

PAULO ROBERTO LERIAS DE ALMEIDA

**TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA C COM INTERFERON-ALFA
PEGUILADO E
RIBAVIRINA:A EXPERIÊNCIA DA SECRETARIA DA
SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL**

Tese apresentada à fundação Faculdade
Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
para obtenção do título de Doutor em Medicina
Área de Concentração: Hepatologia

Orientador: Prof. Dr. Angelo Alves de Mattos
Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon

Porto Alegre - 2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LISTA DE ABREVIATURAS

A – atividade necro-inflamatória

AME - Assessoria de Medicamentos Especiais

Anti-HCV – anticorpo contra o vírus da hepatite C

ANVISA - Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

CAMMI - Centros de Aplicação de Materiais e Medicamentos Injetáveis

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CPAF - Coordenação da Política de Assistência Farmacêutica

CRS - Coordenadorias Regionais de Saúde

CV-HCV - carga viral do vírus da hepatite C

CVpT - carga viral pré-tratamento

ELISA – enzima imuno-ensaio

F – fibrose

IFN – interferon- α

HBV – vírus da hepatite B

HCV – vírus da hepatite C

HCV-RNA – ácido ribonucléico do vírus da hepatite C

HIV - vírus da imunodeficiência humana

IC95% - intervalo de confiança a 95%

IMC – índice de massa corporal

Logs – logaritmos

MU – milhões de unidades

NR – não respondedor

OMS - Organização Mundial de Saúde

OR - *odds ratio*

PCR - reação em cadeia da polimerase

PEG – polietilenoglicol

PEGIFN - interferon peguilado

RBV - ribavirina

REC – recidivante

RFT – resposta final do tratamento

RIBA - *Ribonucleic Immunoblot Assay*

RNA – pag 4 – ver

RVP – resposta virológica precoce

RVR – resposta virológica rápida

RVS – resposta virológica sustentada

SES/RS - Secretaria Estadual de Saúde do RS

UI/ml – unidades internacionais por mililitro

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados sócio-demográficos dos pacientes da coorte (n=323)

Tabela 2 - Fatores idade e IMC categorizados

Tabela 3 - Carga Viral Pré-Tratamento

Tabela 4 - Carga Viral Pré-Tratamento

Tabela 5 - Estágio de fibrose

Tabela 6 - Atividade necro-inflamatória

Tabela 7 - Terapêutica

Tabela 8 - Análise bivariada dos dados sócio-demográficos *versus* RVS

Tabela 9 - Relação dos esquemas terapêuticos *versus* RVS

Tabela 10 - Associação entre Variáveis Histopatológicas e RVS

Tabela 11 - Carga Viral Pré-Tratamento *versus* RVS

Tabela 12 - Associação entre o tipo de RVP *versus* RVS

Tabela 13 - Análise de Regressão Logística de variáveis predictoras de RVS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de encaminhamento de processos de interferon peguilado da 1^a e 2^a Coordenadorias Regionais de Saúde.

Figura 2 – Fluxograma de atendimento dos pacientes no CAMMI

Figura 3 – Fluxograma de acompanhamento da coorte

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	
LISTA DE ABREVIATURAS.....	
LISTA DE TABELAS.....	
LISTA DE FIGURAS.....	
RESUMO	
ABSTRACT	
1 – INTRODUÇÃO	
2 – OBJETIVOS	
3 – PACIENTES E MÉTODOS	
4 – RESULTADOS	
4.1 – Dados sócio-demográficos	
4.2 – Carga viral pré-tratamento	
4.3 - Histopatologia hepática	
4.4 – Terapêutica	
4.5 – Respostas virológicas	
4.6 – Análises bivariadas	
4.6.1 – Fatores sócio-demográficos	
4.6.2 – Fator terapêutico	
4.6.3 – Variáveis histopatológicas	
4.6.4 – Variável carga viral pré-tratamento	
4.6.5 – Tipo de resposta virológica da semana 12	
4.7 - Análise de Regressão Logística	
5 – DISCUSSÃO	
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

