

## RESULTADOS DA TERAPIA DUPLA (INTERFERON E RIBAVIRINA) PARA HEPATITE C EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL: UM ESTUDO DA VIDA REAL

### OUTCOMES OF DOUBLE THERAPY (INTERFERON AND RIBAVIRIN) FOR HEPATITS C IN AN EXCELLENCE CENTER IN SOUTHERN BRAZIL: A REAL-LIFE STUDY

Fernando Comunello Schacher<sup>1</sup>, Deivid Santos<sup>2</sup>, André Dias Américo<sup>1</sup>, Melina Silva de Loreto<sup>1</sup>, Felipe Augusto Santiago de Almeida<sup>1</sup>, Mário Reis Álvares-da-Silva<sup>3</sup>

#### RESUMO

Clin Biomed Res. 2016;36(2):66-70

1 Residência Médica, Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Curso de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

#### Autor correspondente:

Fernando Comunello Schacher  
f\_schacher@hotmail.com  
Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350.  
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

**Introdução:** A Hepatite C tem uma prevalência estimada de cerca de 170 milhões de pessoas mundialmente e cursa com grande morbimortalidade. O tratamento deste vírus tem se alterado significativamente nos últimos anos, porém, no Brasil, ainda imperam os tratamentos baseados em interferon convencional ou em interferon -peguilado associado à ribavirina.

**Métodos:** Estudo de coorte, retrospectivo, conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos 237 pacientes com Hepatite C tratados com interferon e ribavirina ou com interferon -peguilado e ribavirina.

**Resultados:** A taxa global de resposta virológica sustentada obtida foi de 33,33%, sendo 37,93% nos pacientes com regime baseado em interferon convencional e 32,69% nos pacientes com interferon -peguilado. A análise demonstrou uma maior taxa de resposta virológica sustentada entre os pacientes que apresentaram, à análise genética, expressão CC do polimorfismo do IL 28B.

**Palavras-chave:** Hepatite C; interferon; resposta virológica sustentada

#### ABSTRACT

**Introduction:** Hepatitis C affects approximately 170 million people worldwide and it results in great morbidity and mortality. The virus treatment has changed significantly. However, in Brazil, treatments based on conventional interferon or pegylated-interferon associated with ribavirin are still the most usual ones.

**Methods:** Retrospective cohort study conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. That included 237 patients treated for hepatitis C with interferon and ribavirin or pegylated--interferon and ribavirin.

**Results:** The overall rate of sustained virologic response was 33.33%, with a rate of 37.93% in patients treated with conventional interferon and 32.69% in with pegylated-interferon. The analysis showed a higher rate of sustained virologic response among patients who, in genetic analysis, CC expression of IL28B polymorphism.

**Keywords:** Hepatitis C; interferon; sustained virologic response

A infecção por Hepatite Hepatite C (HCV) é estimada em cerca de 170 milhões de pessoas mundialmente<sup>1</sup>. Dados brasileiros estimam uma prevalência geral de 1,38<sup>2</sup> a 4,9%<sup>3</sup>, sendo esta prevalência menor nos estados do sul

do país, atingindo 1,2% a 1,7% da população<sup>4</sup>. Esta infecção tem um grande potencial de morbimortalidade, sendo capaz de causar cirrose hepática, hipertensão portal, insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e uma miríade de manifestações extra-hepáticas<sup>5</sup>. Atualmente, a Hepatite C crônica é a principal causa de transplante hepático no mundo<sup>6</sup>.

Na última década, a terapia dupla com interferon-peguilado (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) foi o tratamento de escolha para a doença<sup>7</sup>. No Brasil, o tratamento baseado em PEG-IFN foi restrito para infecções com genótipo 1, enquanto o tratamento com interferon convencional (IFN) e RBV era preferencialmente utilizado para infecções associadas aos genótipos 2 e 3.

