortes decorrentes de hepatopatia crônica (GHANY et al., 2009). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), há de 130 a 180 milhões de pessoas infectadas com o vírus da hepatite C (HCV), correspondendo a 3% do total da população mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

O HCV é um RNA vírus, membro da família *Flaviviridae*. A comparação da sequência genômica dos HCV revelou a existência de seis genótipos predominantes e um grande número de subtipos para cada um deles (BUSEK; OLIVEIRA, 2003). A caracterização genotípica representa ferramenta complementar na avaliação clínico-laboratorial do paciente e na definição da estratégia de tratamento da HCC (BRASIL, 2011).

Com a clonagem do genoma do HCV, em 1989, as formas de transmissão do vírus e a patogênese da doença causada por ele começaram a ser decifradas. Observou-se que os principais fatores associados à transmissão do HCV em todo o mundo são hemotransfusões de doadores não rastreados, uso de drogas intravenosas, injeções terapêuticas e outras práticas relacionadas à saúde sem segurança (FERREIRA; CORREA, 2011). Frente a este problema, é recomendado que todas as pessoas expostas a situações que ofereçam alto risco de infecção pelo HCV realizem exames para elucidação diagnóstica (AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE, 2012).

O diagnóstico de hepatite C crônica é realizado pela detecção do anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV), em amostra de sangue periférico, sendo comumente utilizado o ensaio imunoenzimático de terceira geração. Frente à ausência de sintomas na maioria dos pacientes, a detecção do HCV está associada aos exames solicitados em populações expostas ao risco de aquisição, em exames de rotina na população, em campanhas educativas ou em pesquisa de alterações laboratoriais que revelam comprometimento hepático (FERREIRA; CORREA, 2011; CRAXI et al., 2008). Após a detecção do anti-HCV em sangue periférico, faz-se necessário a confirmação do diagnóstico por meio de ensaios moleculares. O teste

confirmatório utilizado é a detecção do HCV-RNA¹ no sangue periférico por meio da amplificação do RNA pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) (SHARMA, 2010).

Uma vez confirmada a infecção pelo HCV, a avaliação do paciente prossegue em três níveis antes de iniciar o tratamento. O primeiro passo está no estadiamento da doença hepática, com avaliação do comprometimento das funções hepáticas, através de métodos bioquímicos e realização de biópsia hepática. A segunda avaliação consiste em analisar as possíveis repercussões gerais e extra-hepáticas relacionadas à presença do HCV no paciente, dentre elas, a função tireoideana e alterações no metabolismo dos glicídios. O último passo antes do tratamento é a determinação de coinfeções, dentre elas a presença concomitante do vírus da hepatite B (HBV) (FERREIRA; CORREA, 2011).

O tratamento preconizado para HCC tem sido a associação de dois medicamentos: a alfainterferona (IFN α), na sua formulação convencional ou peguilada, e a ribavirina. O objetivo deste tratamento é controlar a progressão da doença hepática por meio da erradicação viral. Desta maneira há a redução da atividade inflamatória hepática e, portanto, ausência de evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular (CRAXI et al., 2011).

Sabe-se que a decisão para iniciar o tratamento deve considerar o risco de progressão da doença, a probabilidade de resposta terapêutica, as reações adversas aos medicamentos e a presença de comorbidades nos pacientes. Algumas condições podem contraindicar o tratamento, como, por exemplo, presença de doenças psiquiátrica, cardíaca ou renal e doenças autoimunes (FERREIRA; CORREA, 2011).

Frente aos efeitos colaterais da terapia padrão com IFN associada à ribavirina e sua eficácia limitada, determinar os fatores preditivos de resposta virológica sustentada, definida como a manutenção do HCV-RNA indetectável 24 semanas após o fim do tratamento, torna-se prioridade. Da mesma maneira, visualizar os fatores preditivos de resposta virológica nula, ou seja, ausência de queda de, pelo

¹ HCV-PCR é um método *in vitro* que permite a elaboração de quantidades de fragmentos de RNA com tamanhos definidos de acordo com uma sequência iniciadora (*primer*). O processo inclui a desnaturação térmica, reassociação dos *primers* a suas sequências complementares e elaboração do fragmento do RNA através da RNA polimerase. A reação é eficiente, específica e sensível. A utilização desta reação inclui diagnóstico de hepatite C.

menos, 100 vezes o valor do HCV-RNA pré-tratamento, na 12ª semana de tratamento, permite avaliar a indicação ao tratamento e a realização de terapia individualizada, guiada pelo padrão de resposta virológica obtida pelo paciente (GE et al., 2009).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos epidemiológicos e interações entre o vírus e o hospedeiro

Hepatite C crônica é uma doença com impacto global significativo. Apesar de ser considerada uma endemia mundial, sua distribuição geográfica apresenta ampla variação. A prevalência da infecção pelo HCV é considerada baixa no Reino Unido e na Escandinávia, em torno de 0,01%. O Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária, com prevalência da infecção pelo HCV situada entre 2,5 e 10% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Identificado em 1989, com técnicas laboratoriais disponíveis apenas em 1992, o HCV persistia como entidade pouco conhecida, tanto entre a população geral como entre profissionais da saúde. O impacto e a gravidade das hepatites virais no Brasil eram notas de referência predominantemente acadêmicas, conhecidas e estudadas por médicos especialistas e pesquisadores. A hepatite C, até recentemente, era representada como um diagnóstico de exclusão, a chamada hepatite não-A não-B (PHAM; COFFIN; MICHALAK, 2009; TEIXEIRA; MARTINS-FILHO; OLIVEIRA, 2005).

O HCV é membro da família *Flaviviridae* e se caracteriza por ser um vírus envelopado, pequeno, com fita simples de RNA com aproximadamente 9,6 kb. Os erros na leitura genética das RNA polimerases do HCV, junto com o alto grau de replicação do vírus, são responsáveis por grande diversidade genética de estratos do HCV. Além disso, a extensa diversidade desses estratos em indivíduos infectados aumenta significativamente ao longo do tempo, resultando no desenvolvimento de diferentes quasispecies, com diferenças de 1 a 2% na sua composição genômica, e que podem estar presentes no início da infecção ou surgir no decorso desta, como mecanismo de adaptação e fuga às defesas do organismo. Essa capacidade do HCV parece facilitar a passagem da infecção aguda à infecção crônica, condicionar a evolução da doença hepática, explicar a resistência aos medicamentos antivirais e torna difícil o desenvolvimento de uma vacina (SIMMONDS et al., 2005; SEEFF, 2009).

Há consideráveis diferenças regionais na prevalência de HCV na população. Em alguns países, por exemplo, no Egito, a prevalência pode chegar a 20% de sua

população. Alta prevalência de infecção pelo HCV é encontrada na Mongólia e Paquistão. Na África e Oeste do Pacífico a prevalência é significativamente maior quando comparada à América do Norte e Europa (MAUSS et al., 2009; MARTINS; SCHIAVON; SCHIAVON, 2010).

Na Europa e nos Estados Unidos, a HCC é a doença hepática crônica mais comum e a maioria dos transplantes hepáticos realizados nestas regiões é motivada por esta infecção. Nos Estados Unidos, o índice de novos casos diminuiu de 5,2 por 100.000 habitantes em 1995 para 0,5 por 100.000 habitantes em 2007. No entanto a infecção pelo HCV permanece substancial, com aproximadamente 3,2 milhões de pessoas cronicamente infectadas (VEZALLI; AGHEMO; COLOMBO, 2010). Estimativas apontam que, na Europa, exista cerca de 2 a 5 milhões de pessoas infectadas pelo HCV. A prevalência de marcadores anti-HCV entre doadores de sangue é aproximadamente 1,6% nos Estados Unidos, 1,15% na Itália, 0,4% na Alemanha e 0,23% na Escandinávia (MAUSS et al., 2009).

No Brasil, a hepatite viral C também representa importante problema de saúde pública, porém a verdadeira dimensão epidemiológica ainda é desconhecida. Segundo dados do Ministério da Saúde, o número de indivíduos expostos ao HCV, permanecendo com marcador Anti-HCV positivo, no período de 1999 a 2009, foi de 132.950 casos. Os casos confirmados como portadores de hepatite C, ou seja, indivíduos com marcadores Anti-HCV e HCV-RNA positivos, no período de 1999 a 2009, totalizaram 60.908 casos e a taxa de detecção observada foi de 5,1 casos por 100.000 habitantes. Em relação ao gênero, foram confirmados 37.147 casos de hepatite C no sexo masculino e 23.748 casos no sexo feminino, com razão de sexos (M:F) evoluindo de 2,2:1 em 1999 para 1,5:1 em 2009. A região sudeste apresentou o maior número de casos, contabilizando 6.620 no total e a maior taxa de detecção, com 8,2 por 100.000 habitantes em 2009 (BRASIL, 2010).

O HCV é transmitido, principalmente, por via parenteral. Situações de alto risco são encontradas entre hemofílicos, usuários de drogas injetáveis e pacientes submetidos a tratamento dialítico (ALTER, 2007). Em pacientes hemofílicos, falcêmicos e talassêmicos, as hepatites, por transmissão transfusional, são uma das principais comorbidades e causas de óbito. A adoção de critérios rigorosos na seleção de doadores, a elevada sensibilidade da triagem sorológica e os processos de inativação viral utilizados na produção de hemoderivados levaram à redução do

número de casos novos. No entanto, observa-se aumento da prevalência, devido, em grande parte, ao diagnóstico de infecções antigas, antes indetectáveis (SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

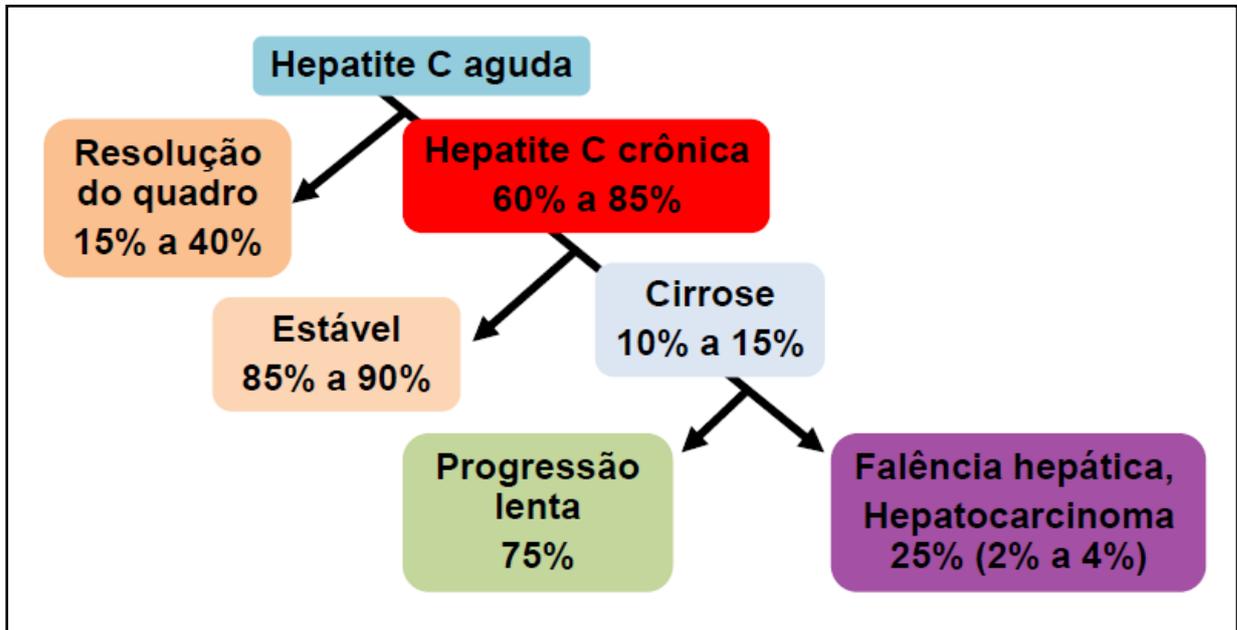
Outras formas de transmissão, dentre elas, a ocupacional, perinatal e por transmissão sexual são menos frequentes. A transmissão ocupacional ocorre em 0,3% dos casos expostos ao HCV. A transmissão perinatal é estimada em 2,7 a 8,4% dos recém-nascidos de mães infectadas pelo HCV. Em relação à transmissão por via sexual, indivíduos com múltiplos parceiros e heterossexuais têm risco duas vezes maior para contaminação pelo HCV quanto comparado com casais heterossexuais monogâmicos. A taxa de transmissão sexual do vírus HCV varia de 0 a 3%. A transmissão viral durante o aleitamento materno é incomum, sendo recomendado que mães portadoras de HCV amamentem seus filhos. Ressalta-se que o principal modo de transmissão do HCV é o uso de drogas injetáveis. A prevalência desta infecção em usuários de drogas injetáveis, com uso das mesmas por pelo menos 6 anos varia, entre 64 e 94% (LAVANCHY, 2009; CAVALHEIRO et al., 2011).

Duas características conferem à hepatite C grande importância médico-sanitária: o longo período em que a infecção permanece completamente assintomática, fazendo com que o indivíduo não tome conhecimento dela e, portanto, não procure atenção especializada; e a capacidade de se tornar crônica em até 85% dos infectados, elevando o risco de desenvolvimento de complicações graves, como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (Figura 1).

Não sem razão, a hepatite C vem sendo apontada como a mais importante pandemia desse início de século XXI (TEIXEIRA; MARTINS-FILHO; OLIVEIRA, 2005). A patogênese do HCV justifica a ausência de sintomas no decorrer do acometimento hepático por ação viral. A HCC não ocorre por destruição direta dos hepatócitos pelo vírus, e sim pela ação do sistema imune do hospedeiro sobre as células hepáticas. O fígado, portanto, é infiltrado por células mononucleares, dentre elas linfócitos T CD4, linfócitos T CD8 e células *natural killer* (NK). A infecção viral desencadeia este recrutamento celular no fígado e eventos intracelulares que culminam com uma tentativa de clarear as células infectadas pelo HCV. Nesta ação de eliminar o HCV, as respostas imunes celular e humoral trabalham em conjunto; porém, na infecção crônica, esta resposta é fraca e tardia. Durante o clareamento

viral há atividade necroinflamatória envolvendo os compartimentos lobular e portal, gradativamente, justificando a ausência de sintomas (JO et al., 2011; CHEENT; KHAKOO, 2011).

Figura 1 – História natural da infecção pelo HCV



Fonte: NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *Hepatology*, Baltimore, v. 36, p. 3-20, 2002. Suplemento.

A realização de exames para detecção do HCV é recomendada para todas as pessoas que se enquadrem nos seguintes critérios: (i) pessoas que receberam transfusão de sangue, hemoderivados ou órgãos sólidos antes de 1993; (ii) pessoas que compartilham equipamentos não esterilizados, incluindo, neste item, colocação de *piercing*, realização de tatuagens, submissão a procedimentos em manicures, podólogos e pedicure; (iii) usuário de drogas injetáveis, inaladas ou pipadas, que compartilham equipamentos contaminados como agulhas, seringas, canudos e cachimbos; (iv) pacientes que realizaram procedimentos cirúrgicos, odontológicos, em hemodiálise e em acupuntura sem as adequadas normas de biossegurança; (v) crianças nascidas de mães infectadas com HCV; (vi) trabalhadores na área da saúde com histórico de acidente pérfuro-cortante ou exposição de mucosa a sangue (AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE, 2012; BRASIL, 2011).