ANEXO 1
ANEXO 2
ANEXO 3
ANEXO 4

RESUMO

ABSTRACT

The hepatitis C virus infection is nowadays considered a public health problem. Intending to modify the natural history of the disease, many therapeutic proposals have been elected. However, the applicability of the results obtained in the clinical trials to the general population is a delicate question, and the external validity can be lower. This is a mix cohort, where the administrative records of the treatment of patients with chronic hepatitis C with pegylated interferon associated to ribavirin in the Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS). The data collected were those routinely done to execute and attend the treated patients. The treatment available is the pegylated interferon alfa-2a (180 mcg) or alfa 2b (1,5 mcg/kg) once a week, associated to ribavirin 1000 mg/day to patients with less than 75 kg or 1250 to those with 75 kg or more, during 48 weeks. If there is no early virological response – EVR (if the viral load determined by quantitative PCR is not undetectable or did not have a decline of at least 100 times – 2 logs of the pre-treatment levels) the treatment is discontinued. The study was submitted and approved by the Ethical Committee of Grupo Hospitalar Conceição. The significance level adopted was 0.05. The results observed are: the cohort was constituted by 354 individuals. After the exclusion of those coinfecting by the human immunodeficiency virus (HIV), the analysis was performed in the 323 monoinfected by HCV. There were 180 (55.7%) men. The mean age was 51.1 ± 10.1 years. The mean body mass index (BMI) was $26.8 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$. The mean pre-treatment viral load was 645,000 IU/ml. When categorized in low and high viral load, with a cut off of 600,000 IU/ml, it was observed that 57% of the population studied presented a high viral load. There was a high percentage (73.9%) of patients with severe fibrosis (F3 and F4). In 33 (10.2%) patients the treatment was discontinued because of the adverse events. Others 75 (23.2%) patients did not obtain EVR in the week 12, and the treatment was discontinued. Therefore, 236 (73.1%) continued the treatment further the week 12. The treatment was completed in 215 (66.6%) patients, the majority with end of treatment response – EOT (169; 52.3%), but a subgroup (46; 14.2%) viraemic. In an intention to treat analysis, the sustained virological response – SVR was obtained in 114 (35.3% patients). There was no influence of gender

and BMI in the SVR, in the same way as the type of medical assistance. In the other side, the age bellow 40 years was a significant factor to obtain the SVR. The inflammatory activity did not influenced the response. Relating to the fibrosis grade, the presence of F3 and F4 determined a significant reduction in the chance to obtain the SVR, when comparing to those with minor fibrosis (F1 and F2). Relating to the pre-treatment viral load, when categorized in high and low viral load, the single variable analysis demonstrated tendency of patients with low viral load to obtain SVR. Relating to the type of EVR obtained, 180 (83.7%) presented HCV-RNA indetectable and 35 (16.3%) a reduction greater than 2 logs. The SVR was obtained in 55% (99/180) of those with indetectable viraemia, comparing with only 17.1% (6/35) of those with reduction of 2 logs. The pre-treatment factors traditionally used as predictors of SVR were submitted to logistic regression – gender, age, BMI, fibrosis grade and viral load – and also the type of medical assistance. The feminine gender, BMI and the type of medical assistance did not presented statistical significance. The factors predictive of SVR were the low age and the severe fibrosis, as well as the viral load less than 600,000 IU/ml. Of the 215 patients with EVR, 105 (48.8%) obtained SVR. Of this cohort study it is possible to observe that the treatment with peguilated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1, in the public context, provided higher SVR than those historically obtained with the conventional interferon associated to ribavirin in the same context. However, these rates did not reproduce those obtained in the major international clinical trials, as this is a non selected population and presents more negative predictive factors.

Keywords: chronic hepatitis C, treatment of hepatitis C, peguilated interferon

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é atualmente considerada como um problema de saúde pública. Dados da Organização Mundial da Saúde estimam que 170 a 200 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo HCV¹.

No Brasil, inquérito epidemiológico de âmbito nacional realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia apontou prevalência de 1,23% entre 1.173.406 doadores de sangue, sendo mais de 80% das doações analisadas por teste de alta sensibilidade e especificidade como o enzima imuno-ensaio (ELISA) de terceira geração². No entanto, dados da Organização Mundial de Saúde estimam que 2,5 a 4,9% da população em geral esteja infectada pelo HCV, podendo corresponder a existência de 3,9 a 7,6 milhões de portadores crônicos do vírus no Brasil¹.