A resposta virológica sustentada (RVS) relatada em ensaios clínicos<sup>8</sup> foi de 40 a 50% entre indivíduos infectados com genótipo 1, e de 75% a 85% em indivíduos infectados com genótipo 2 ou genótipo 3. Todavia, um estudo da vida real conduzido no sul do Brasil<sup>9</sup> descreveu uma baixa taxa de RVS (35,3%) em pacientes com o genótipo 1 da Hepatite C.

O presente trabalho tem como objetivo descrever as taxas de RVS entre os pacientes tratados com a terapia dupla (associação de RBV com IFN ou PEG-IFN), independentemente do genótipo, em um ambulatório de hepatites virais de referência no sul do Brasil.

## MÉTODOS

### *Desenho do Estudo e Coleta de Dados*

Realizamos uma coorte histórica através da pesquisa eletrônica de prontuários de pacientes que frequentaram o ambulatório de hepatites virais no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre agosto de 2011 a agosto de 2014. Pacientes com infecção crônica pelo HCV que receberam terapia dupla (associação de RBV com IFN ou PEG-IFN) foram incluídos.

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: pacientes que ainda encontravam-se em tratamento; os que não foram tratados, independentemente do motivo; ou os que haviam terminado o tratamento, porém não haviam realizado coleta da carga viral após seis meses do fim do tratamento até agosto de 2014.

Variáveis clínicas avaliadas no início do tratamento incluíram: idade, sexo, etnia, genótipo do vírus C, biópsia hepática e respectiva pontuação Metavir (para aqueles que foram submetidos à biópsia hepática), prevalência de cirrose (definida pela presença de estigmas clínicos, alterações patológicas ou endoscópicas de cirrose), presença de comorbidades associadas (carcinoma hepatocelular, doença renal crônica necessitando de diálise, coinfeção por

hepatite B ou HIV), a presença do polimorfismo IL28 B RS 12978960 (classificadas como CC, CT ou TT) e tratamento administrado (terapia dupla associada ao PEG-IFN ou terapia dupla associada ao IFN).

Depois da avaliação das variáveis pré-tratamento, foram coletados dados de 12 semanas após o início do tratamento e 24 semanas após o término do mesmo. Em seguida, os pacientes foram classificados como não-respondedores, resposta virológica não sustentada (RVNS) e resposta virológica sustentada (RVS), de acordo com as diretrizes nacionais.

### *Desfechos*

O desfecho primário foi a taxa de RVS, de acordo com o tipo de tratamento proposto.

Como desfechos secundários, avaliaram-se a interrupção do tratamento quanto a eventos adversos, RVS de acordo com o genótipo de vírus ou RVS de acordo com a presença ou ausência de cirrose.

### *Análise Estatística*

Os dados contínuos foram descritos por média simples, enquanto os dados categóricos ou dicotômicos foram descritos pelo seu percentual. Realizamos análise paramétrica aplicando o teste de Fisher, aceitando-se um nível de 5% de significância. SPSS 16.0 Software<sup>®</sup> foi utilizado para a realização destas análises estatísticas.

## RESULTADOS

### *Características Basais*

Foram analisados prontuários eletrônicos de 2.351 pacientes que foram atendidos no ambulatório de hepatites virais de agosto de 2011 a agosto de 2014. A partir de setembro de 2014, indivíduos com HCV genótipo 1 iniciaram tratamentos à base de três medicamentos, realizando associação com inibidores da protease (telaprevir e boceprevir).

Entre os pacientes avaliados, 2.114 pacientes foram excluídos da nossa análise uma vez que não satisfizeram os critérios de inclusão ou reuniram critérios de exclusão previamente fixados. Assim, 237 pacientes que receberam tratamento antiviral duplo para a Hepatite C foram incluídos. A prevalência de genótipos 1, 2 e 3 foram 55,3%, 5,5% e 39,2%, respectivamente, entre os pacientes que foram incluídos no estudo. Cerca de metade dos pacientes era do sexo feminino (50,7%), e a maioria era caucasiana (89,1%).