2.2 Quadro clínico e diagnóstico

Muitos pacientes com HCC são assintomáticos ou possuem somente sintomas inespecíficos quando a cirrose não está presente. O mais frequente sintoma é a fadiga. Menos comuns são as manifestações de náuseas, mialgia, artralgia, perda de peso e fraqueza. Infecção por HCV também pode estar associada com distúrbios cognitivos. Todos estes sintomas não são específicos e não refletem atividade ou severidade da doença. Muitos destes sintomas podem ser causados por outras doenças não diagnosticadas como, por exemplo, a depressão. Frente a estes fatos pode-se inferir que a hepatite C não é uma doença incapacitante (MAUSS; BERG; ROCKSTROH, 2011).

Assim como outros tipos de hepatites virais, a infecção pelo HCV é uma doença sistêmica. Embora a maioria das manifestações esteja relacionada ao fígado, as manifestações extra-hepáticas são mais frequentes na infecção pelo HCV do que nas infecções por vírus da hepatite A ou B. Destaca-se dentre as manifestações extra-hepáticas as vasculites, doenças renais, resistência a insulina e diabetes melito, artrites e distúrbios tireoideanos (JACOBSON et al., 2010a).

Distúrbios da tireoide são anormalidades comuns em pacientes portadores de HCC. Estas manifestações endócrinas se exacerbam durante o tratamento com IFN. Entre estes distúrbios, está o hipotireoidismo primário, presente em 3,1 a 5,5% dos pacientes, na maioria das vezes como resultado de tireoidite autoimune. Os anticorpos antitireoide são detectados em 5,2 a 12,5% dos pacientes com HCC, principalmente em mulheres idosas, nas quais a tireoidite de Hashimoto é bastante comum. Tireoidite autoimune se desenvolve, com maior frequência, em pacientes com anticorpos antitireoide preexistentes na circulação. Manifestações de autoimunidade são frequentes durante o tratamento com IFN e podem desaparecer, ou mesmo persistir, com a suspensão da administração do medicamento (CAVALCANTI; PARANÁ, 2006).

Durante a terapia para HCC, com uso de IFN, podem ocorrer disfunções tireoideanas em 2,5 a 20% dos pacientes tratados. Mais de 40% destes pacientes apresentam anticorpos tireoideanos positivos e evoluem com efeitos colaterais devido à ação destes anticorpos na função da tireoide. No caso do hipotireoidismo, caracterizado pela produção diminuída dos hormônios tiroxina e triiodotironina pela

tireoide, aproximadamente 9% dos pacientes com HCV são portadores desta comorbidade, enquanto que, o índice na população geral é próximo de 3%. Após a terapia com uso de IFN, os índices de hipotireoidismo chegam a 17%, em média. Dentre todas as reações adversas causadas pelo tratamento com IFN, sua ação sobre o sistema imune, modificando os mecanismos imunomodulatórios do organismo, pode precipitar o aparecimento de tireoidite por tireotoxicose direta (ANDRADE; ATTA; ATTA, 2011; ANTONELLI et al., 2004). Considerando que doenças autoimunes da tireoide e disfunção da tireoide ocorrem frequentemente com uso de IFN associada à ribavirina, foi estabelecida a recomendação de avaliação sistêmica para identificar a presença de fatores associados às comorbidades acima, de maneira contínua, antes, durante e após o tratamento preconizado (PAVAN et al., 2011).

Resistência a insulina, síndrome metabólica e diabetes melito tipo 2 ocorrem frequentemente em pacientes com infecção crônica pelo HCV. Resistência a insulina tem sido relatada em 32 a 70% dos pacientes e diabetes melito tipo 2 está prevalente em 14 a 50% dos pacientes com HCC (HARRISON, 2006). Fatores associados com o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em infecção por HCV incluem alto índice de massa corpórea, pacientes idosos, gênero masculino, etnia negra e história familiar de diabetes melito (JACOBSON et al, 2010a). Sabe-se que diabetes melito tipo 2 na HCC não está relacionada exclusivamente a pacientes com cirrose. O HCV promove resistência à insulina principalmente por produção aumentada de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α). Este fator está relacionado a alterações na sinalização intracelular da insulina, diminuindo a captação de glicose pelas células (SCHINONI; OLIVEIRA, 2009). Os níveis de glicemia em jejum elevados são considerados como uma variável relacionada com a progressão da fibrose hepática, sendo um cofator com impacto maior pró-fibrogênico quando comparado ao sobrepeso (RATZIU et al., 2003).

O diagnóstico inicial da HCC é usualmente feito pela determinação do anti-HCV no sangue periférico. Os testes sorológicos são realizados por ensaio imunoenzimático de terceira geração. Uma vez positivo é necessária a realização de ensaios moleculares para confirmação diagnóstica. Detecção do HCV-RNA no sangue periférico é obtida através da amplificação do RNA pela técnica de PCR e, uma vez positivo, confirma a infecção pelo HCV (CRAXI; LAFFI; ZIGNEGO, 2008).

Situações anômalas não seguem esta regra. Sabe-se que pacientes severamente imunossuprimidos, como os transplantados, em hemodiálise, o HCV-RNA pode ser detectado na ausência do anti-HCV como marcador. Por outro lado, há casos em que o HCV-RNA não confirma a positividade do anti-HCV, sendo o teste interpretado como falso positivo ou traduzindo imunidade à infecção prévia (GHANY et al., 2009).

Uma vez confirmada a infecção pelo HCV, a avaliação do paciente irá prosseguir com exame de genotipagem do HCV utilizando testes moleculares baseados em amplificação do RNA viral, capazes de identificar os diversos genótipos, subtipos e populações mistas do HCV. A caracterização genotípica complementa a avaliação clínico-laboratorial na definição da estratégia de tratamento da HCC (BRASIL, 2011). Foram classificados seis grandes grupos ou tipos virais, identificados por números, e mais de setenta subtipos diferentes, identificados por letras minúsculas, distribuídos em todo o mundo. Para tanto, foi estabelecido que a diferença entre os genótipos é, de aproximadamente, 31 a 33%, enquanto os subtipos diferem entre si em 20 a 25%. No Brasil, cerca de 70% da população infectada pelo HCV tem o genótipo 1 como variante viral predominante, seguido pelos genótipos 2 e 3, com aproximadamente 5% e 25%, respectivamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2008). O genótipo é útil em estudos epidemiológicos e em protocolos clínicos para prever a probabilidade de resposta ao tratamento padrão e determinação da duração ideal de terapia. Nos Estados Unidos há maior prevalência do genótipo 1, seguido dos genótipos 2 e 3, respectivamente. Nos Estados Unidos, tem-se observado o aumento dos genótipos 4, 5 e 6 em razão da imigração de africanos e descendentes asiáticos (AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE, 2012).

Concomitante aos exames para determinação do genótipo viral realiza-se o estadiamento da doença hepática, com avaliação do comprometimento das funções hepáticas através de métodos bioquímicos e realização de biópsia hepática. Segue-se com a análise de possíveis repercussões gerais e extra-hepáticas relacionadas à presença do HCV no paciente, dentre elas, a função tireoideana e alterações no metabolismo dos glicídios. O último passo, antes da decisão pelo tratamento é determinar se há coinfeções, dentre elas a presença do HBV ou do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (FERREIRA; CORREA, 2011).

Frente à grande tendência à cronicidade, a biópsia hepática é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da fibrose na HCC. A biópsia hepática tem como base dois parâmetros principais: os graus de alteração arquitetural (fibrose) e atividade inflamatória (parenquimatosa). Os achados histológicos são representados por agressão dos ductos biliares, agregados linfocitários e os folículos linfóides, esteatose macro e microvesicular. O diagnóstico histológico da HCC tem a análise da presença de infiltrado inflamatório portal predominantemente linfocitário, geralmente com número variável de plasmócitos e histiócitos, acompanhada por grau variável de atividade periportal (atividade de interface ou necrose em sacabocados), atividade portal e fibrose. Para tanto, foram elaborados vários sistemas de classificação no estadiamento e graduação das hepatites crônicas. Citam-se dois critérios comumente utilizados no Brasil: Metavir, 1994 (Tabela 1) e a classificação da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), 2000 (Tabela 2) (BRASIL, 2007; ROCKEY et al., 2009; BRASIL, 2011).

Tabela 1 - Classificação histopatológica do grau de atividade necroinflamatória e estágio de fibrose hepática – Metavir.

Descrição Anátomo-Patológica	Metavir
Atividade Inflamatória	
Ausência	A0
Hepatite Crônica Mínima	A1
Hepatite Crônica Leve	A1
Hepatite Crônica Moderada	A2
Hepatite Crônica Severa	A3
Alteração Arquitetural (Fibrose)	
Ausência	F0
Leve – Fibrose Portal	F1
Moderada – Fibrose Periportal ou Septos Porta-porta	F2
Grave – Fibrose Centro-Centro (Pouca)	F2
Grave – Fibrose Centro-Centro (Muita)	F3
Cirrose	F4

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C**. 2008. Disponível em: <www.infectologia.org.br> Biblioteca > Consensos>. Acesso em 30 out. 2012.

Tabela 2 - Classificação histopatológica do grau de atividade necroinflamatória e estágio de fibrose hepática – Escala SBP (Sociedade Brasileira de Patologia).

Parâmetro	SBP
Fibrose portal	
Ausente	0
Discreta, sem formação de septos	1
Com septos porta-porta	2
Com septos porta-porta e porta-centro, esboçando formação de nódulos – em “transformação nodular”	3
Cirrose	4
Inflamação Portal	
Ausente	0
Discreta	1
Moderada	2
Acentuada	3
Muito acentuada	4
Atividade peri-portal (atividade de interface)	
Ausente	0
Presença apenas de “ <i>spill over</i> ”	1
Necrose em saca-bocados discreta – focos ocasionais em alguns espaços-porta	2
Necrose em saca-bocados moderada – focos ocasionais em muitos espaços-porta ou numerosos focos em poucos espaços-porta	3
Necrose em saca-bocados acentuada – numerosos focos em muitos espaços-porta	4
Atividade Parenquimatosa	
Ausente	0
Tumefação, infiltrado linfocitário sinusoidal e ocasionais focos de necrose lítica hepatocitária	1
Numerosos focos de necrose lítica hepatocitária	2
Áreas de necrose confluyente ocasionais	3
Numerosas áreas de necrose confluyente ou áreas de necrose pan-acinar	4

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C**. 2008. Disponível: <www.infectologia.org.br> Biblioteca > Consensos>. Acesso em 30 out. 2012.

O método de imagem mais utilizado na realização da biópsia hepática é a ultrassonografia, pois permite a visualização da agulha em tempo real, fato importante quando se trata de um órgão como o fígado em constante movimento devido às incursões respiratórias. A acurácia diagnóstica deste procedimento é em torno de 95%. Sabe-se que o tamanho da biópsia obtida por agulha influencia o resultado da análise. Amostras de 1,5 cm são consideradas de tamanho mínimo ideal para diagnóstico em biópsia por agulha, não sendo recomendadas biópsias com agulhas de fino calibre. A biópsia transcutânea com agulha é preferida por permitir a retirada de fragmentos de áreas distantes da cápsula de Glisson, visto que as áreas subcapsulares mostram muitas alterações inespecíficas. Além disso, a biópsia transcutânea dispensa anestesia geral e reduz o custo do procedimento (FIRPI et al., 2005; BRASIL, 2011).

Em geral, apesar de ser procedimento seguro, a biópsia hepática está sujeita a complicações. A morbidade é baixa, sendo os sintomas mais comuns: (i) dor intensa, presente em 1,5 a 3% dos casos; e (ii) hemorragias subclínicas (0,35 a

1,6%). Visto as complicações raras, porém presentes, seu elevado custo e presença de 10 a 20% de discrepâncias entre os observadores sobre a avaliação da fibrose hepática, busca-se o desenvolvimento de métodos não invasivos, reprodutíveis e de elevada acurácia na avaliação da gravidade da fibrose hepática (LIMA; MARTINS; NADER, 2008; TERJUNG et al., 2003).

Os métodos não invasivos para avaliação de fibrose hepática incluem: (i) marcadores séricos de fibrose; e (ii) elastografia transitória. Alguns marcadores séricos de fibrose se destacam por apresentarem correlação com a histologia hepática e pela facilidade do seu uso clínico, como o índice aspartato aminotransferase (AST) /alanina aminotransferase (ALT), a gamaglutamiltransferase (GGT) e a contagem de plaquetas. Recentemente, o índice APRI² (obtido pelo quociente AST/plaquetas) tem sido aplicado devido à sua elevada acurácia como preditor da fibrose hepática nos portadores de HCC. A dosagem do ácido hialurônico (AH), apesar de não ser um teste bioquímico de rotina, tem se firmado como excelente marcador de fibrose hepática, por suas elevadas sensibilidade e especificidade (LIMA; MARTINS; NADER, 2008).

Elastografia transitória é método não invasivo que foi proposto para avaliação da fibrose hepática por meio da mensuração da elasticidade hepática. Trata-se de método indolor, rápido e de fácil realização à beira do leito. O exame é realizado sem necessidade de jejum, com a disponibilidade do resultado logo após a realização do exame. As limitações do exame estão nos pacientes obesos, naqueles com espaço intercostal estreito ou na presença de ascite. A recomendação para uso da elastografia transitória na prática clínica está na realização deste exame por profissional especializado e sua interpretação correlacionada com os dados demográficos, a etiologia da doença e com parâmetros laboratoriais do paciente (KETTANEH et al., 2007).

Os marcadores de fibrose têm sido utilizados também na monitoração terapêutica de pacientes com HCC. Esses pacientes têm apresentado regressão do grau histológico de fibrose pós-tratamento, atribuída à ação antifibrogênica da interferona, atuando na limitação da ativação das células do sistema imune e no

² APRI é um índice que considera o número de vezes em que o resultado da transaminase ALT do exame do paciente é superior ao valor de referência constante no laboratório de referência, obtido pela divisão destes valores. O resultado obtido é então dividido pelo número de plaquetas e depois, este novo resultado é multiplicado por 100. Um resultado APRI abaixo de 0,5 descarta fibrose relevante e um APRI superior a 1,5 indica progressão para cirrose.

aumento da produção de colagenases, responsáveis pela lise de áreas com fibrose (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002).

A evolução da HCC é influenciada por várias comorbidades. Muitas destas exercem significativa influência sobre a terapia antiviral e afetam negativamente o curso e o desfecho da doença hepática, frequentemente reduzindo a chance de se obter resposta virológica sustentada com a terapia padrão, IFN α ou alfapeginterferona e ribavirina. Eventualmente, o controle prévio destas comorbidades, antes do início da terapia, pode aumentar os índices de resposta virológica sustentada e diminuir a progressão da HCC para cirrose e carcinoma hepatocelular. Dentre as mais importantes comorbidades que afetam o curso da HCC estão a coinfeção com os HBV, a coinfeção com HIV e a síndrome metabólica. Ressalta-se que a síndrome metabólica é um agrupamento de fatores de risco, constituída de variáveis somáticas, fisiológicas e bioquímicas, associados a processos mórbidos, como diabetes melito tipo 2, doenças cardiovasculares e obesidade. Estes fatores juntos formam o quadro clínico dessa síndrome. Comorbidades que afetam o curso e a resposta à terapia antiviral incluem sobrecarga de ferro, abuso de álcool e uso excessivo de cigarro (EL-ZAYADI, 2009; OH; RICE, 2009; LEAL et al., 2009).