Em Porto Alegre/RS, estudo de prevalência também em doadores de sangue, pesquisada pelo ELISA de segunda geração (ELISA II) e confirmada pelo *Ribonucleic Immunoblot Assay* (RIBA), revelou prevalência de 1,74%³.

Nos EUA, observou-se que a importância da transfusão de sangue e do uso de drogas injetáveis como forma de transmissão do HCV modificou-se substancialmente no transcorrer do tempo^{4,5}. A transfusão de sangue, que há mais de 15 anos correspondia a uma proporção considerável das causas de infecção pelo HCV, atualmente propicia um número menor de infecções adquiridas. Este

fato se deve à pesquisa rotineira do anti-HCV em doadores de sangue, que, no Brasil, tornou-se obrigatória a partir de 1993⁶. Por outro lado, o uso de drogas injetáveis tem correspondido a uma maior proporção de infecções, sendo atualmente responsável por aproximadamente 60% da transmissão^{4,7}.

A prevalência do anti-HCV pode, por sua vez, mostrar-se extremamente variável conforme os subgrupos avaliados: usuários de drogas injetáveis (60 a 90%), pacientes em programa de hemodiálise (10 a 30%), indivíduos com comportamento sexual de alto risco e contatos sexuais e intrafamiliares com pessoas com infecção crônica pelo HCV (1 a 10%), exposição esporádica percutânea, como no caso de trabalhadores da área da saúde (1 a 2%)^{4,8}, indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (16 a 33%)^{9,10}. Especificamente neste último subgrupo, estudo local acusou prevalência de 38,2%¹¹.

Paralelamente a esta alta prevalência, corrobora para a magnitude desta afecção a sua história natural : a maioria das pessoas infectadas progride para a cronicidade, que pode levar a fibrose hepática e, subseqüentemente, a cirrose e ao carcinoma hepatocelular¹².

Não obstante, a história natural da hepatite pelo HCV tem sido motivo de muitas pesquisas com resultados díspares. Sendo a infecção aguda raramente diagnosticada, a infecção crônica geralmente assintomática e seu curso extremamente variável, tem sido difícil avaliar e medir a progressão da doença em estudos epidemiológicos¹³.

Alguns estudos prospectivos enfocaram pacientes com hepatite C aguda associada à transfusão sangüínea^{14,15,16,17,18}. Nenhum desses estudos teve mais de 14 anos de seguimento, e nenhum incluiu grupos-controles não-infectados. A análise desses dados revelou cirrose em 20% (8 a 24%). Morte por doença hepática ocorreu em 3% (1,6 a 6,0%).

Em contrapartida, estudo prospectivo mais recente, não-controlado¹⁹, analisou uma coorte de 1.018 mulheres que receberam imunoglobulina contaminada com HCV e foram acompanhadas por 20 anos, sendo 55% virêmicas. A histopatologia obtida em 44% das mulheres virêmicas mostrou hepatite mínima a moderada em 96% e cirrose em apenas 0,4%. Outros autores²⁰ avaliaram também prospectivamente uma coorte de 1.667 pessoas (não-controlada) com história de uso de drogas injetáveis e anti-VHC positivo, com seguimento médio de 8,8 anos, observando doença hepática terminal tão somente em 40 (2,4%).

Três importantes estudos retrospectivos^{21,22,23} mostraram, apesar do período de seguimento relativamente curto (4 a 11 anos), ocorrência de cirrose em 30 a 46%, e de carcinoma hepatocelular em 11 a 19%.

Por sua vez, Sobesky et al.²⁴ observaram, também através do estudo retrospectivo de 185 pacientes tratados e 102 controles não tratados, que a fibrose progride em pacientes não tratados, enquanto que é estável ou parcialmente reduzida naqueles pós-tratamento, sendo a redução mais evidente nos pacientes que alcançam resposta virológica sustentada.

Contrariamente, estudo mais recente, retrospectivo, controlado²⁵, avaliando uma coorte de pacientes com hepatite aguda cujas amostras sangüíneas foram coletadas de 1971 a 1975, demonstrou, após um tempo médio

de seguimento de 25 anos, que 54% dos pacientes anti-HCV positivo apresentavam evidência de infecção crônica (RNA positivo), sendo que apenas 8% progrediram para cirrose; nenhum caso de carcinoma hepatocelular foi identificado.