Dos pacientes submetidos à biópsia hepática, 58 (35,6%) foram classificados como Metavir F2. Fibrose avançada (classificados como Metavir F3 ou F4) foi encontrada em 74 portadores de HCV (45,3%).

Houve uma alta prevalência de cirrose, com 64 (27%) de todos os pacientes analisados como tal, de acordo com a análise clínica, endoscópica ou patológica.

Apenas 30 pacientes tiveram o polimorfismo IL 28 avaliado. Os genótipos foram classificados como CC, CT e TT em 7, 17 e 6 pacientes, respectivamente. Os dados completos são relatados na Tabela 1.

### Terapia Antiviral Dupla

A maioria dos pacientes recebeu terapia dupla baseada em PEG-IFN - 87,8% (208) -, enquanto 12,2% (29) receberam a terapia baseada em IFN.

### Desfecho Primário

A taxa de RVS geral foi de 33,33% (79) na coorte geral, independentemente do tratamento proposto, sendo de 37,93% (11) entre aqueles cuja terapia baseou-se no IFN e 32,69% (68) entre aqueles que receberam terapia com base em PEG-IFN.

### Os Desfechos Secundários

A interrupção do tratamento ocorreu em 2,53% (6) da coorte (cinco pacientes no regime à base de PEG-IFN e um na terapia baseada-IFN). A RVS de acordo com o genótipo do vírus foi de 34,3%, 12,65% e 56,96% entre os indivíduos infectados com genótipos 1, 2 e 3 respectivamente (figura 1).

Embora houvesse poucos pacientes analisados para o polimorfismo do IL 28, a taxa de RVS foi superior entre os indivíduos com genótipo CC (42,8%) em comparação com os pacientes de genótipos não-CC (8,6%). Os gráficos são apresentados na Figura 2.

### Taxa Geral - RVS

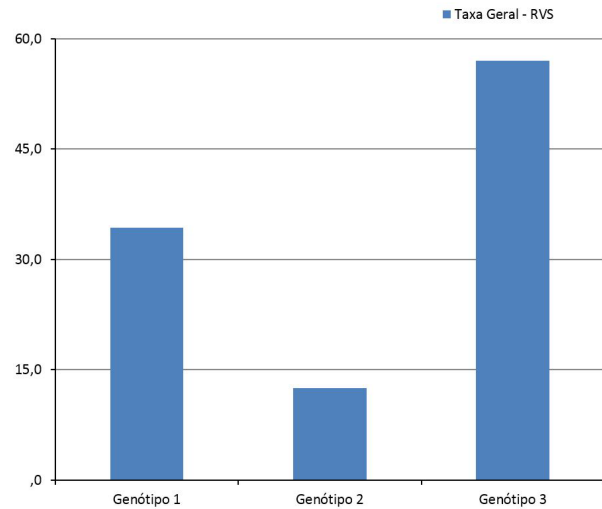


Figura 1: Resposta virológica sustentada de acordo com o genótipo do vírus.

Tabela 1: Características demográficas do estudo.

Características gerais n(%)	TOTAL n=237	IFN PEG n=208	IFN Conv n=28
Idade (média)	54,81	54,41	57,68
Sexo masculino	117(49,4)	108(51,9)	9(32,1)
Genótipo HCV			
1	131(55,3)	127(61,1)	3(10,7)
2	13(5,5)	9(4,3)	4(14,2)
3	93(39,2)	72(34,6)	21(75,0)
Comorbidades			
Diabetes	49(20,7)	46(22,1)	3(10,7)
Has	67(28,3)	58(27,9)	9(32,1)
Depressão	20(8,4)	17(8,2)	3(10,7)
Cirrose*	64(27,0)	56(26,9)	8(28,5)
Biópsia Hepática	163(68,8)	141(67,8)	21(75,0)
METAVIR FO	12(7,4)	8(5,7)	4(19,0)
F1	19(11,7)	17(12,1)	2(9,5)
F2	58(35,6)	55(39,0)	3(14,3)
F3	46(28,2)	39(27,7)	7(33,3)
F4	28(17,2)	23(16,3)	5(23,8)
Polimorfismo IL28B	30(12,7)	30(12,7)	0
CC	7(23,3)	7(23,3)	0
CT	17(56,7)	17(56,7)	0
TT	6(20)	6(20)	0

\*Cirrose=critérios para cirrose clínica e/ou METAVIR F4; IFN PEG=interferon peguillado; IFN Conv=interferon convencional; HCV=vírus da hepatite C; HAS=hipertensão arterial sistêmica.