A importância em identificar fatores determinantes da evolução mais rápida para fibrose, em pacientes com HCC, está na possibilidade de tratamento prévio destas variáveis e tratamento precoce direcionado à erradicação do HCV. Um destes fatores seria a resistência a insulina e o consequente estado de diabetes melito tipo 2. Tem sido relatado que esta comorbidade está presente em pacientes portadores de HCC independente da presença de cirrose (SCHINONI; OLIVEIRA, 2009).

Nos pacientes com HCC, a absorção aumentada de ferro em cirrose e a dificuldade em excreção deste elemento pelo organismo contribuem para o desenvolvimento da sobrecarga de ferro. Há crescentes evidências que a sobrecarga de ferro aumenta a injúria hepática e, portanto, a progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular. Em adição, há também a diminuição da resposta ao tratamento com IFN α e ribavirina (CAVALCANTI; PARANÁ, 2006; PEREIRA et al., 2009).

O abuso de álcool favorece o desenvolvimento de esteatose alcoólica, esteatohepatite e subsequentemente cirrose. Seu papel, levando à resistência à

terapia com IFN α , está na imunossupressão de células CD4 e NK, no aumento da concentração de ferro no tecido hepático e na inibição dos sinais de ativação da interferona endógena. Muitos estudos mostram que o álcool afeta a terapia baseada em IFN α de maneira dose dependente. Consumo de álcool acima de 30 gramas/dia está associado com falência de resposta à terapia com IFN α ou alfapeginterferona e ribavirina para tratamento de HCC. Além do álcool, fumar aumenta a severidade da inflamação hepática e favorece a fibrose hepática. O mecanismo de interferência do fumo e do álcool é semelhante (CAVALCANTI; PARANÁ, 2006).

2.3 Tratamento

A alfainterferona é uma citocina que compõe a resposta inata do hospedeiro humano. A adição de uma molécula de polietilenoglicol à molécula de IFN α prolonga sua ação, eleva a velocidade de absorção, aumenta a meia-vida e reduz o clareamento da interferona. As apresentações e dosagens de IFN α recomendadas são: alfainterferona 2a ou 2b, 3MUI, subcutâneo, três vezes por semana; alfapeginterferona 2a, na dose de 180 μ g, por via subcutânea, uma vez por semana e alfapeginterferona 2b, por via subcutânea, uma vez por semana, na dose de 1,5 μ g/kg. A ribavirina sempre deve estar associada às alfainterferonas acima (SHARMA, 2010).

O tratamento combinado com IFN α e ribavirina trouxe novas perspectivas para a terapia direcionada a HCC (MCHUTCHISON et al., 2009). Após a introdução da alfapeginterferona, responsável pelo aumento da eficácia terapêutica, com maior facilidade de uso e menor incidência de efeitos adversos, o tratamento combinado com alfapeginterferona e ribavirina se tornou a terapia de escolha para sujeitos infectados com HCV em muitos países desenvolvidos. O custo elevado deste medicamento, por sua vez, limita seu uso em substituição à IFN α . Em alguns países, como o Brasil, o uso de alfapeginterferona tem sido limitado aos sujeitos com HCC, genótipo 1 (PARISE, 2011).

O objetivo principal da terapia contra o HCV é prevenir complicações e morte devido à cronificação desta doença, através da inibição da replicação viral. Entre os objetivos secundários relacionados ao tratamento, estão: (i) o aumento da expectativa de vida do paciente; (ii) a melhora da qualidade de vida; (iii) a redução

da probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal que necessite de transplante hepático; e (iv) a diminuição do risco de transmissão da doença (FERREIRA; CORREA, 2011).

Devido à evolução lenta da infecção crônica por HCV (muitas vezes por décadas), tem sido difícil demonstrar que a terapia previne complicações da doença hepática. Portanto, a resposta ao tratamento é definida por parâmetros virológicos, ao invés de avaliações clínicas. Alguns marcadores podem ser mensurados durante a terapia, dentre eles: (i) o bioquímico, com avaliação da normalização dos níveis de ALT sérico; (ii) o virológico, com ausência do HCV-RNA no soro por método PCR; e (iii) o histológico, com queda de 2 pontos no escore necroinflamatório e ausência de piora da fibrose. Estes marcadores auxiliam na definição da resposta ao tratamento padrão com associação de interferona e ribavirina. Ressalta-se que a decisão em iniciar o tratamento deve considerar o risco de progressão da doença, a probabilidade de resposta terapêutica, os efeitos adversos do tratamento e a presença de comorbidades no paciente (AMERICAN ASSOCIATION OF THE STUDY OF LIVER DISEASE, 2012).

Uma vez iniciado o tratamento para HCC, é recomendada a análise de resposta virológica em tempos preestabelecidos. A definição de cada um dos critérios de resposta virológica para avaliação do tratamento está descrita a seguir (PAWLOTSKY, 2002; FERREIRA; CORREA, 2011; AMERICAN ASSOCIATION OF THE STUDY OF LIVER DISEASE, 2012):

- (i) Resposta virológica rápida (RVR): definida como vírus da hepatite C, HCV-RNA quantitativo indetectável na semana 4 de tratamento.
- (ii) Resposta virológica precoce (RVP): definida como a queda de, pelo menos, duas escalas logarítmicas (2 log) ou 100 vezes o valor do HCV-RNA pré-tratamento (RVP parcial), ou sua indetecção na semana 12 de tratamento (RVP total).
- (iii) Resposta virológica ao final do tratamento (RVF): definida como HCV-RNA indetectável ao final do tratamento.
- (iv) Resposta virológica sustentada (RVS): definida como HCV-RNA indetectável na semana 24 de seguimento após o término do tratamento.
- (v) Recidiva virológica (recidivantes): definida como HCV-RNA indetectável ao final do tratamento e HCV-RNA detectável 24 semanas após o término do tratamento.

- (vi) Respondedor lento: definido como o indivíduo que apresenta RVP parcial (HCV-RNA detectável, porém com queda maior que 2 log na semana 12 de tratamento) e HCV-RNA indetectável na semana 24 de tratamento.
- (vii) Recaída ou escape: caracterizada por HCV-RNA negativo em algum momento do tratamento, seguido de retorno da positividade do HCV-RNA ainda durante o período do tratamento.
- (viii) Não respondedor: definido como o indivíduo que não apresenta pelo menos RVP parcial, ou seja, queda de pelo menos 2 log do valor do HCV-RNA pré-tratamento na semana 12.

O início da descrição das diretrizes para tratamento da HCC veio com a Portaria SAS/MS nº 863 de 04 de novembro de 2002. Esta dispunha sobre a necessidade de estabelecer protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da HCC, contendo: (i) critérios de diagnóstico e tratamento; (ii) racionalização da dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença; (iii) regulamentação de suas indicações e seus esquemas terapêuticos; (iv) definição de mecanismos para acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz. Este protocolo limitava o uso de alfapecinterferona em situações que atualmente seu uso é rotineiro, sendo considerados critérios de exclusão ao tratamento com alfapecinterferona e ribavirina: (i) pacientes transplantados hepáticos; (ii) pacientes já submetidos ao tratamento para HCC, com uso de IFN α ou alfapecinterferona associado ou não a ribavirina, que cursaram com ausência de cura; (iii) pacientes com genótipos 2, 3, 4, 5, 6. Além dos pontos expostos acima, o tratamento com alfapecinterferona era restrito a pacientes com genótipo do HCV tipo 1, durante 48 semanas, sem possibilidade de extensão deste período (BRASIL, 2002).

No Brasil, até julho/2011, o tratamento da HCC seguia a Portaria SVS nº 34, de 28 de setembro de 2007 (BRASIL, 2007), que dispunha sobre o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e a Resolução SS-SP nº 39, de 31 de março de 2006. Segundo estes referenciais, as recomendações para o uso de alfapecinterferona eram:

- (i) Pacientes portadores de genótipo 1 deveriam completar 48 semanas, desde que fosse documentada a presença de resposta virológica precoce na 12^a semana

de tratamento, com negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao nível pré-tratamento.

- (ii) Pacientes coinfectados pelo HIV/HCV, independentemente do genótipo e com qualquer grau de fibrose (F1 a F4), deveriam realizar o tratamento com alfapeginterferona, associada ou não à ribavirina, por 48 semanas, desde que fosse documentada a presença de resposta virológica precoce na 12^a semana de tratamento, com negativação ou redução de 2 log (100 vezes) do HCV-RNA, em relação ao nível pré-tratamento.
- (iii) Recomendava-se que pacientes com 75 Kg ou mais utilizassem a dose de 1.200 mg (com a apresentação de ribavirina 250 mg, usa-se na prática 1.250 mg) e menores que 75 Kg, 1.000 mg, independente do genótipo, em associação com a IFN α . Observação: Ao iniciar o tratamento, a dose de ribavirina nunca deveria ser inferior a 11 mg/Kg.
- (iv) Ter sido realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática com evidencia de atividade necroinflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir; atividade periportal ou perisseptal grau 2, da classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e/ou presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F2, pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia);
- (v) O paciente deveria ser portador de genótipo 3, desde que apresente histologia compatível com cirrose hepática (F4).

As recomendações para o uso de IFN α neste protocolo incluíam pacientes portadores de genótipo 2 e 3, não cirróticos, independente da carga viral do HCV, sendo sugerido o uso de IFN α e ribavirina por 24 semanas.

Uma descrição resumida das principais modificações dos protocolos referentes ao tratamento e seguimento da HCC se encontra na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparação das diretrizes para tratamento da hepatite C crônica no Brasil.

DIRETRIZES DE TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO PARA HCC GENÓTIPO 1	TRATAMENTO PARA HCC GENÓTIPO 2 E 3	RETRATAMENTO
Portaria SAS/MS nº 863, de 04 de novembro de 2002	Anti-HCV e HCV-RNA qualitativo	<p>Biópsia hepática >ou = A2F2</p> <p>48 semanas de Peg IFN α^* e ribavirina</p> <p>Contempla uso de IFN α e ribavirina</p> <p>HCV-RNA quantitativo antes e durante tratamento (semana 12)</p> <p>HCV-RNA qualitativo semana 48 de tratamento</p> <p>Interrupção de tratamento, se HCV-RNA semana 12 não diminuir 2 log.</p>	<p>Biópsia hepática >ou = A2F2</p> <p>IFN α^{**} 3 vezes por semana e ribavirina</p> <p>Não contempla HCV-RNA quantitativo</p> <p>HCV-RNA antes e durante tratamento (semana 24)</p>	Não aceita retratamento em pacientes com uso prévio de IFN α ou Peg IFN α associado ou não a ribavirina
Portaria SVS nº 34, de 28 de setembro de 2007	Anti-HCV e HCV-RNA qualitativo	Ausência de indicação da IFN α e não realização HCV-RNA na semana 4	Sem mudanças nas recomendações	Recidivantes com IFN α e ribavirina podem ser retratados com Peg IFN α e ribavirina
Portaria SVS nº 221, de 13 de julho de 2011	Anti-HCV e HCV-RNA quantitativo	<p>Biópsia não necessária em caso de manifestações extra-hepáticas e sinais clínicos de cirrose</p> <p>Peg IFN α por 48 ou 72 semanas – tratamento guiado por resposta</p> <p>HCV-RNA quantitativo nas semanas 12, 24 e 48</p>	<p>Biópsia hepática facultativa</p> <p>IFN α: carga viral < 600.000 UI/mL, sem cirrose e sem manifestações extra-hepáticas</p> <p>Peg IFN α e ribavirina nas condições acima, por 24 ou 48 semanas</p>	Contempla retratamentos mediante justificativa

*Peg IFN α : alfapeginterferona; **IFN α : alfainterferona. Fonte: Elaboração própria.

Segundo Parise e colaboradores (2006), a opção pela peginterferona poderia aumentar significativamente a resposta virológica sustentada nos pacientes portadores de genótipos 2 e 3. A análise de pacientes portadores de HCC genótipos 2 e 3 revelou que a resposta virológica sustentada (RVS), ou seja, erradicação viral, estava intimamente relacionada com o grau de fibrose hepática. Muitos fatores contribuem para a baixa adesão ao tratamento em pacientes com grau de fibrose avançado, dentre eles a grande prevalência de efeitos colaterais neste grupo. Além disso, a necessidade de redução das doses dos medicamentos também pode influenciar de maneira negativa a resposta ao tratamento.

Com a publicação da Portaria MS nº 221, em 13 de julho de 2011, ocorreu a atualização do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Dentre as alterações relevantes destacam-se (BRASIL, 2011):

- (i) Ausência de necessidade na realização de biópsia hepática para indicar tratamento em pacientes com sinais clínicos e/ou evidências ecográficas de cirrose e portadores de hepatite C crônica. Recomenda-se, nesta situação, endoscopia digestiva alta com o intuito de afastar varizes de esôfago e, portanto, hipertensão portal, comorbidades relacionadas à maior índice de morbimortalidade dos pacientes.
- (ii) Pacientes com manifestações extra-hepáticas comprovadamente relacionadas ao HCV poderão ser tratados independentemente do resultado da biópsia.
- (iii) Pacientes portadores de hepatite C crônica, genótipo 1, serão tratados com alfapeginterferona associada à ribavirina, durante 48 a 72 semanas. A dose de alfapeginterferona 2a é de 180 µg, por via subcutânea, uma vez por semana; ou alfapeginterferona 2b, 1,5 µg/kg, por via subcutânea, uma vez por semana; ambas associadas com ribavirina, na dose de 15mg/kg/dia, por via oral (dose diária dividida de 12 em 12 horas). Considerar duração do tratamento de 72 semanas para pacientes portadores de genótipo 1 que estejam em tratamento com alfapeginterferona associada a ribavirina e apresentem boa adesão, com RVP parcial na semana 12 e RNA-HCV indetectável na semana 24, levando em consideração aspectos de adesão, tolerabilidade e aceitabilidade.
- (iv) O esquema recomendado para tratamento da HCC, genótipo 2 ou 3 e carga viral superior a 600.000 UI/mm³ e/ou Metavir = F3 é a associação de alfapeginterferona e ribavirina, durante 24 semanas, enquanto aqueles com cirrose (Metavir = F4 ou manifestações clínicas de cirrose), independentemente da carga viral, devem ser tratados por 48 semanas. A biópsia hepática para portadores dos genótipos 2 e 3 é facultativa. Aqueles com HCV-RNA < 600.000 UI/mL, sem biópsia hepática, devem ser considerados para receber IFN α (BRASIL, 2011).