Outros estudos, que podem ser classificados como retroprospectivos, também não apontaram evolução desfavorável em taxas elevadas. Um estudo irlandês envolvendo mais de 50.000 mulheres que receberam imunoglobulina contaminada com HCV²⁶, relatou, 17 anos após, a ocorrência de cirrose em 2%. Outro, seguiu pacientes que haviam desenvolvido hepatite C aguda após transfusão sangüínea²⁷. A análise após 18 anos²⁷ e 23 anos²⁸ revelou que apenas um quarto dos pacientes apresentou resolução espontânea, e cirrose ocorreu em 15% dos pacientes.

Estudo retroprospectivo realizado por Poynard et al.²⁹ avaliou prospectivamente 1.538 pacientes biopsiados em 1993; 1.034 pacientes seguidos retrospectivamente antes de 1993 e prospectivamente após; e o restante dos pacientes prospectivamente incluídos em ensaios de tratamento anti-VHC entre 1989 e 1992. Os autores observaram que, sem tratamento, 33% dos pacientes progridem para cirrose em menos de 20 anos e 31% nunca irão progredir para cirrose, ou pelo menos não dentro de 50 anos.

Esses resultados discrepantes podem ser atribuídos às diferenças nas características dos grupos estudados¹².

Em recente meta-análise³⁰, a estimativa de progressão para cirrose, em 20 anos de infecção, foi diferente de acordo com as características dos pacientes incluídos nos estudos: 22% nos estudos que incluíram pacientes atendidos em clínicas especializadas, 24% para aqueles que avaliaram pacientes

com história de transfusão sangüínea, 4% para os estudos com doadores de sangue e 7% para os estudos de coorte baseados na comunidade.

Fatores que parecem acelerar a progressão da infecção pelo HCV em estudos individuais são: idade no momento da infecção (idade mais avançada), sexo masculino, uso abusivo de álcool, co-infecção com vírus da hepatite B (VHB) e com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)^{29,31}.

Mais recentemente, a atenção tem sido voltada para a fibrose hepática como marcadora de progressão da doença³². Em um estudo³³ que avaliou a progressão de fibrose, concluiu-se que esta é regular de um estágio a outro, com acelerações progressivas, e que os fatores principais associados à progressão foram idade e consumo diário de álcool acima de 50 gramas. A associação de sexo masculino com fibrose extensa também foi confirmada. O genótipo e a carga viral do HCV (CV-HCV) não foram associados com progressão de fibrose. Esta começa a acelerar a partir dos 50 anos de idade, independentemente da duração da infecção, sugerindo que o HCV deva ser tratado tão precocemente quanto possível e, teoricamente, erradicado antes dos 50 anos de idade.

Contudo, áreas de controvérsia ainda permanecem, como a heterogeneidade da progressão da fibrose, a possível associação com o sexo masculino, o genótipo e a CV-HCV³⁴.

Com base nos estudos realizados na década de 90, é possível formular um algoritmo da história natural da hepatite pelo HCV : a maioria dos pacientes infectados (50-85%) evolui para hepatite crônica, sendo que de 2 a 20% poderão desenvolver cirrose após duas a três décadas do momento da infecção¹³.

Em cirróticos, o risco anual de desenvolver hepatocarcinoma varia de 1% a 4%^{35,36,37,38}.

Na tentativa de influir na história natural da doença, várias propostas terapêuticas, no decorrer dos anos, tem sido elencadas.

Até meados da década de 90, a única medicação disponível para o tratamento da hepatite crônica C era o interferon- α (IFN). A resposta virológica a este tratamento, ou seja, a negatificação do RNA do HCV determinada pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) era observada em apenas 5% a 20% dos pacientes^{39,40,41,42,43,44}. Esse baixo índice de resposta estimulou a procura de outras alternativas terapêuticas, sendo a mais avaliada, até recentemente, a associação de IFN com ribavirina (RBV). Dois grandes ensaios clínicos, dentre vários, consagraram a referida associação medicamentosa no tratamento de pacientes com hepatite crônica C, obtendo taxas de resposta virológica sustentada (RVS), ou seja, ausência do HCV RNA por seis meses após o final do tratamento, da ordem de 38 a 43%^{45,46}.