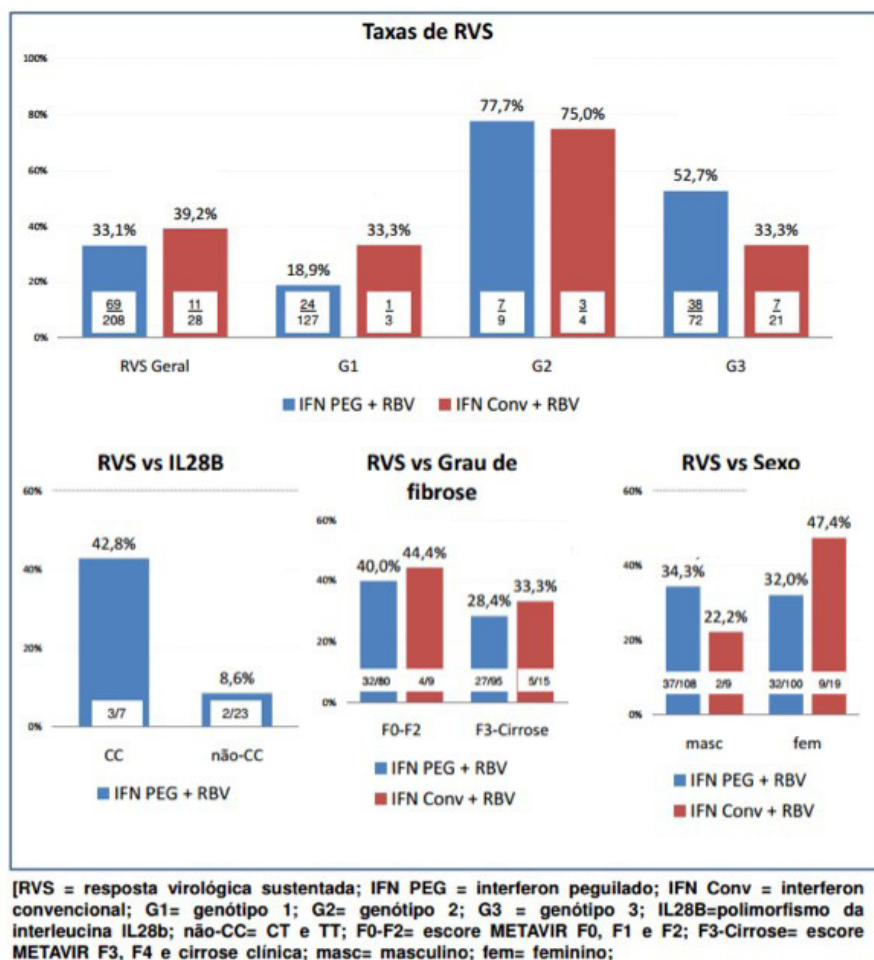


Figura 2: Quadro comparativo da resposta virológica sustentada.

## DISCUSSÃO

Em nosso estudo, encontramos uma distribuição de genótipos de forma semelhante à de outros estudos, incluindo aqueles que foram realizados no sul do Brasil<sup>9</sup>, com predomínio do genótipo 1 (aproximadamente 50%)<sup>10</sup>. Por outro lado, a prevalência de doença hepática avançada (definida como uma pontuação Metavir F3 ou superior ou doentes com cirrose) foi maior em nossa coorte do que a relatada em ensaios clínicos anteriores (45% versus 15-20%)<sup>11,12</sup>.