O tratamento de HCC com alfapeginterferona e ribavirina (padrão de tratamento em países desenvolvidos) é responsável por 50% de resposta virológica sustentada (GHANY et al., 2009). Pacientes infectados com genótipo 2 e 3 do HCV possuem maior probabilidade de obter cura virológica - em torno de 75%. Aqueles

infectados com HCV genótipo 1 apresentam taxa de resposta virológica sustentada em torno de 40 a 45%. Em geral, pacientes que conseguem alcançar RVS não apresentam progressão para fibrose, podendo até ocorrer regressão da fibrose já estabelecida. Os percentuais de sobrevida são significativamente mais elevados em pacientes cirróticos que conseguiram RVS quando comparados àqueles considerados não responsivos à terapêutica (MCHUTCHISON et al., 2009; POYNARD et al., 2009).

Para melhores taxas de RVS, a adesão total ao tratamento com alfapecinterferona e ribavirina é necessária. Recomenda-se a redução da dose, quando necessária, com posterior reavaliação breve para restabelecimento da dose plena assim que possível, visando manter a máxima exposição a cada um dos fármacos. Frente a este quadro, o manejo adequado dos efeitos adversos mais frequentes constitui fator importante para o alcance da RVS (FERREIRA; CORREA, 2011).

Dentre os eventos adversos mais comuns nos paciente em tratamento com alfapecinterferona e ribavirina são os sintomas gripais, também conhecidos como *flu-like*, mialgia, distúrbios do sono, astenia, sintomas gastrointestinais de depressão. Pode ocorrer também perda de peso, queda de cabelos, alterações cutâneas, sintomas respiratórios e distúrbios tireoideanos (MANNIS; WEDEMEYER; CORNBERG, 2006).

Para um crescente número de pacientes, que não responderam ao tratamento padrão disponível para HCC, opções alternativas, dentre elas tratamento de manutenção com alfapecinterferona, retratamento com dose de indução de alfapecinterferona e duração estendida do tratamento não foram efetivas, na maioria dos casos (FERREIRA; CORREA, 2011).

Duas principais classes de inibidores da protease do HCV genótipo 1 foram recentemente introduzidas no mercado. Aprovados anteriormente na Europa e nos Estados Unidos, telaprevir e boceprevir foram registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2011. Telaprevir, mais recente, recebeu o aval da agência em outubro de 2011 e boceprevir, em julho do mesmo ano.

Poordad e colaboradores (2011), e também Bacon e colaboradores (2011), utilizaram o tratamento triplo, incluindo boceprevir, alfapecinterferona e ribavirina, em pacientes portadores de HCV, genótipo 1, virgens de tratamento e com falha prévia

a este tratamento padrão. Nos dois casos, boceprevir foi precedido de um período de acesso, chamado de *lead-in*, com duração de quatro semanas do uso de alfapeginterferona e ribavirina. Este período inicial de tratamento tem como objetivo reduzir a carga viral e a possibilidade de seleção de variantes do HCV resistentes ao boceprevir. A taxa de RVS em pacientes tratados previamente, com falha à terapia padrão, e submetidos posteriormente à terapia tripla, com uso de alfapeginterferona, ribavirina e boceprevir, foi de 66%. A taxa de RVS em pacientes virgens de tratamento e, portanto, submetidos pela primeira vez à terapia tripla, foi de 54 a 75%. Nas situações acima, a dose de boceprevir empregada foi de 800 mg, três vezes ao dia, o que corresponde a 4 comprimidos de 8 em 8 horas. Dentre os eventos adversos relacionados ao uso de boceprevir estão a anemia e os efeitos gastrointestinais.

Com relação ao telaprevir, os estudos incluíram pacientes virgens de tratamento, portadores de HCV genótipo 1. A taxa de RVS nestes pacientes foi de 61 a 67%. Em pacientes com resposta virológica nula prévia, resposta parcial ou recidiva à alfapeginterferona e ribavirina, o tratamento triplo com telaprevir melhorou as taxas de RVS, chegando a 86%. A dose de telaprevir recomendada é de 750 mg a cada 8 horas. As reações adversas relacionadas a este novo medicamento incluem *rash* cutâneo, eventos gastrointestinais e anemia, além daqueles previamente citados, relacionados à peginterferona e ribavirina (MARCELLIN et al., 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estabelecer os fatores preditivos de resposta virológica sustentada e de resposta virológica nula em pacientes portadores de hepatite C crônica tratados com alfainterferona e ribavirina.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Descrever os perfis epidemiológico, clínico e laboratorial dos pacientes portadores de HCC, tratados com IFN α e ribavirina.

3.2.2 Determinar o percentual de RVS, de não respondedores, de recaída e recidiva na população estudada, após uso de IFN α associada à ribavirina.

3.2.3 Correlacionar os fatores referentes ao vírus, ao hospedeiro e à terapia empregada, com resposta virológica sustentada (desfecho 1) e com resposta virológica nula (desfecho 2).

4 MÉTODO

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, realizado a partir de um instrumento (APÊNDICE A) elaborado para coleta de dados dos prontuários de pacientes portadores de hepatite C crônica, em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites Virais do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.

4.2 Fontes de dados

Os dados clínicos, laboratoriais e demográficos dos pacientes foram obtidos através dos prontuários médicos. Estes documentos foram acessados diretamente no Ambulatório de Hepatites Virais do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.

4.3 Critérios de inclusão e de exclusão

Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram: (i) pacientes em acompanhamento ambulatorial por hepatite C crônica, com HCV-RNA detectado em amostra de sangue por método PCR; (ii) indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos; (iii) tratamento com interferona/peginterferona e ribavirina realizado durante o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010.

Foram definidos os seguintes critérios de exclusão: (i) coinfeção com HIV; (ii) coinfeção com o HBV; (iii) doença hepática descompensada; ou (iv) doença renal crônica.

4.4 Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu entre agosto e dezembro de 2011, após aprovação deste projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba e pela Comissão de Ensino e Pesquisa do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Os dados foram obtidos dos prontuários de pacientes submetidos a tratamento com alfainterferona ou alfapeginterferona e ribavirina, durante o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010.

4.5 Amostragem

Segundo informações obtidas no Ambulatório de Hepatites Virais do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, existiam cerca de 260 prontuários de pacientes portadores de hepatite C crônica tratados nesta unidade, no período determinado. A amostra foi calculada considerando o intervalo de confiança de 95%, o valor de probabilidade de significância (p) menor ou igual a 0,05 e a possibilidade de perdas de até 10%, correspondendo a 168 prontuários (65% do total), obtidos por amostragem aleatória e considerando-se os critérios de inclusão e de exclusão do estudo.

4.6 Variáveis estudadas

Entre as variáveis relacionadas com os pacientes destacam-se:

- (i) idade;
- (ii) gênero;
- (iii) comorbidades (Diabetes melito, hipertensão arterial, hipotireoidismo);
- (iv) grau de fibrose hepática (determinada por biópsia hepática e classificação Metavir).

Foram descritos ainda alguns aspectos do tratamento, incluindo:

- (i) tipo de alfainterferona utilizada (alfapeginterferona ou alfainterferona);
- (ii) dose utilizada de cada fármaco (ribavirina e interferona);
- (iii) necessidade de diminuição de mais de 50% da dose preconizada de ribavirina;
- (iv) tempo de tratamento.

Com relação ao vírus da hepatite C, o genótipo viral foi a variável escolhida para análise da sua influência sobre a resposta ao tratamento. Por fim, cada um destes parâmetros foi correlacionado com resposta virológica sustentada e com resposta virológica nula.

4.7 Análise de dados

Os dados foram inseridos no programa Excel e analisados com auxílio do programa estatístico STATA versão 11.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Inicialmente efetuou-se a análise descritiva das variáveis do estudo. Os resultados foram apresentados em tabelas de frequências para as variáveis qualitativas. No que tange às variáveis quantitativas, foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão.

Em seguida, calculou-se a prevalência de resposta virológica sustentada pelo tratamento e seu respectivo intervalo com 95% de confiança. O mesmo cálculo foi realizado para o desfecho resposta virológica nula, sendo excluídos os casos de recidivas e recaídas.

A análise univariada foi determinada após a análise descritiva. Em estudos de corte transversal com desfechos binários, a associação entre exposição e desfecho é estimada pela razão de prevalência (RP). Quando é necessário ajustar para potenciais variáveis de confusão, normalmente são usados modelos de regressão logística que produzem estimativas de *odds ratio* (OR). Porém, quando o risco é alto, o OR não é uma boa aproximação da RP, sendo, nesses casos, inadequado o seu uso (DAVIES; CROMBIE; TAVAKOLI, 1998; BARROS; HIRAKATA, 2003).

Neste estudo, considerando a elevada prevalência de resposta virológica sustentada (48,8%), estimou-se a RP e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%) para a análise univariada sobre a relação entre diversas variáveis e o desfecho resposta virológica sustentada. O mesmo ocorreu para o segundo desfecho, resposta virológica nula (prevalência=32,8%), considerando, portanto, os grupos dos indivíduos respondedores e não respondedores.

As variáveis que, à análise univariada, apresentaram valor de p igual ou inferior a 0,25 foram selecionadas para análise múltipla. O modelo empregado nessa etapa foi o modelo de regressão de Cox com variância robusta. O modelo de regressão de Cox tem sido sugerido como boa alternativa para obter estimativas das RP ajustadas para variáveis de confusão. Entretanto, esse modelo geralmente é usado para analisar o tempo até a ocorrência de um determinado evento, ou seja, para desenhos longitudinais. Em estudos de corte transversal é possível atribuir o valor unitário ao tempo de seguimento de cada participante como estratégia para obtenção da estimativa por ponto da razão de prevalência, pois não há seguimento real dos participantes nesse tipo de estudo. Além disso, o uso da regressão de Cox sem qualquer ajuste para análise de estudos com desenho transversal pode também levar a erros na estimativa do intervalo de confiança, que pode ser maior do que

deveria. Nessas situações, o método de variância robusta também pode ser utilizado (LIN; WEI, 1989). O processo de modelagem foi iniciado com a variável que apresentava o menor valor de p pelo teste de Wald e, em seguida, foram acrescentadas sucessivamente as demais com valor de p inferior a 0,25. As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,05$ à análise múltipla ficaram no modelo final. Finalmente foram estimadas as RP para cada uma dessas variáveis com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%) e nível descritivo de 5%. Esse procedimento foi adotado para os dois desfechos deste estudo.

4.8 Aspectos éticos

A execução deste trabalho foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba, sob o número 014/2011 (ANEXO A) e autorizada pela Comissão de Ensino e Pesquisa (COEP) do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (ANEXO B).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Neste estudo foram avaliados 168 pacientes portadores de hepatite C crônica, atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Conjunto Hospitalar de Sorocaba no período compreendido entre janeiro de 2005 e dezembro de 2010.

A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (59,5%) e tinha 40 anos ou mais (85,7%) (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo gênero e idade. Sorocaba 2005-2012.

VARIÁVEIS	n	%
Gênero		
feminino	68	40,5
masculino	100	59,5
Idade (em anos)		
< 40	24	14,3
≥ 40	144	85,7
média (dp)	50,9 (10,0)	
mediana (mín - máx)	51 (28 - 65)	

Fonte: Elaboração própria.

Com relação às características do vírus da hepatite C, verificou-se que 61,9% apresentavam genótipo tipo 1 e 36,3% tinham grau de fibrose 3 ou 4 (Tabela 5).

Quanto ao tratamento para o vírus da hepatite C, a maioria dos pacientes (88,7%) recebeu alfapeginterferona. Em média, os pacientes receberam diariamente 13,4 mg/kg de ribavirina. Ainda em relação ao tratamento para hepatite C crônica, notou-se que a maioria dos pacientes (78,6%) havia sido tratada dentro do tempo preconizado pelo Ministério da Saúde e apenas 9,5% dos pacientes necessitaram reduzir a dose terapêutica da ribavirina abaixo da metade do valor preconizado.

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo: grau de fibrose, genótipo viral e tratamento. Sorocaba, 2005-2010.

VARIÁVEIS	n	%
Grau da fibrose		
0	9	5,4
1	43	25,6
2	55	32,7
3	22	13,1
4	39	23,2
Genótipo de HCV		
1	104	61,9
2	9	5,4
3	55	32,7
Tipo de tratamento		
alfainterferona	19	11,3
alfapeginterferona 2b 80 + ribavirina	71	42,3
alfapeginterferona 2b 100 + ribavirina	24	14,3
alfapeginterferona 2b 120 + ribavirina	3	1,8
alfapeginterferona 2a 180 + ribavirina	51	30,4
Dose de ribavirina		
< 13 mg/kg/dia	36	21,4
≥ 13 mg/kg/dia	132	78,6
média (dp)	13,4 (2,2)	
mediana (mín - máx)	13 (4 - 20)	
Tratamento pelo tempo preconizado		
não	36	21,4
sim	132	78,6
Redução de 50% da dose de ribavirina		
não	152	90,5
sim	16	9,5

Fonte: Elaboração própria.

Dentre as comorbidades analisadas, verificou-se que 9,5% da população estudada apresentavam diabetes melito, 15,5% eram portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e 16,7% apresentavam hipotireoidismo (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo ocorrência de algumas comorbidades. Sorocaba, 2005-2010.

VARIÁVEIS	n	%
Diabetes melito		
não	152	90,5
sim	16	9,5
HAS		
não	142	84,5
sim	26	15,5
Hipotireoidismo		
não	140	83,3
sim	28	16,7

HAS - Hipertensão arterial sistêmica. Fonte: Elaboração própria.

5.2 Respostas ao tratamento

Com relação à resposta ao tratamento para HCC, verificou-se que o percentual de recidiva na população em estudo foi de 25,6%, taxa semelhante observada dos pacientes não respondedores, 23,8%. Notou-se ainda o percentual de RVS foi de 48,8% e pacientes com recaída totalizaram 1,8% (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo a resposta ao tratamento. Sorocaba, 2005-2010.

VARIÁVEIS	n	%
RVS	82	48,8
Não respondedor	40	23,8
Recidiva	43	25,6
Recaída	3	1,8

RVS – Resposta virológica sustentada. Fonte: Elaboração própria.

5.3 Resposta Viroológica Sustentada (Desfecho 1)

Dos 168 pacientes acompanhados nessa pesquisa, 82 apresentaram resposta virológica sustentada após o tratamento [Prevalência: 48,8% (IC95%: 41,1 – 56,6)]. Para identificar os possíveis fatores associados à resposta ao tratamento da HCC foi testada a relação entre essa resposta e cada uma das variáveis analisada neste estudo.

Verificou-se que 58,8% das mulheres responderam ao tratamento para hepatite C crônica, enquanto apenas 42,0% dos homens apresentaram esse desfecho ($p=0,031$) (Tabela 8). Em relação ao genótipo do vírus HCV, observou-se que 60,9% dos indivíduos com genótipo do tipo 2 ou 3 responderam positivamente ao tratamento, enquanto apenas 41,3% dos indivíduos com genótipo do tipo 1 apresentaram esse resultado ($p=0,012$). Da mesma forma, pacientes com grau de fibrose 0, 1 ou 2 apresentaram maior prevalência de resposta ao tratamento quando comparados aos demais ($p=0,010$).

Identificou-se também que pacientes tratados segundo os protocolos vigentes e estabelecidos pelo Ministério da Saúde responderam melhor ao tratamento quando comparados com aqueles tratados por período inferior ao preconizado ($p=0,033$). Além disso, notou-se que os pacientes com diabetes melito responderam pior ao tratamento quando comparados àqueles não portadores desta comorbidade ($p=0,031$). Entretanto, observou-se que, enquanto 67,9% dos indivíduos com hipotireoidismo apresentaram resposta virológica sustentada ao tratamento, o mesmo só foi observado em 45,0% daqueles sem essa comorbidade ($p=0,011$).