Posteriormente, a peguilação do interferon com uma molécula de polietilenoglicol (PEG) resultou em um incremento da resposta virológica, sendo maior quando esta droga é combinada a ribavirina. A peguilação provoca uma alteração estrutural do interferon diminuindo sua taxa de metabolização e excreção, permitindo uma maior vida média. Assim, a droga pode ser administrada semanalmente, sem perda de sua atividade biológica, permitindo uma constante pressão sobre a replicação viral⁴⁷. Outra vantagem observada é a diminuição da

estimulação da produção de anticorpos (imunogenicidade) da molécula do interferon quando peguilada^{48,49}.

Há diferenças estruturais e bioquímicas entre os dois interferons peguilados estudados (em um a peguilação é feita com uma molécula de PEG de 40 Kilodaltons e ligada de forma covalente a molécula do interferon e em outro a molécula de PEG tem 12 Kilodaltons e é ligada de forma não-covalente) e até o momento não existem estudos concluídos comparando a eficácia clínica entre essas duas formulações.

Dois trabalhos científicos foram determinantes para o emprego definitivo do interferon peguilado (PEGIFN) na prática clínica. No primeiro, Manns et al.⁵⁰ randomizaram 1530 pacientes com hepatite crônica pelo VHC para receber ou interferon alfa 2b na dose de 3 milhões de unidades (MU) 3 vezes por semana associado a ribavirina 1000-1200 mg/kg por 48 semanas (n=505) ou interferon peguilado alfa 2b na dose de 1,5 µg/kg semanalmente associado a ribavirina 800mg/dia por 48 semanas (n=511) ou interferon peguilado alfa 2b na dose de 1,5 µg/kg por semana por 4 semanas seguido de 0,5 µg/kg por semana por mais 44 semanas também associado a ribavirina 1000-1200 mg/dia por 48 semanas (n=514). No seguimento de 6 meses após o término do tratamento foram avaliadas as respostas sustentadas sendo as mesmas de 47%, 54% e 47% respectivamente. Como conclusão, os autores recomendam o uso do interferon peguilado 1,5µg/kg e ribavirina por 48 semanas.

No segundo estudo, publicado por Fried et al.⁵¹, foram randomizados 1121 pacientes para tratamento ou com 180µg de interferon peguilado alfa 2a semanalmente associado a ribavirina 1000-1200 mg/dia (n=453) ou com interferon

convencional alfa-2b 3 vezes por semana e ribavirina 1000-1200 mg/dia (n=444) ou com 180 µg de interferon peguilado alfa 2a semanalmente associado a placebo (n=224), todos os grupos por um período de 48 semanas. Após término e seguimento de 6 meses, a resposta sustentada observada foi de 56%, 44% e 29% respectivamente. Concluiu-se que o tratamento com interferon peguilado foi superior ao convencional, quando associado à ribavirina.

Pela primeira vez nos estudos para o tratamento do HCV os resultados superaram os 50%. O estudo de Fried et al.⁵¹ mostrou uma superioridade estatisticamente significativa do tratamento com peguilado sobre o tratamento com interferon convencional não apenas nos portadores do genótipo 1 (46% x 36%) mas também naqueles com genótipo 2 e 3 (76% x 61%). Porém, no estudo de Manns et al.⁵⁰ a superioridade foi significativa apenas nos pacientes com genótipo 1 (42% x 33%), não o sendo para os pacientes com genótipo 2 e 3 (82% x 79%).

Como visto, as taxas de RVS nos grupos com genótipo 2 e 3 que utilizaram peginterferon foram semelhantes nos dois estudos (76% e 82%). Assim, a diferença encontrada no estudo de Fried et al. pode dever-se a menor taxa de resposta no grupo de pacientes que recebeu interferon convencional (61%), uma vez que no estudo de Manns et al. este subgrupo apresentou resposta de 79%. Outros autores⁵², em estudo de 153 pacientes submetidos a tratamento com Peginterferon α 2b ou Interferon α 2b associados à Ribavirina, também encontraram maior taxa de RVS apenas naqueles portadores de genótipo 1 e taxas semelhantes entre os portadores de genótipo não-1.