Diante da metodologia empregada no presente estudo, em que se buscou apenas os registros dos pacientes que haviam sido submetidos ao tratamento para Hepatite C padrão da época, optamos pela não realização do cálculo de tamanho amostral. Dessa forma, optamos por realizar uma mera descrição do número e porcentagem dos achados, sem calcular a diferença entre os tratamentos ou genótipos, uma vez que o estudo não foi desenhado para tais fins.

Quanto ao tratamento, observou-se uma taxa menor de RVS do que a descrita nos ensaios clínicos<sup>13,14</sup>, porém semelhante às taxas encontradas em outro estudo de coorte com pacientes na mesma região demográfica<sup>9</sup>.

O maior percentual de RVS com o tratamento com interferon convencional provavelmente deve-se ao baixo número de pacientes tratados com genótipo 1 – que reconhecidamente tem uma menor resposta à terapia –, além do número total de pacientes ser pequeno. Contudo, um estudo publicado em 2004 demonstra que as taxas de RVS entre os dois regimes de interferon no Brasil eram semelhantes<sup>15</sup>.

As taxas de RVS do presente estudo, de acordo com o polimorfismo do IL28B, se assemelham ao que está atualmente relatado na literatura, com uma maior RVS entre os pacientes classificados como CC<sup>16</sup>.

Como a presente análise incluiu pacientes recentemente tratados (que receberam tratamento entre os anos de 2011 a 2014), a maioria dos pacientes

foi submetida ao tratamento à base de PEG-IFN (87%), uma vez que o percentual de pacientes com fibrose avançada era a maioria (coerente com as diretrizes de tratamento do momento em que se fez a análise).

Nesta nova era de tratamento da Hepatite C, inicialmente com os inibidores de proteases de nova geração<sup>12-14,17,18</sup> e após com o advento dos antivirais de ação direta<sup>19</sup>, por exemplo, ratificamos a baixa eficiência da terapia dupla com interferon e ribavirina em um estudo de vida real.

## REFERÊNCIAS

- Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association: technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006;130(1):231-64. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.010>. PMID:16401486.
- Hepatitis C.: global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec*. 2000;75(3):18-9. PMID:10686829.
- Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):60. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-60>. PMID:23374914.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais*. Brasília: MS; 2012.
- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S21-9. <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.36227>. PMID:12407573.
- Brown RS. Hepatitis C and liver transplantation. *Nature*. 2005;436(7053):973-8. <http://dx.doi.org/10.1038/nature04083>. PMID:16107838.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL JR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-82. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020047>. PMID:12324553.
- Alexopoulou A, Papatheodoridis GV. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6060-9. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i42.6060>. PMID:23155334.
- Almeida PR, Mattos AA, Amaral KM, Feltrin AA, Zamin P, Tovo CV, et al. Treatment of hepatitis C with peginterferon and ribavirin in a public health program. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(89):223-6. PMID:19453062.
- Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int*. 2011;31(Suppl 2):18-29. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02538.x>. PMID:21651701.
- EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol*. 1999;31(Suppl 1):3-8. PMID:10622553.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):2S-10S. PMID:9305656.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012912>. PMID:21696307.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365(11):1014-24. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014463>. PMID:21916639.
- Acra RN, Pedrosa ML, Caum LC, Pisani JC, Amarante HM, Carmes ER. The sustained response rates for chronic hepatitis C patients undergoing therapy with the several interferons and ribavirins supplied by Brazilians Health Ministry is comparable to those reported in the literature. *Arq Gastroenterol*. 2004;41(1):3-9. PMID:15499417.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798-801. <http://dx.doi.org/10.1038/nature08463>. PMID:19759533.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013086>. PMID:21696308.
- Poordad F, McCone J JR, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-206. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010494>. PMID:21449783.
- Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med*. 2013;368(1):34-44. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208953>. PMID:23281974.

Recebido: Jan 04, 2016

Aceito: Jun 06, 2016