Tabela 8 - Análise univariada das características associadas com resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C crônica, tratados com alfainterferona e ribavirina. Sorocaba, 2005-2010.

VARIÁVEIS	com resposta n (Prevalência)	sem resposta n (Prevalência)	RP	IC95%	valor de p
Gênero					0,031
masculino	42 (42,0)	58 (58,0)	1		
feminino	40 (58,8)	28 (41,2)	1,40	1,03 - 1,90	
Idade (anos)					0,277
< 40	14 (58,3)	10 (41,7)	1		
≥ 40	68 (47,2)	76 (52,8)	0,81	0,55 - 1,18	
Genótipo de HCV					0,012
1	43 (41,3)	61 (58,7)	1		
2 ou 3	39 (60,9)	25 (39,1)	1,47	1,09 - 1,99	
Grau da fibrose					0,010
3 ou 4	21 (34,4)	40 (65,6)	1		
0, 1 ou 2	61 (57,0)	46 (43,0)	1,66	1,13 - 2,43	
Tipo de tratamento					0,706
alfainterferona	8 (42,1)	11 (57,9)	1		
alfapeginterferona 2b	47 (48,0)	51 (52,0)	1,14	0,65 - 2,01	
alfapeginterferona 2a	27 (52,9)	24 (47,1)	1,26	0,70 - 2,27	
Dose de ribavirina (mg/kg)					0,568
< 13	16 (44,4)	20 (55,6)	1		
≥ 13	66 (50,0)	66 (50,0)	1,13	0,75 - 1,69	
Tratamento pelo tempo preconizado					0,033
não	11 (30,6)	25 (69,4)	1		
sim	71 (53,8)	61 (46,2)	1,76	1,05 - 2,96	
Redução de 50% da dose de ribavirina					0,204
não	77 (50,7)	75 (49,3)	1		
sim	5 (31,2)	11 (68,8)	1,94	0,29 - 1,30	
Diabetes melito					0,031
sim	2 (12,5)	14 (87,5)	1		
não	80 (52,6)	72 (47,4)	4,21	1,14 - 15,59	
HAS					0,292
sim	10 (38,5)	16 (61,5)	1		
não	72 (50,7)	70 (49,3)	1,32	0,79 - 2,20	
Hipotireoidismo					0,011
não	63 (45,0)	77 (55,0)	1		
sim	19 (67,9)	9 (32,1)	1,51	1,10 - 2,07	

HAS – Hipertensão arterial sistêmica. Fonte: Elaboração própria.

Não foi observada diferença com significância estatística nas prevalências de resposta ao tratamento para hepatite C crônica segundo a idade ($p=0,277$), o tipo de tratamento recebido ($p=0,706$), a dose de ribavirina administrada ($p=0,568$), a ocorrência de HAS ($p=0,292$) e a necessidade de redução de 50% ou mais da dose preconizada de ribavirina ($p=0,204$).

Com a finalidade de identificar as variáveis independentemente associadas à resposta ao tratamento para o vírus HCV, procedeu-se à análise de regressão múltipla de Cox (com variância robusta), utilizando-se todas as variáveis que apresentaram valores de p menores que 0,25 à análise univariada. Na Tabela 9 encontram-se as variáveis que apresentaram este resultado.

Tabela 9 - Variáveis com nível descritivo inferior a 0,25 à análise univariada.

VARIÁVEIS	valor de p	ordem
Grau da fibrose	0,010	1
Ocorrência de hipotireoidismo	0,011	2
Genótipo de HCV	0,012	3
Gênero	0,031	4
Ausência de diabetes melito	0,031	5
Tempo de tratamento preconizado	0,033	6
Redução de 50% da dose de ribavirina	0,204	7

Fonte: Elaboração própria.

Identificou-se que a resposta virológica sustentada após o tratamento para o HCV, na amostra estudada, esteve independentemente associada ao gênero feminino, à presença do genótipo diferente de 1, ao grau de fibrose 0, 1 ou 2 e à ocorrência de hipotireoidismo (Tabela 10).

Neste estudo a resposta virológica sustentada (RVS) para uma mulher foi 37% maior quando comparada a de um homem ($p=0,037$). Dentre aqueles com genótipo do HCV dos tipos 2 e 3, a resposta ao tratamento foi 67% maior quando comparada àqueles com HCV genótipo tipo 1 ($p<0,001$). Da mesma forma, para indivíduos com grau de fibrose 0, 1 ou 2, a RVS foi 74% superior à resposta daqueles com grau de fibrose 3 ou 4 ($p=0,002$). Observou-se, também, RVS 53% maior em pacientes com hipotireoidismo quando comparados àqueles sem essa comorbidade ($p=0,005$).

Tabela 10 - Estimativas da razão de prevalência da resposta ao tratamento para o vírus HCV pelo modelo de regressão múltipla de Cox.

VARIÁVEIS	RP_{br}	RP_{aj}	IC95%	valor de p
Gênero				0,031
masculino	1			
feminino	1,40	1,37	1,03 - 1,82	
Genótipo de HCV				<0,001
1	1			
2 ou 3	1,47	1,67	1,26 - 2,22	
Grau da fibrose				0,002
3 ou 4	1			
0, 1 ou 2	1,66	1,74	1,22 - 2,49	
Hipotireoidismo				0,005
não	1			
sim	1,51	1,53	1,14 - 2,05	

RP_{br}: razão de prevalência bruta; RP_{aj}: razão de prevalência ajustada. Fonte: Elaboração própria.

5.4 Resposta Viroológica Nula (Desfecho 2)

Para realização desta análise foram excluídos os 3 pacientes que apresentaram recaída e os 43 pacientes que recidivaram após o tratamento. Dentre os 122 pacientes analisados para esse segundo desfecho, 40 não responderam ao tratamento para hepatite C crônica [Prevalência: 32,8% (IC95%: 24,6 – 41,9)].

Com o objetivo de identificar os possíveis fatores associados à resposta virológica nula, testou-se a relação entre esse desfecho e as variáveis do estudo (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise univariada das características associadas com resposta virológica nula em pacientes com hepatite C crônica, tratados com alfainterferona e ribavirina. Sorocaba, 2005-2010.

VARIÁVEIS	com resposta n (Prevalência)	sem resposta n (Prevalência)	RP	IC95%	valor de p
Gênero					0,250
masculino	42 (62,7)	25 (37,3)	1		
feminino	40 (72,7)	15 (27,3)	0,73	0,43 - 1,25	
Idade (anos)					0,776
< 40	14 (70,0)	6 (30,0)	1		
≥ 40	68 (66,7)	34 (33,3)	1,11	0,54 - 2,30	
Genótipo de HCV					0,005
2 ou 3	39 (84,8)	7 (15,2)	1		
1	43 (56,6)	33 (43,4)	2,85	1,37 - 5,93	
Grau da fibrose					0,097
0, 1 ou 2	61 (71,8)	24 (28,2)	1		
3 ou 4	21 (56,8)	16 (43,2)	1,53	0,93 - 2,53	
Tipo de tratamento					0,679
alfainterferona	8 (66,7)	4 (33,3)	1		
alfapeginterferona 2b	47 (64,4)	26 (35,6)	1,07	0,45 - 2,53	
alfapeginterferona 2a	27 (73,0)	10 (27,0)	0,81	0,31 - 2,12	
Dose de ribavirina (mg/kg)					0,949
< 13	16 (66,7)	8 (33,3)	1		
≥ 13	66 (67,4)	32 (32,6)	0,98	0,52 - 1,85	
Tratamento pelo tempo preconizado					<0,001
sim	71 (76,3)	22 (23,7)	1		
não	11 (37,9)	18 (62,1)	2,62	1,65 - 4,18	
Redução de 50% da dose de ribavirina					0,020
não	77 (70,0)	33 (30,0)	1		
sim	5 (41,7)	7 (58,3)	1,94	1,11 - 3,40	
Diabetes melito					<0,001
não	80 (72,7)	30 (27,3)	1		
sim	2 (16,7)	10 (83,3)	3,06	2,05 - 4,55	
HAS					0,113
não	72 (69,9)	31 (30,1)	1		
sim	10 (52,6)	9 (47,4)	1,57	0,90 - 2,76	
Hipotireoidismo					0,046
não	63 (62,4)	38 (37,6)	1		
sim	19 (90,5)	2 (9,5)	0,25	0,07 - 0,97	

Fonte: Elaboração própria.

No que tange à não resposta ao tratamento verificou-se que:

- (i) enquanto a não resposta à terapêutica ocorreu em 43,4% dos portadores de hepatite C com genótipo do tipo 1, o mesmo só foi observado em 15,2% daqueles com genótipo do tipo 2 ou 3 ($p=0,005$)
- (ii) 62,1% dos indivíduos que não trataram segundo o prazo estabelecido pelo Ministério da Saúde, não responderam bem ao tratamento; em contrapartida, o

mesmo só ocorreu com 23,7% dos pacientes cujo tratamento correspondeu ao tempo preconizado ($p < 0,001$)

- (iii) resposta negativa ao tratamento também foi observada em 58,3% dos indivíduos que necessitaram reduzir a dose de ribavirina em 50%, e em 30% dos demais pacientes ($p = 0,020$)
- (iv) dentre os pacientes com diabetes melito, 83,3% não responderam positivamente ao tratamento; já entre aqueles sem essa doença, apenas 27,3% apresentaram esse desfecho ($p < 0,001$)
- (v) opostamente, pacientes sem hipotireoidismo apresentaram maior prevalência (37,6%) de não resposta ao tratamento quando comparados àqueles com hipotireoidismo (9,5%) ($p = 0,046$).

Analogamente ao primeiro desfecho, buscou-se identificar as variáveis independentemente associadas a não resposta ao tratamento para o vírus HCV. As variáveis que, à análise univariada, apresentaram valores descritivos menores que 0,25 encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12 - Variáveis com nível descritivo inferior a 0,25 à análise univariada.

VARIÁVEIS	valor de p	ordem
Tempo de tratamento preconizado	< 0,001	1
Ocorrência de diabetes melito	< 0,001	1
Genótipo de HCV	0,005	2
Redução de 50% da dose de ribavirina	0,020	3
Ausência de hipotireoidismo	0,046	4
Grau da fibrose 3 ou 4	0,097	5
Ocorrência de hipertensão arterial sistêmica	0,113	6
Gênero	0,250	7

Fonte: Elaboração própria.

Identificou-se que a não resposta à terapêutica para o vírus HCV, excluindo os pacientes com recaída ou com recidiva, esteve independentemente associada à presença do genótipo 1, à ocorrência de diabetes melito e à não adesão ao tratamento no tempo preconizado (Tabela 13).

Tabela 13 - Estimativas da razão de prevalência da não resposta ao tratamento para o vírus HCV pelo modelo de regressão múltipla de Cox, excluindo os pacientes com recaída/recidiva.

VARIÁVEIS	RP_{br}	RP_{aj}	IC95%	valor de p
Genótipo de HCV				0,014
2 ou 3	1			
1	2,85	2,39	1,19 – 4,78	
Diabetes melito				< 0,001
não	1			
sim	3,06	2,74	1,78 – 4,20	
Tempo de tratamento preconizado				< 0,001
sim	1			
não	2,62	2,22	1,44 – 3,43	

RP_{br}: razão de prevalência bruta; RP_{aj}: razão de prevalência ajustada. Fonte: Elaboração própria.

Dessa forma, verificou-se no presente estudo que, excluindo os pacientes com recaída ou com recidiva, o risco de não resposta ao tratamento para o vírus HCV para pacientes com genótipo do HCV do tipo 1 foi 139% maior que para aqueles com genótipo dos tipos 2, 3 ou 4 ($p=0,014$). Indivíduos com diabetes melito apresentaram risco de não resposta 174% maior quando comparados aos pacientes sem essa comorbidade ($p<0,001$). Além disso, para pacientes tratados por tempo inferior ao preconizado nos protocolos, o risco de resposta negativa ao tratamento foi 122% maior que para os demais.

6 DISCUSSÃO

Quando analisadas as comorbidades em pacientes portadores de HCC, verificou-se a presença de hipertensão arterial em 15,5% da população estudada e diabetes melito em 9,5%. Estas patologias são constituintes da chamada síndrome metabólica, apresentam prevalência mundial em torno de 23,7% e representam a maior causa de mortalidade e morbidade nas últimas décadas. A chance de interação entre esta comorbidade e a HCC é significativa, fazendo-se necessário o estudo do impacto da síndrome metabólica sobre a evolução da HCC. Sabe-se do potencial sinergismo de ambas sobre a severidade da doença hepática, porém, ressalta-se que esta interação vai além de acometimentos locais, envolvendo o metabolismo sistêmico de glicose e lipídios (KADDAI, 2011).

Existe uma associação conhecida entre diabetes melito tipo 2 e HCC. Há evidência de que a HCC induz esteatose hepática e elevação do fator de necrose tumoral alfa, resultando em aumento da resistência à insulina e subsequentemente diabetes melito tipo 2. Em pacientes com HCC, a prevalência de pelo menos um anticorpo anti-pancreático é de cerca de 3% antes do início do tratamento com alfainterferona ou alfapeginterferona, e passa a 7% após o tratamento (OSÓRIO, 2007).

Com relação às doenças da tireoide, observa-se prevalência de 16,7% dos pacientes com HCC apresentando hipotireoidismo no presente estudo, podendo manifestar-se antes ou durante o tratamento com alfainterferona e ribavirina. Galossi e colaboradores (2007) discutiram a relação entre HCC e as desordens da tireoide. Aproximadamente 13% dos paciente infectados pelo HCV têm hipotireoidismo e mais de 25% dos pacientes apresentam anticorpos antitireoide positivos. Sabe-se que a terapia antiviral também pode induzir o aparecimento de desordem tireiodeana ou desmascarar uma doença preexistente (Doença de Graves, Tireoidite de Hashimoto), com risco relativo estimado de 4,4% e incidência de 5 a 12%. Tran e colaboradores (2005) observaram que o hipertireoidismo é mais raro, com incidência variando de 1 a 3% e ressaltam que a causa mais frequente das alterações é a tireoidite mediada por autoanticorpos, induzida pela alfainterferona.

A interrupção do tratamento para HCV não é necessário na maioria dos casos. O hipotireoidismo deve ser tratado com a reposição de hormônio tireoidiano,

sendo a maioria dos casos reversível após término do tratamento para hepatite C crônica. Alguns pacientes podem necessitar de reposição hormonal por períodos prolongados. Os casos sintomáticos de hipertireoidismo, com taquicardia, nervosismo, tremores, insônia, podem ser tratados com betabloqueadores e carbimazol. Nestes casos, deve-se avaliar o benefício em continuar a terapia com interferona, diante do risco de tireotoxicose. Não há relato da relação entre RVS e alterações tireoidianas nos trabalhos de Galossi (2007) ou Tran (2005) e seus colaboradores. Danilovic (2010), em sua tese, atribui à diminuição dos níveis de triiodotironina e tiroxina durante o tratamento com alfainterferona à melhora da lesão hepatocelular durante a terapia, com a redução do nível sérico das enzimas hepáticas. Além disso, as alterações hormonais agudas se devem à ação da alfainterferona e alfapeginterferona no aumento dos níveis séricos de interleucina 6, esta responsável pela diminuição dos hormônios tireoideanos.