Mais recentemente, Hadziyannis et al.⁵³ publicaram os resultados de grande estudo internacional, envolvendo 99 centros e 1311 pacientes, randomizado e com quatro braços, buscando avaliar a eficácia e segurança da associação Peginterferon- α 2a + Ribavirina (RBV) em relação a duas diferentes opções de duração de tratamento (24 ou 48 semanas) e duas opções de dose de Ribavirina: convencional (1000 ou 1200 mg, respectivamente, em pacientes com peso inferior ou igual/superior a 75 kg) ou reduzida (800 mg). Observaram que os tratamentos conduzidos por 48 semanas e com dose convencional de Ribavirina produziram a maior taxa de RVS: 63%. Mas, de maneira interessante, a estratificação dos resultados por genótipos veio a revelar distintos padrões de resposta em relação às variáveis então estudadas: pacientes com genótipo 1 alcançaram maiores taxas de resposta quando tratados por 48 semanas e dose convencional de RBV comparativamente àqueles que foram tratados também por 48 semanas mas com dose reduzida ou tratados por 24 semanas seja com dose convencional ou reduzida (52% x 41% x 42% x 29%). Já nos pacientes portadores dos genótipos 2 e 3, as taxas de RVS nos 4 grupos de tratamento não apresentaram diferença estatisticamente significativa (80% x 79% x 81% x 84%). Desta forma, segundo este estudo, os pacientes com genótipo 2 e 3 podem ser tratados por apenas 24 semanas quando do uso de peginterferon α 2a.

De maneira semelhante aos estudos prévios que usaram interferon convencional/ribavirina^{45,46}, estudos com os peginterferons demonstraram que o clearance viral tardio raramente esteve associado com RVS. Assim, Manns et al.⁵⁰, no estudo com peginterferon α 2b e ribavirina, observou que tão somente um de 403 pacientes ainda PCR positivos na semana 24 veio a obter RVS. Mais

importante, constatou que, dos pacientes que eram HCV RNA negativos já na semana 12, 75% viriam a atingir RVS, enquanto que apenas 32% dos pacientes que só perderam o HCV RNA na semana 24 a obtiveram.

Mas foi no estudo de Fried et al.⁵¹, com peginterferon α 2a e ribavirina, que veio a ser demonstrado de forma mais taxativa o valor preditivo da assim chamada resposta virológica precoce (RVP), definida como a redução de pelo menos 2 logaritmos (logs) na carga viral ou indetectabilidade do HCV RNA na 12^a semana de tratamento: entre aqueles pacientes que obtiveram RVP, 65% subsequentemente atingiram RVS, principalmente os que apresentaram HCV RNA indetectável (75%) em relação aos que apenas apresentaram redução maior ou igual 2 logs (32%). Em contraste e de observação notável, 97% dos pacientes que não obtiveram RVP também não atingiram RVS.

Também em relação ao peginterferon α 2b associado à ribavirina, outros autores⁵⁴ examinaram a acurácia de diferentes graus de inibição viral durante as primeiras semanas de tratamento para identificar pacientes que não responderiam à terapia. Concluíram que a melhor definição de RVP era a redução do HCV RNA em pelo menos 2 logs após a semana 12 de tratamento, comparativamente à carga viral pré-tratamento. Pacientes com genótipo 1 que não atingiram RVP não respondiam à continuidade do tratamento, permitindo aos autores concluir que a medida da mesma é conveniente e custo-efetiva, na medida que reduz custos com as medicações e evita sofrimentos aos pacientes com os efeitos colaterais pertinentes sem a contrapartida da obtenção do clareamento viral. Nos pacientes com genótipo 2 e 3, esta estratégia não era custo-efetiva.

Mais recentemente, Gallegos-Orozco et al.⁵⁵, em estudo com uma série pequena de 19 pacientes portadores do genótipo 1 tratados com peginterferon α 2b e ribavirina por 48 semanas, observaram que a magnitude do declínio viral em 48 horas de tratamento era significativamente diferente entre aqueles que alcançariam e aqueles que não alcançariam RVS após 48 semanas. Respondedores tiveram uma queda igual ou superior a 1 log do HCV-RNA em 48 horas, com valor preditivo positivo de 89% para alcançar RVS, sendo que na semana 12 a PCR foi indetectável na totalidade deste subgrupo.