O uso de alfainterferona associada a ribavirina, terapêutica recomendada nos consensos brasileiros em pacientes com HCV genótipos 3 e 2 foi pequeno neste estudo (11,3%). Isto pode ser explicado, em parte, pelo fato de o ambulatório de hepatites virais, local de obtenção dos dados, ter caráter acadêmico e, apesar de seguir o protocolo nacional, muitas vezes se antecipa à revisão dos protocolos, oferecendo tratamentos ainda não incorporados pelo SUS. Decisões judiciais também resultam em tratamento diferente daqueles preconizados nos protocolos.

Fried e colaboradores (2002) consideraram o uso de alfapeginterferona associada a ribavirina a melhor opção de tratamento da HCC em todos os genótipos, visto sua posologia mais simples, melhor eficácia terapêutica e efeitos adversos mais amenos em comparação com a alfainterferona. Parise e colaboradores (2006) destacaram a importância da realização de análise de custo-benefício uma vez que a alfainterferona representa alternativa economicamente viável para países em desenvolvimento, com parcela significativa das suas populações infectadas com o HCV.

Pacientes que não respondem ao tratamento inicial, exigindo tratamentos subsequentes, e a ausência de resposta efetiva ao tratamento da HCC, permitindo a evolução da doença para formas mais avançadas, aumentam o custo global do tratamento. Portanto, é necessário considerar no custo do tratamento a otimização dos resultados, especialmente no Brasil, onde os medicamentos são fornecidos pelo

SUS. Heathcote e colaboradores (2000) constataram a maior efetividade da alfapeginterferona quando comparada à alfainterferona, independente do genótipo viral e do uso de ribavirina. O estudo randomizou 271 pacientes com cirrose ou fibrose em ponte (F3 pela classificação Metavir) para receberem alfapeginterferona ou alfainterferona por 48 semanas. Como resultado foi relatado apenas 8% de RVS com uso de alfainterferona e 30% com uso de alfapeginterferona.

A taxa de RVS encontrada na população estudada foi de 48,8%, comparável aos dados descritos na literatura. Poynard e colaboradores (2009) determinaram um percentual de RVS em sua população de estudo de 22%, sendo constatado em sua amostra de 71% de pacientes com cirrose ou fibrose avançada. O percentual de RVS em pacientes previamente recidivantes foi de 38% e de 14% em pacientes previamente não respondedores. Manns e colaboradores (2001), através de ensaio clínico randomizado (ECR) com 1.530 pacientes com HCC, mostraram correlação positiva na análise univariada, com alto grau de significância, nos pacientes do gênero feminino tratados com alfapeginterferona e ribavirina e RVS, sendo a taxa total de RVS 42%. Na análise multivariada, a característica gênero não foi significativamente relevante. Este estudo também constatou a superioridade das taxas de RVS com uso de alfapeginterferona (42%) quando comparada ao uso de alfainterferona (33%), independente do genótipo.

Poordad (2010) abordou as grandes mudanças no tratamento da HCC e destacou que o início da terapia, com uso de alfainterferona em monoterapia, alcançava 5% de RVS. A adição da ribavirina ao esquema terapêutico e a duração do tratamento de 48 semanas, aumentou o índice de RVS para 25 a 30%. A pegulação da alfainterferona levou a um aumento da RVS para 40 a 50%. Sarrazin e colaboradores (2012) relataram que a combinação de ribavirina com alfapeginterferona, administrada por 24 ou 48 semanas, atinge a erradicação viral em aproximadamente 80% dos pacientes portadores de HCV genótipo 2 e 3, e 40 a 50% dos pacientes com HCV genótipo 1.

Considerando o desfecho 1 (fatores preditivos de RVS), o grupo de pacientes com melhores resultados seriam os pacientes com genótipo 2 ou 3, grau de fibrose 0, 1 ou 2, e presença de hipotireoidismo. Alguns trabalhos apresentados a seguir corroboram esta hipótese, porém sem empregar os métodos estatísticos da análise multivariada. As taxas de RVS dos genótipos 2 e 3 são superiores àquelas

encontradas no genótipo 1, independente da estratégia de tratamento adotada. Um ECR incluiu 531 pacientes distribuídos para receber alfapeginterferona ou alfainterferona. No grupo que recebeu alfapeginterferona, 223 pacientes completaram o estudo e, no grupo com uso de alfainterferona, 206 pacientes. As razões para interrupção do tratamento, em ambos os grupos, foram: resposta terapêutica insuficiente, abandono do tratamento e efeitos adversos. O HCV-RNA na semana 48 de tratamento foi indetectável em 69% dos pacientes do grupo alfapeginterferona e em 28% no grupo que usou alfainterferona, com $p=0,001$. O estudo demonstrou a presença de fatores independentes que aumentaram significativamente a RVS, dentre eles: o uso de alfapeginterferona; faixa etária jovem; menor área de superfície corpórea; níveis baixos de HCV-RNA basal; valores altos de ALT; ausência de cirrose ou presença de fibrose leve; e genótipo viral diferente de 1 (POYNARD, 2010).

Outro estudo que abordou o tratamento para HCV em genótipos 2 e 3 foi realizado em 2010. Trata-se de ECR aberto, que comparou taxa de RVS e de recidiva terapêutica em pacientes infectados pelos genótipos 2 ou 3 do HCV submetidos ao tratamento com alfapeginterferona associada a ribavirina, por 16 ou 24 semanas, e apresentaram resposta virológica rápida (RVR). Dos 1.309 pacientes recrutados, 863 (66%) apresentaram RVR e foram randomizados para manter tratamento até 16 ou 24 semanas. A análise incluiu apenas os participantes que cumpriram pelo menos 80% do tratamento. A taxa de RVS excedeu 80% independentemente do genótipo, e foi significativamente maior entre os pacientes com genótipo 2 tratados por 24 semanas (91%) em comparação com 16 semanas (82%). Este estudo corrobora a hipótese da necessidade de manter o tratamento com alfapeginterferona e ribavirina por 24 semanas nos genótipos 2 e 3 do HCV. Outros fatores associados à RVS, verificados no estudo foram: ausência de fibrose hepática avançada e menor carga viral do HCV pré-tratamento (DIAGO, 2010).

Em metanálise realizada em 2008, foram analisados dados de 2.275 pacientes com RVS tratados por 24 semanas e 968 pacientes tratados por 12 a 16 semanas, que tinham alcançado a RVR. Depois de 24 semanas de terapia, as taxas de RVS foram 74% e 68% para os pacientes genótipos 2 e 3, respectivamente. Entre os pacientes com viremia elevada, a taxa de RVS em infectados pelo HCV genótipo 2 alcançou 75%, diferindo significativamente do resultado em infectados com HCV

genótipo 3 (58%). Entre os pacientes com baixa viremia, as taxas de RVS foram, respectivamente, 79% para genótipo 2 e 75% para genótipo 3. Em pacientes infectados pelo HCV genótipo 2, tratados durante 12-16 ou 24 semanas, e que obtiveram RVR, as taxas de RVS foram 83% e 84%, respectivamente. Em infectados com HCV genótipo 3, a taxa de RVS foi de 84% (12-16 semanas) e 86% (24 semanas). Nos casos de pacientes sem RVR, tratados durante 24 semanas, a taxa de RVS foi maior nos pacientes com HCV genótipo 2, com uma diferença de 17,8% (ANDRIULLI et al., 2008).

Andriulli e colaboradores (2008) consideraram o genótipo o mais forte preditor de resposta ao tratamento. Dentre as características associadas ao sucesso terapêutico foram destacados: o genótipo viral não 1, carga viral baixa (considerada abaixo de 600.000 UI/mL), ausência de fibrose, atividade inflamatória inexistente ou mínima e ausência de obesidade. Os genótipos 2 e 3, quando associados com carga viral elevada (considerada acima ou igual a 600.000) e comprometimento histológico significativo (classificação Metavir com $F > 2$) implicaram na predição de pior resposta ao tratamento com alfainterferona.

Fried e colaboradores (2008) realizaram ECR, duplo cego, em que os pacientes foram submetidos ao tratamento para HCC com uso de alfapeginterferona e ribavirina em altas doses. Os pacientes eleitos consistiam em adultos sem tratamento prévio para HCC, com genótipo 1 do HCV, carga viral maior que 800.000UI/mL e peso maior que 85 kg. Os autores apontaram o genótipo e a carga viral como os mais importantes fatores prognósticos em pacientes com HCC. Os índices de RVS foram significativamente mais baixos em pacientes com genótipo 1 e alta carga viral (41%). Em pacientes infectados com HCV genótipo 1, carga viral elevada e obesidade, a taxa de RVS reduziu para 28%. Estes índices foram melhores no grupo que recebeu dose aumentada de alfapeginterferona e ribavirina (270 µg e 1.600 mg, respectivamente), com taxa de RVS chegando a 47%. Porém, o aumento da dose resultou em incremento das anormalidades hematológicas, com necessidade de uso de eritropoetina e filgrastima.

Em pacientes com HCV genótipo 2 e 3, considerável progresso tem sido feito para reduzir os efeitos adversos e o custo do tratamento, aumentando a tolerabilidade e a adesão ao tratamento. A modificação do regime de tratamento com alfapeginterferona e ribavirina por 24 semanas, para um tratamento guiado pela

resposta está sendo testado. Taxas de RVS ligeiramente inferiores foram encontradas após curto período de tratamento (em comparação com o tratamento padrão de 24 semanas). Isto foi conseguido em pacientes com RVR e ausência de fatores preditivos de recidiva (MANGIA, 2011).

Pavan e colaboradores (2011) analisaram 293 pacientes com todos os genótipos virais, quanto ao aparecimento de desordens tireoidianas durante o tratamento com alfainterferona ou alfapeginterferona associada à ribavirina. Observou-se taxa de desordem tireoidiana de 6,8%, sendo a maioria dos casos de hipotireoidismo (6,1%). Após a exclusão de 20 pacientes da análise, por alterações prévias da tireoide, os 273 pacientes sem nenhuma alteração tireoideana antes do tratamento foram submetidos a nova análise. Submetidos ao tratamento, 19,0% desenvolveram alterações tireoideanas (18,0% dos homens e 27,0% das mulheres). Considerando ainda este estudo, hipotireoidismo foi verificado em 17,2% dos pacientes e hipertireoidismo em 1,8%.

As alterações da tireoide foram verificadas durante a semana 25 de tratamento. Durante a análise estatística, as características idade, gênero, presença de cirrose, uso de alfainterferona ou alfapeginterferona e RVS não estavam significativamente associadas a alterações da tireoide. No entanto, dois relatos prévios apresentaram relação entre RVS com alterações da tireoide desenvolvida após uso de alfainterferona e alfapeginterferona (LISKER-MELMAN et al., 1992; PRIMO et al., 1993).

Kau e colaboradores (2008) revisaram os fatores preditivos de RVS em pacientes com hepatite B ou C. Destacaram-se como preditores de RVS: a combinação de alfapeginterferona e ribavirina; gênero feminino; etnia caucasiana e asiática; pacientes mais jovens (idade menor que 40 anos); parâmetros histológicos revelando ausência ou baixo grau de fibrose hepática e esteatose hepática; baixos níveis sanguíneos de gamaglutamiltransferase; genótipo 2 e 3 do HCV; baixa carga viral no pré-tratamento; declínio da carga viral com negatificação da mesma na quarta semana de tratamento (RVR).

Com relação ao desfecho 2 (fatores preditivos de resposta virológica nula), os pacientes não respondedores ao tratamento antiviral padrão, excluindo-se os pacientes com recidiva e recaída, apresentaram na análise multivariada: diabetes melito, genótipo 1 e tratamento antiviral por tempo inferior ao preconizado nos

protocolos. De acordo com Mchutchison e colaboradores (2002), o tratamento completo, com uso das doses preconizadas da alfapecinterferona e ribavirina, está associado com melhores taxas de RVS. É recomendável que qualquer redução de dose seja reavaliada e uma dose plena seja restabelecida assim que possível, considerando a necessidade de atingir e manter a máxima exposição a cada um dos fármacos. Para conseguir isto é necessário o manejo adequado dos efeitos adversos mais frequentes. Além disso, a dose de ribavirina baseada no peso do paciente é um componente já estabelecido no tratamento da hepatite C crônica, genótipo 1, com estudos apontando forte associação entre a dose de ribavirina por kg de peso corpóreo e RVS.

Shiffman e colaboradores (2007) randomizaram 150 pacientes com HCC, genótipo 1 em três grupos de tratamento: grupo 1 com alfapecinterferona 2b (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina 13,3 mg/kg/dia (800 a 1400 mg/dia); grupo 2 com alfapecinterferona 2b + ribavirina 13,3 mg/kg/dia + eritropoetina (40.000 U/semana); grupo 3 com alfapecinterferona 2b + ribavirina 15,2 mg/kg/dia (1.000 a 1.600 mg/dia) + eritropoetina (40.000 U/semana). A taxa de RVS foi semelhante nos grupos 1 e 2 (19% a 29%) e significativamente maior no grupo 3 (49%). Foi observado declínio significativo na taxa de recidiva, com 8% no grupo 3 *versus* 38% para os grupos 1 e 2. Concluiu-se que a utilização de eritropoetina no início de tratamento com alfapecinterferona e ribavirina não está relacionada a aumento da RVS. Em contraste, dose mais elevada de ribavirina (grupo 3) foi associada com menor taxa de recidiva e maior taxa de RVS .

ECR comparando as duas formulações de alfapecinterferona para tratamento do HCV, genótipo 1, incluiu 3.070 portadores de HCC, randomizados para três esquemas diferentes: alfapecinterferona 2b na dose de 1,0 µg/kg/semana; alfapecinterferona 2b na dose de 1,5 µg/kg/semana; ou alfapecinterferona 2a. Os três grupos receberam o esquema em associação com ribavirina. As taxas de RVS nos grupos que receberam alfapecinterferona 2a e alfapecinterferona 2b na dose habitual de 1,5 µg/kg/semana foram semelhantes: 40,9 e 39,8%, respectivamente. Entretanto, a dose de ribavirina não foi padronizada nos diferentes grupos, fato que limitou as conclusões sobre eficácia e segurança (MCHUTCHINSON et al., 2009).

Rumi (2010) incluiu 178 portadores de HCV, genótipo 1, distribuídos para receberem alfapecinterferona 2a e alfapecinterferona 2b, encontrou taxas de RVS

de 48% em pacientes tratados com a primeira apresentação (alfapeginterferona 2a) e 32% com a segunda formulação (alfapeginterferona 2b).