Estudos de cinética viral do HCV, em pacientes submetidos a tratamento com interferons, além de demonstrarem que redução nos níveis de viremia nas primeiras semanas de tratamento é preditiva de erradicação viral^{47,56,57} também apontaram que o declínio da mesma pode ser oito vezes mais rápido entre os infectados pelos genótipos 2 e 3 comparativamente aqueles infectados pelo genótipo 1^{56,58}.

Assim, Mangia et al.⁵⁹ conduziram estudo randomizado com PEGIFN alfa-2b e RBV em 283 pacientes portadores de genótipo 2 ou 3, comparando um regime convencional de 24 semanas de tratamento *versus* um regime variável de 12 ou 24 semanas conforme a pesquisa do HCV-RNA na semana 4 fosse indetectável ou não. Concluíram que os pacientes com HCV-RNA negativo na semana 4 apresentavam RVS semelhante se tratados por 12 ou 24 semanas (91 x 85%), enquanto que os pacientes com HCV-RNA positivo naquela semana obtinham taxas mais elevadas de RVS se tratados pelo regime convencional de 24 semanas em relação a um regime de tempo mais curto (64 x 48%).

Trabalho de objetivos e delineamento semelhante, desta feita com a molécula PEGIFN alfa-2a associada à RBV, foi recentemente publicado por Von

Wagner et al.⁶⁰. Cento e cinquenta e três pacientes com genótipos 2 e 3 foram tratados e o HCV-RNA quantificado após 4 semanas : aqueles com resposta virológica rápida (RVR) - HCV-RNA inferior a 600 UI/mL - foram randomizados para 16 ou 24 semanas de tratamento, enquanto que todos os pacientes com HCV-RNA \geq 600 UI/mL foram tratados por 24 semanas. A RVS foi semelhante entre os grupos que obtiveram RVR , independentemente se tratados por 16 ou 24 semanas (82 x 80%), e superior aqueles sem RVR e que foram tratados pelo tempo convencional de 24 semanas (36%).

Também em relação ao genótipo 1 foi avaliado um regime de tratamento reduzido, de 24 semanas, em pacientes que apresentavam baixa carga viral pré-tratamento (igual ou inferior a 600.000 UI/mL)⁶¹. A eficácia e segurança foram comparadas com controles históricos que realizaram tratamento de 48 semanas com o mesmo esquema terapêutico, interferon peguilado alfa-2b associado à ribavirina, e publicado previamente por Manns et al.⁵⁰. Embora a RVS global observada tenha sido inferior aos controles históricos (50 x 69%), um subgrupo de pacientes, os quais apresentaram HCV-RNA indetectável na semana 4, atingiu, não obstante, RVS em taxas muito elevadas e similar aos controles históricos (89 x 85%) ; os pacientes com o HCV-RNA inicial \leq 250.000 UI/mL tiveram uma taxa de RVS significativamente mais alta (67 x 25%) do que os pacientes com carga viral superior a este nível.

A extrapolação dos resultados obtidos em ensaios clínicos controlados e randomizados, o padrão-ouro para ensaios terapêuticos, para a população em

geral , é uma questão delicada⁶². Mesmo quando a validade interna é muito forte, eles podem somente concluir o que eles foram delineados para aferir. Por conseqüência, sua validade externa pode ser inferior, comprometendo sua aplicabilidade para a população em geral. De há muito, editoriais de grandes revistas tem manifestado sua preocupação a este respeito, apontando, por exemplo, que os ensaios clínicos abertos tendem a mostrar 17 a 30 % a mais de resposta para a nova terapia mesmo que na realidade não exista diferença entre os tratamentos⁶³; também, que os estudos financiados pela indústria farmacêutica apresentam chance superior a 400 % de resultados favoráveis para a nova terapêutica⁶⁴.