Com relação ainda à dose de alfapeginterferona empregada durante o tratamento da HCC, estudo envolvendo dez centros de pesquisa nos Estados Unidos (HALTC), foi desenhado para incluir apenas pacientes com fibrose em ponte ou cirrose, previamente tratados, e que não responderam ao tratamento. O objetivo foi avaliar se o tratamento com alfapeginterferona em doses reduzidas (tratamento de manutenção) poderia diminuir a velocidade de progressão histológica nos pacientes com HCC, diminuindo a morbidade e mortalidade relacionada a esta doença. Foram incluídos 1.050 pacientes, dos quais 662 foram randomizados para o tratamento de manutenção. Durante 3,5 anos de acompanhamento dos pacientes, a baixa dose de alfapeginterferona 2a (90 µg por semana) não foi considerada efetiva para retardar a progressão da HCC. A progressão de fibrose avançada para cirrose foi de 9,9% ao ano. Entre os pacientes com HCC que não responderam ao tratamento, a taxa de desfechos relacionados a problemas hepáticos, incluindo morte e transplante hepático, foi alta, com índice de morte de 10% ao ano (DIENSTAG et al., 2011).

Visando obter melhores resultados terapêuticos, o tratamento individualizado com alfapeginterferona e ribavirina é uma estratégia atual para tratamento da hepatite C crônica. A diminuição do tempo de uso de alfapeginterferona e ribavirina permite melhor tolerabilidade pelo paciente, diminuindo a incidência de eventos adversos.

Alguns trabalhos traçam o perfil de pacientes que se beneficiariam deste procedimento. Zeuzem (2006) submeteu 235 pacientes cronicamente infectados com HCV, genótipo 1 e viremia determinada na triagem \leq 600.000 UI/mL ao tratamento com alfapeginterferona 2b na dose de 1,5 µg/kg, por via subcutânea, uma vez por semana + ribavirina 800-1.400 mg/dia, com base no peso corporal, durante 24 semanas. O resultado alcançou 89% de RVS nos pacientes que tinham HCV-RNA no sangue indetectável na quarta semana de tratamento e taxa de recidiva de 8%. Porém, nos demais pacientes com HCV-RNA detectável na quarta semana, a taxa de RVS foi de 50%, com 37% de recidiva após 24 semanas de terapia.

Outro estudo multicêntrico, randomizado, considerando o tratamento encurtado, foi realizado com 398 pacientes, virgens de tratamento, genótipo 1. Este trabalho teve como objetivo avaliar a efetividade de um esquema aprovado na Europa: alfapecinterferona e ribavirina por 24 semanas em pacientes com carga viral basal baixa e RVR. Os pacientes receberam tratamentos individualizados, sempre com alfapecinterferona 2b e ribavirina, mas com diferentes durações: 24, 30, 36, 42, 48, 60 ou 72 semanas. O tempo de tratamento variava de acordo com a carga viral inicial baixa (menor que 800.000 UI/mL) ou alta (maior ou igual a 800.000 UI/mL) e HCV-RNA indetectável nas semanas 4, 6, 8, 12 e 24. As taxas de RVS foram comparadas com 224 pacientes tratados por 48 semanas, com o mesmo esquema terapêutico. As taxas de RVS foram semelhantes nos pacientes tratados seguindo terapias individualizadas e pacientes do grupo controle (53 e 48%, respectivamente), sem significância estatística. Taxas de RVS nos pacientes com alta e baixa carga viral pré-tratamento foram semelhantes e também sem diferença estatística (88 e 93%, respectivamente). Os pacientes com alta ou baixa carga viral pré-tratamento e com o primeiro HCV-RNA indetectável na semana 24 ou 30, foram tratados durante 72 semanas e atingiram taxas de RVS de 50%, enquanto os pacientes do grupo controle, tratados por 48 semanas, alcançaram 40% de RVS. Os resultados mostraram que para o tratamento de pacientes com HCC, genótipo 1, com alfapecinterferona e ribavirina, a terapia individualizada otimizou a duração do tratamento e minimizou eventos adversos. Sua realização é possível quando há a determinação da carga viral pré-tratamento e seguimento do paciente com exames, permitindo verificar o momento da indetectabilidade do HCV- RNA, nas semanas 4, 6, 8, 12 e 24 (SARRAZIN, 2009).

Ainda frente à terapia individualizada, sabe-se que prolongar o tratamento em pacientes com resposta virológica lenta, ou seja, negatificação do HCV-PCR na semana 24 de tratamento, é uma estratégia que tem sido empregada. Sanchez-Tapias e colaboradores (2006) realizaram um estudo com 326 pacientes, com genótipos variados e que não obtiveram RVR. Os pacientes foram randomizados para receber 48 ou 72 semanas de alfapecinterferona 2a e ribavirina na dose de 800 mg/dia. Embora a resposta virológica ao fim do tratamento fosse similar, pacientes com HCV genótipo 1, que não obtiveram RVR e receberam 72 semanas de terapia, tiveram menores índices de recidiva quando comparados àqueles submetidos a 48

semanas de terapia (17 e 53%, respectivamente). O resultado de RVS apresentou diferença significativa entre os dois grupos, privilegiando os pacientes com terapia estendida: 44% no grupo tratado por 72 semanas contra 28% no grupo tratado por 48 semanas.

Asselah e colaboradores (2010) relataram, em artigo de revisão, que a resposta à terapia para HCC não depende somente de fatores virais, mas também de fatores relacionados ao hospedeiro. Idade, gênero, cirrose, esteatose, resistência a insulina, diabetes melito, etnia afro-americana e peso são todos efeitos relacionados à pobre resposta ao tratamento com alfapeginterferona associada à ribavirina. Resistência a insulina, obesidade e esteatose hepática estão associadas a alto risco de progressão da fibrose hepática. Outro fator importante é a adesão ao tratamento, com diminuições significativas das taxas de RVS quando o paciente recebe menos que 80% do total da dose de alfapeginterferona ou 80% do total da dose de ribavirina ou 80% de diminuição do tempo de tratamento preconizado.

Quanto à variável diabetes melito, foi observada a associação desta comorbidade com a não resposta ao tratamento para HCC. Resistência a insulina tem reduzido as chances em alcançar RVS com a terapia padrão. Ambas as alterações metabólicas estão relacionadas a menores taxas de RVS em pacientes tratados com alfapeginterferona e ribavirina. O uso de agentes sensibilizantes da insulina, como pioglitazona, aumenta os índices de RVS durante o tratamento da HCC (ROMERO-GOMES et al., 2005; YOUNOSSI; MCCULLOUGH, 2009).

Jacobson e colaboradores (2010) revisaram relatos relacionados às manifestações extra-hepáticas associadas ao HCV. Notou-se que a promoção da resistência a insulina parecia estar relacionada a dois fatores: (i) o fato da resistência a insulina aparentemente resultar da fibrose hepática e cirrose causada pelo HCV; (ii) o HCV teria ação direta sobre a sensibilidade da insulina. Embora o mecanismo específico não esteja elucidado de maneira completa, evidências sugerem que alterações específicas em citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral, atuam negativamente na regulação da insulina. Ainda neste estudo, foi estabelecida relação estrita entre RVS e ausência de alterações metabólicas, incluindo diabetes melito tipo 2 e a premissa de que a negatização da carga viral (HCV) induzida pela terapia antiviral pode melhorar a resistência a insulina, reduzindo o risco do desenvolvimento de anormalidades no metabolismo da glicose.

Bugianesi e colaboradores (2012) abordaram a interação entre os fatores metabólicos e a infecção pelo HCV. Dentre as premissas relatadas estão: (i) HCV perturba o metabolismo da glicose já em estágios precoces do curso natural da infecção e, portanto, mesmo antes de estabelecido grau de fibrose avançado há alteração dos glicídios; (ii) HCV afeta a homeostase da glicose por induzir resistência a insulina; (iii) em indivíduos susceptíveis, o HCV aparece como fator de aceleração da progressão da resistência a insulina para diabetes melito tipo 2; (iv) as alterações metabólicas que ocorrem durante a infecção pelo HCV aceleram a progressão para fibrose hepática, aumentam a incidência de hepatocarcinoma e reduzem a resposta virológica à terapia antiviral.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo alcançou seus objetivos de traçar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com HCC, determinar os índices de RVS, recidiva e recaída relacionados ao tratamento padrão para HCC e avaliar, de maneira paralela, os fatores que influenciam na resposta ao tratamento com alfapeginterferona ou alfainterferona associada a ribavirina. Desta maneira dois grupos de pacientes foram analisados: aqueles com RVS e aqueles considerados não respondedores. O grupo de pacientes que alcançaram RVS, segundo a análise multivariada, possuía grau de fibrose hepática 0, 1 ou 2 (classificação Metavir), genótipo viral 2 ou 3 e hipotireoidismo. O grupo considerado não respondedor, segundo a análise multivariada, possuía como fatores relacionados a esta condição o genótipo viral tipo 1, presença de diabetes melito e tratamento por tempo não preconizado pelas diretrizes vigentes. A literatura confirma estas características determinadas em cada grupo de pacientes estudados.

Considerações referentes à importância destes dados devem ser ressaltadas. Com a aprovação pelas agências reguladoras, de novos medicamentos para o tratamento da infecção por HCV genótipo 1, há necessidade de estabelecer qual o grupo de pacientes que poderá se beneficiar destas novas alternativas terapêuticas. Acredita-se, por exemplo, que pacientes com HCV genótipo 1, recidivantes do primeiro tratamento, tendem a apresentar melhor resposta a esta nova terapêutica quando comparados aos pacientes HCV genótipo 1 não respondedores à terapia padrão (alfapeginterferona e ribavirina). Além disso, a terapia guiada pela resposta ao tratamento é fundamental para orientar a decisão de suspender precocemente a administração de alfapeginterferona e ribavirina nos casos de resposta não satisfatória, ou de prolongar o tratamento em pacientes respondedores lentos.

Ressalta-se que a não adesão ao tratamento constitui fator preditivo de má resposta a qualquer tratamento, seja na terapia padrão ou com o uso de inibidores de protease. Neste estudo, constatou-se que pacientes tratados com alfapeginterferona e ribavirina, mas que não completaram o tempo de tratamento preconizado pelo protocolo brasileiro, apresentaram risco duas vezes maior de não responder ao tratamento quando comparados a pacientes que receberam os mesmos medicamentos pelo tempo preconizado.

Outra consideração relevante está na necessidade de tratamento das doenças de base do paciente, em especial diabetes melito, HAS e hipotireoidismo. Estas comorbidades podem influenciar de maneira negativa o tratamento, muitas vezes sendo motivo de diminuição das doses de ribavirina e alfapeginterferona ou até mesmo a interrupção do tratamento. O hipotireoidismo, embora associado com RVS no presente estudo, precisa estar bem controlado antes do início do tratamento, sob o risco de prejudicar a terapia em casos de descompensação.

Sabe-se que o diagnóstico precoce melhora a resposta terapêutica, diminuindo a progressão da doença hepática e melhorando a tolerabilidade ao tratamento. O presente estudo mostrou altas taxas de fibrose hepática grau 3 ou 4 (36,3%) e a mediana de idade, em torno de 50 anos, indicando o diagnóstico tardio da doença e a necessidade de tratamento imediato para estes pacientes, visando evitar a progressão para quadros de cirrose hepática descompensada e hepatocarcinoma.

Por fim, com o objetivo de melhorar a cobertura e a tolerabilidade do tratamento, tornando mais efetivo o controle da HCC, as seguintes ações devem ser consideradas:

- i. Ampliar a divulgação sobre HCC e a realização do rastreamento do HCV através de testes rápidos, de maneira contínua e direcionada para toda população;
- ii. Implementar e disseminar polos de aplicação de alfapeginterferona, com esclarecimento aos pacientes e aos profissionais da saúde sobre a adequada administração do medicamento por via subcutânea. Além disso, orientações sobre os efeitos adversos relacionados ao tratamento e sobre as medidas profiláticas capazes de amenizar estes sintomas, podem melhorar a adesão ao tratamento e, em consequência, torná-lo mais efetivo;
- iii. Disponibilizar exames de cinética viral e adotar, na prática, as demais diretrizes de tratamento da hepatite C crônica preconizadas pelo Ministério da Saúde. Apesar de o protocolo vigente prever a realização de PCR para quantificação do HCV-RNA pré-tratamento e durante semanas específicas do tratamento, a não realização deste exame e/ou a ausência de recebimento dos resultados em tempo hábil, muitas vezes, compromete a decisão de continuidade ou de interrupção do tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 13, p. 2436-41, 2007.
- AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Practice guideline hepatitis C 2012. **International Guideline Center**. Disponível em: <<http://guidelinecentral.com/viewers/hepatitis-c-aasld.html>>. Acesso em: 23 jan. 2012.
- ANDRADE, L. J. O.; ATTA, A. M.; ATTA, M. L. B. S. Thyroid disorders in patients with chronic hepatitis C using interferon-alpha and ribavirin therapy. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 15, n. 4, p. 379-380, 2011.
- ANDRIULLI, A. et al. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 28, n. 4, p. 397-404, 2008.
- ANTONELLI, A. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. **American Journal of Medicine**, Tucson, v. 117, p. 10-13, 2004.
- ASSELAH, T. et al. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. **Liver International**, Oxford, v. 30, n. 9, p. 1259-69, 2010.
- BACON, B. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. **The New England Journal Medicine**, Boston, v. 364, n. 13, p. 1207-17, 2011.
- BARROS, A. J.; HIRAKATA, V. N. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: na empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. **BMC Medical Research Methodology**, v. 3, p. 21, 2003. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/21>>. Acesso em: 12 out. 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. **Portaria nº 863, de 04 de novembro de 2002**. Disponível em: <www.saude.ms.gov.br/control/ShowFile.php?id=2227>. Acesso em: 01/05/2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE). **Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007**. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/port3407_hepac.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE). **Resolução SS nº 39, de 31 de março de 2006**. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/hepac_res0306_ss39.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BUGIANESI, E.; SALAMONE, F.; NEGRO, F. The interation of metabolic factors with HCV infection: Does it matter? **Journal of Hepatology**, Geneva, v. 56 , p. 56-65, 2012. Suplemento 1.

BUSEK, S.; OLIVEIRA, G. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Brazil. **Genetic and Molecular Research**, v. 2, n. 1, p. 117-123, 2003.

CASTERA, L. et al. Prospective comparison of transient elastography, FibroTest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, New York, v. 128, p. 343-50, 2005.

CAVALCANTI, D.; PARANÁ, R. Manifestações extra-hepáticas da infecção pelo vírus da hepatite C. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 76, supl.1, p. 46-47, 2006.

CHEENT, K.; KHAKOO, S. I. Natural killer cells and hepatitis C: action and reaction. **Gut**, London, v. 60, p. 268-78, 2011.

CAVALHEIRO, N. P. et al. Hepatitis C virus: molecular and epidemiological evidence of male to female transmission. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 14, n. 5, p. 427-29, 2011.

CORNBERG, M. et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. **Liver International**, Oxford, v. 31, p. 30-60, 2011. Suplemento S2.

CRAXI, A.; LAFFI, G.; ZIGNEGO, A. L. Hepatitis C vírus (HCV) infection: a systemic disease. **Molecular Aspects of Medicine**, New York, v. 29, p. 85-95, 2008.

CRAXI, A. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, Geneva, v. 55, n. 2, p. 245-64, 2011.

DANILOVIC, D. L. S. **Avaliação tireoidiana de pacientes infectados pelo vírus da hepatite C: correlação com polimorfismos do gene CTLA4**. 2010. 137f. Dissertação (Doutorado em Ciências Médicas) – Programa de Endocrinologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

DAVIES, H. T.; CROMBIE, I. K.; TAVAKOLI, M. When can odds ratios mislead? **BMJ**, London, v. 316, p. 989-91, 1998.

DIAGO, M. L. et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon anpha-2a (40 KD) plus ribavirin. **Hepatology**, Baltimore, v. 51, n. 6, p. 1897-1903, 2010.

DIENSTAG, J. L. et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 54, n. 2, p. 396-405, 2011.

EL-ZAYADI, A. Hepatitis C comorbidities affecting the course and response to therapy. **World Journal Gastroenterology**, Beijin, v. 15, n. 40, p. 4993-99, 2009. Disponível em: < <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v15/i40/4993.htm>>. Acesso em: 08 fev. 2011.

FERNANDES, F. F. **Fatores prognósticos e de efetividade do tratamento da hepatite C crônica**. 2008. 48f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

FERREIRA, P. R. A.; CORREA, M. C. J. M. **Manual de Conduta na Hepatite C**. São Paulo: Permanyer Brasil Publicações, 2011.

FIRPI, R. J. et al. Short recovery time after percutaneous liver biopsy: should we change our current practices? **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 3, p. 926-9, 2005.

FRIED, M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 347, p. 975-82, 2002.

FRIED, M. W. et al. Improved outcomes in patients with hepatitis C with difficult-to-treat characteristics: Randomized study of higher doses of peginterferon alfa-2a and ribavirin. **Hepatology**, Baltimore, v. 48, n. 4, p. 1033-43, 2008.

GALOSSI, A. et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. **Journal of Gastrointestinal and Liver Disease**, Melbourne, v. 16, n. 1, p. 65-73, 2007.

GE, D. et al. Genetic variation in IL28B as a predictor of treatment-induced viral clearance of hepatitis C. **Nature**, London, v. 461, p. 399-401, 2009.

GHANY, M. G. et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: An Update. **Hepatology**, Baltimore, v. 49, p. 1335-1374, 2009.

HARRISON, S. A. Liver disease in patients with diabetes mellitus. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v. 40, p. 68-76, 2006.

HEATHCOTE, E. J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 343, n. 23, p. 1673-80, 2000.

JACOBSON, I. M. et al. Manifestation of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 8, p. 1017-29, 2010a.

JACOBSON, I. M. et al. Prevalence and challenges of liver disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 8, n. 11, p. 924-933, 2010b.

JO, J. et al. Experimental models to study the immunobiology of hepatitis C virus. **Journal of General Virology**, London, v. 92, p. 477-93, 2011.

KAU, A.; JOHANNES, V.; SARRAZIN, C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. **Journal of Hepatology**, Geneva, v. 49, p. 634-51, 2008.

KETTANEH, A. et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan® measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. **Journal of Hepatology**, Geneva, v. 46, p. 628-34, 2007.

LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. **Liver International**, Oxford, v. 29, p. 74-81, 2009. Suplemento.

LEAL, J. et al. Um resumo do estado da arte acerca da síndrome metabólica. Conceito, operacionalização, estratégias de análise estatística e sua associação a níveis distintos de atividade física. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, Porto, v. 9, n. 2-3, p. 231-244, 2009.

LIMA, L. M. S. T. B.; MARTINS, J. R. M.; NADER, H. B. Valor preditivo de marcadores séricos de fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite crônica viral C. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 3, p. 185-191, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167624442008000300005&lng=es&nrm=i&tlng=pt>. Acesso em: 08 fev. 2011.

LIN, D. Y.; WEI, L. J. The robust inference for the Cox proportional hazards model. **Journal of the American Statistical Association**, Alexandria, v. 84, p. 1074-8, 1989.

LISKER-MELMAN, M. et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 102, n. 2155-60, 1992.

MANGIA, A. Individualizing treatment duration in hepatitis C virus genotype 2/3-infected patients. **Liver International**, Oxford, v. 31, n. 36-41, 2011.

MANNS, M. P. 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**, New York, v. 358, p. 958-65, 2001.

MANNS, M. P.; WEDEMEYER, H.; CORNBERG, M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. **Gut**, London, v. 55, p. 1350-9, 2006.

MARCELLIN, P. et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa 2a or 2b to patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 140, p. 459-68, 2011.

MARTINS, T.; SCHIAVON, J. L. N.; SCHIAVON, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, p.107-112, 2011. Suplemento.

MAUSS, S. et al. **Hepatology**: A clinical textbook. Germany: Flying, 2009.

MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J. **Short Guide to Hepatitis C**. Germany: Flying, 2011.

MCHUTCHISON, J. G. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 361, p. 580-593, 2009.

MCHUTCHISON, J. G. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 123, p. 1061-69, 2002.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus statement on management of hepatitis C: 2002. **Hepatology**, Baltimore, v. 36, p. 3-20, 2002. Suplemento.

OH, T. S.; RICE, C. M. Predicting response to hepatitis C therapy. **The Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 119, n. 1, p. 5-7, 2009.

OSÓRIO, M. J. et al. Diabetes mellitus após terapêutica com peginterferão-alfa 2a para hepatite viral C crônica. **Jornal Português de Gastreenterologia**, Lisboa, v.14, p. 147-49, 2007.

PARISE, E. R. Fatores relacionados à resposta ao tratamento da hepatite C crônica no genótipo 3. **International Medical Publishing Solutions**, v.1, p. 3-10, 2011.

PARISE, E. R. et al. Response to treatment with interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3 depends on the degree of hepatic fibrosis. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 10, n. 2, p. 78-81, 2006.

PAVAN, M. H. P. et al. Virus C genotype predisposes to primary hypothyroidism during interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 15, n. 5, p. 449-55, 2011.

PAWLITSKY, J. M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 36, n. 5, p. 65-73, 2002. Suplemento 1.

PEREIRA, P. S. F. et al. Chronic hepatitis C: hepatic iron content does not correlate with response to antiviral therapy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 331-336, 2009.

PHAM, T. N. Q.; COFFIN, C. S.; MICHALAK, T. I. Occult hepatitis C virus infection: what does it mean? **Liver International**, Oxford, v. 30, n. 4, p. 502-511, 2010.

POORDAD, F. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 13, p. 1195-206, 2011.

- POYNARD, T. et al. Peginterferon alfa 2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 136, n. 5, p. 1618-1628, 2009.
- POYNARD, T.; AFDHAL, N. H. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an *à la carte* approach to risk factors and staging of fibrosis. **Antiviral Therapy**, London, v. 15, n. 3, p. 281-91, 2010.
- PRIMO, J. et al. Development of thyroid dysfunction after alpha-interferon treatment of chronic hepatitis C. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 88, p. 1976-7, 1993.
- RATZIU, V. et al. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 39, p. 557-559, 2003.
- ROCKEY, D. C. et al. Liver biopsy. **Hepatology**, Baltimore, v. 49, n. 3, p. 1017-44, 2009.
- ROMERO-GOMEZ, M. et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. **Gastroenterology**, Baltimore, v.128, p. 636-41, 2005.
- RUMI, M. G. et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin versus peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 138, n. 1, p. 108-15, 2010.
- SANCHES-TAPIAS, J. M. et al. Peginterferon-alfa 2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 131, n. 2, p. 451-60, 2006.
- SARRAZIN, C. et al. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 56, p. 88-100, 2012. Suplemento 1.
- SARRAZIN, C. et al. Completely individualized treatment durations (24, 30, 36, 42, 48, 60 or 72 weeks) with peginterferon alfa-2b and ribavirin in HCV genotype 1-infected patients (INDIV-2 study). **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 52, p. 25-26, 2009. Supplement 1.
- SCHINONI, M. I.; OLIVEIRA, A. Hepatite por vírus C e resistência à insulina. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 8, n. 1, p. 67-74, 2009.
- SHARMA, S. D. Hepatitis C virus: molecular biology & current therapeutic options. **Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 131, p. 17-34, 2010.
- SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **The Lancet Infectious Disease**, New York, v. 5, p. 558-67, 2005.
- SHIFFMAN, M. L. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. **Hepatology**, Baltimore, v. 46, p. 371-79, 2007.

SEEFF, L. B. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). **Liver International**, Oxford, v. 29, p. 89-99, 2009. Suplemento.

SIMMONDS, P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, Baltimore, v. 42, p. 962-973, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C**. 2008. Disponível em: <www.infectologia.org.br> Biblioteca > Consensos>. Acesso em 30 out. 2012.

TEIXEIRA, R.; MARTINS-FILHO, O. A.; OLIVEIRA, G. C. **Hepatite C: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa**. Belo Horizonte: COOPMED/Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005. 212 p.

TERJUNG, B. et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy: An analysis of risk factors. **Digestion**, Basel, v. 67, p. 138-45, 2003. Suplemento.

TERRAULT, N. A. et al. Fibrosis progression in African Americans and Caucasian Americans with chronic hepatitis C. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 6, p. 1403-11, 2008.

TRAN, H. A.; JONES, T. L.; BATEY, R. G. The spectrum of thyroid dysfunction in an Australian hepatitis C population treated with combination interferon-alpha 2-beta and ribavirin. **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 2, p. 5, 2005.

VEZALLI, E.; AGHEMO, A.; COLOMBO, M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. **Clinical Therapeutics**, Princeton, v. 32, p. 2117-38, 2010.

YOUNOSSI, Z. M.; MCCULLOUGH, A. J. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus: impact on disease progression and treatment response. **Liver International**, Oxford, v. 29, p. 3-12, 2009.

ZEUZEM, S. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 44, p. 97-103, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global alert and response: Hepatitis C**.

Disponível em:

<<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>>. Acesso em: 01 Jul. 2011.

APÊNDICE A - Instrumento de coleta e registro de dados.**Hepatite C** Genótipo: _____**Dados Pessoais:**

Iniciais: _____

Registro: _____

Data de Nascimento: ____/____/____

Sexo: Masculino Feminino**Biópsia Hepática:**

Data: ____/____/____

-Metavir A0 A1 A2 A3 A4 F0 F1 F2 F3 F4

-SBP

Alteração Estrutural _____

Infiltrado Inflamatório Portal/Septal _____

Atividade Periportal/Septal _____

Atividade Parenquimatosa _____

Tipo de Interferona

() Convencional () Peguilada: () 2a () 2b

Dose Início do Tratamento: _____**Tempo de tratamento (semanas):** _____**Redução > = 50% na dose dos medicamentos:** SIM NÃO**Resposta ao tratamento:** RVS Recidiva Recaída Não Responder**Comorbidade prévia:** DM Tireoideopatia Outra: _____

ANEXO A - Parecer de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa – Uniso.**Universidade de Sorocaba**

1

Sorocaba, 13 de junho de 2011.

Protocolo CEP Nº: 014/2011**Projeto de Pesquisa: Fatores Preditivos de Resposta Viroológica Sustentada em Pacientes Portadores de Hepatite C Crônica Tratados com Interferona e Ribavirina****Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Silvio Barberato Filho****Pesquisadora Participante: Juliana Cristina Tangerino****Parecer Consubstanciado CEP – Uniso**

- Aprovado**
 Aprovado com Recomendação
 Reprovado

O projeto de pesquisa intitulado “**Fatores Preditivos de Resposta Viroológica Sustentada em Pacientes Portadores de Hepatite C Crônica Tratados com Interferona e Ribavirina**” trata-se de um projeto de Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, que será desenvolvido no Ambulatório de Hepatites Virais do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, e que de acordo com a Folha de Rosto do CONEP pertence ao Grupo 4.3 – CIÊNCIAS DA SAÚDE – FARMÁCIA. Ressalta-se que o projeto não foi encaminhado a agência de fomento, e está sob responsabilidade do Prof. Dr. Silvio Barberato Filho, vinculado à Universidade de Sorocaba e, portanto, submetido ao CEP – Uniso encontra-se **aprovado** de acordo com as exigências constantes na Resolução.

Este projeto justifica-se, pois a hepatite é um problema mundial de saúde, com elevada prevalência, portanto a necessidade de novos estudos que estabeleçam os fatores preditivos de resposta favorável à terapia com Interferona e Ribavirina, em pacientes com Hepatite C crônica. A fim de permitir a identificação dos pacientes com maior probabilidade de se beneficiar com o tratamento e racionalizar o emprego destes



medicamentos de alto custo, além de uma melhor compreensão das interações entre hospedeiro, vírus e tratamento.

Os autores propõem realizar o trabalho no Ambulatório de Hepatites Virais do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.

Os dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes serão obtidos dos prontuários médicos. Estes documentos serão acessados diretamente no Ambulatório de Hepatites Virais.

Trata-se de um projeto de Dissertação de Mestrado, sendo os envolvidos nesta pesquisa responsáveis pelo orçamento apresentado.

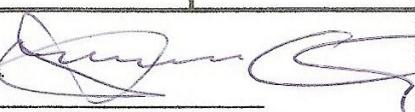
Os pesquisadores envolvidos no projeto estão devidamente identificados, e com todos os documentos solicitados pela CEP, sendo estes os responsáveis pela coleta dos dados e do material a ser analisado.

Frente ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (CEP-Uniso) considera o projeto **Aprovado**.

OBSERVAÇÃO: O pesquisador responsável terá 02 (dois) meses, a contar da data desta correspondência, para apresentar a este **CEP-UNISO** a autorização para a realização das coletas de dados no **Ambulatório de Hepatites Virais do Conjunto Hospitalar de Sorocaba**.

Prof.ª. Dr.ª. Ana Laura Schliemann
Coordenadora do CEP-Uniso

ANEXO B - Autorização COEP-CHS.

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS					FR - 444021
Projeto de Pesquisa FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS COM INTERFERONA E RIBAVIRINA					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.03 - Farmácia - Epide.				Grupo Grupo III	Nível Epidemiológico
Área(s) Temática(s) Especial(s)					Fase Não se Aplica
Unitermos Antivirais, Hepatite C, Resposta Virológica Sustentada.					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 170	Total Brasil 170	Nº de Sujeitos Total 170	Grupos Especiais		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Silvio Barberato Filho		CPF 145.475.738-83	Identidade 16116373		
Área de Especialização FARMÁCIA		Maiores Titulação DOUTORADO	Nacionalidade BRASILEIRA		
Endereço RUA ROSA MALDONADO ARCHILA, 323		Bairro JARDIM VILA INGLESA	Cidade SOROCABA - SP		
Código Postal 8108-610	Telefone (15)2101-7102 / (15)3228-6566	Fax	Email SILVIO.BARBERATO@PROF.UNISO.B		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: 06/07/2011		Assinatura 			
Instituição Proponente					
Nome Universidade de Sorocaba/ UNISO		CNPJ 71.487.094/0001-13	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO		
Endereço Rodovia Raposo Tavares, KM 92,5		Bairro Vila Artura	Cidade Sorocaba - SP		
Código Postal 18023000	Telefone 15 2101 7000	Fax 15 2101 7000	Email		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: ROGERIO AUGUSTO PROFETA		Assinatura 			
Data: 06/07/11					
Instituição Co-Participante					
Nome Conjunto Hospitalar de Sorocaba		CNPJ 46.374.500/0014-09	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Ambulatório de Hepatites Virais do CHS		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO		
Endereço Rua Cordenador Pereira Inácio		Bairro Vergueiro	Cidade Sorocaba - SP		
Código Postal 18031000	Telefone 15 32329100	Fax	Email		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares.					
Nome: Dr. Antonio Carlos Guerra de Cunha		Assinatura 			
Data: 18/7/11					