Desta feita, estudo publicado por Pariente et al.⁶², avaliando os resultados do tratamento da Hepatite Crônica C com Interferon e Ribavirina “na vida real”, mostra-se extremamente ilustrativo. Comparando resultados de tratamentos realizados em unidades de hepatogastroenterologia de hospitais gerais da França com os resultados do ensaio europeu-canadense de Poynard et al. publicado em 1998⁴⁶, demonstrou que os resultados foram inferiores (RVS 37% *versus* 43%) e que as populações arroladas eram diferentes : idade mais avançada (46 *versus* 41 anos), fibrose mais severa (METAVIR F 2,23 *versus* 1,29), maior número de casos com cirrose (17 *versus* 5%) e que 46% dos seus pacientes apresentavam comorbidades que os teriam excluído do ensaio clínico original.

Por sua vez, dois trabalhos nacionais^{65,66} estudaram o tratamento da Hepatite C fora do contexto dos ensaios clínicos, avaliando os resultados da associação Interferon convencional e Ribavirina nos pacientes tratados via Secretarias Estaduais de Saúde. Por via de conseqüência, receberam tratamento

conforme as diretrizes do Ministério da Saúde: 6 meses para os pacientes com genótipos 2 ou 3 e 12 meses para os pacientes com genótipo 1. Não houve padronização ou constância no tipo de interferon usado (alfa 2a ou alfa 2b) ou em relação aos fabricantes dos interferons e ribavirinas, uma vez que a aquisição dos produtos dependiam de licitação. A taxa de RVS global foi a mesma em ambos os estudos - 32% - , sendo semelhante em relação aos genótipos 1 (17 a 20%) e genótipos 2/3 (40 a 45%). A idade média destas populações era, da mesma forma que no estudo de Pariente et al.⁶², mais elevada (43 a 47 anos) e com maior percentual de fibrose avançada (46 a 56%) do que no estudo original de Poynard et al.⁴⁶.

Duas grandes revisões sistemáticas de ensaios randomizados, uma de 19 estudos e 3.765 pacientes⁶⁷ e, outra, de 48 estudos e 6.585 pacientes⁶⁸, apontam também taxas de RVS algo menores, da ordem de 33 a 37%, respectivamente, no resultado do tratamento combinado Interferon convencional e Ribavirina em pacientes virgens de tratamento .

Consideramos relevantes e motivadores, para o desenvolvimento do presente estudo, os inquietantes dados epidemiológicos sobre a prevalência da infecção pelo HCV, sua singular história natural, o alto custo do tratamento no âmbito da saúde pública em um país de proporções continentais como o Brasil, a importância da boa adesão ao tratamento e os resultados modestos nos portadores do genótipo viral 1. A implementação, por parte do Ministério da Saúde e Secretaria Estadual de Saúde do RS (SES/RS), de uma logística de tratamento

executado e assistido em pólos de aplicação, foi determinante na decisão de avaliarmos, de forma prospectiva, os resultados do tratamento com Peginterferon e Ribavirina em uma coorte de pacientes com hepatite crônica pelo genótipo 1 do VHC.

2 . OBJETIVOS

2.1 ► Principal

- Avaliar a resposta terapêutica à associação Peginterferon/Ribavirina no tratamento de pacientes com hepatite crônica decorrente da infecção pelo genótipo 1 do vírus da Hepatite C, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas estabelecidas pelo Ministério da Saúde do Brasil e implementado pela Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul para indivíduos domiciliados em Porto Alegre e municípios da região metropolitana.

2.2 ► Secundários

- Avaliar a resposta virológica ao final do tratamento.
- Avaliar o comportamento da resposta virológica na 12^a semana de tratamento e sua associação com a resposta virológica sustentada.
- Identificar fatores de resposta ao tratamento dentro dos dados sócio-demográficos, histopatológicos e de carga viral.
- Verificar a taxa de interrupção do tratamento devido a intolerância e efeitos adversos.

3 . PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte misto, com componentes históricos e contemporâneos, onde foram revisados os processos/prontuários administrativos de solicitação e acompanhamento de tratamento de pacientes com Hepatite Crônica C através da administração de Interferon Peguilado associado à Ribavirina, junto à Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS). Foram analisados os tratamentos já concluídos. Os dados coletados (demográficos, laboratoriais, histopatológicos e de biologia molecular) foram aqueles rotineiramente colhidos e registrados nos processos/prontuários da SES/RS na execução e acompanhamento dos referidos tratamentos. Os mesmos podem ser identificados no anexo I.

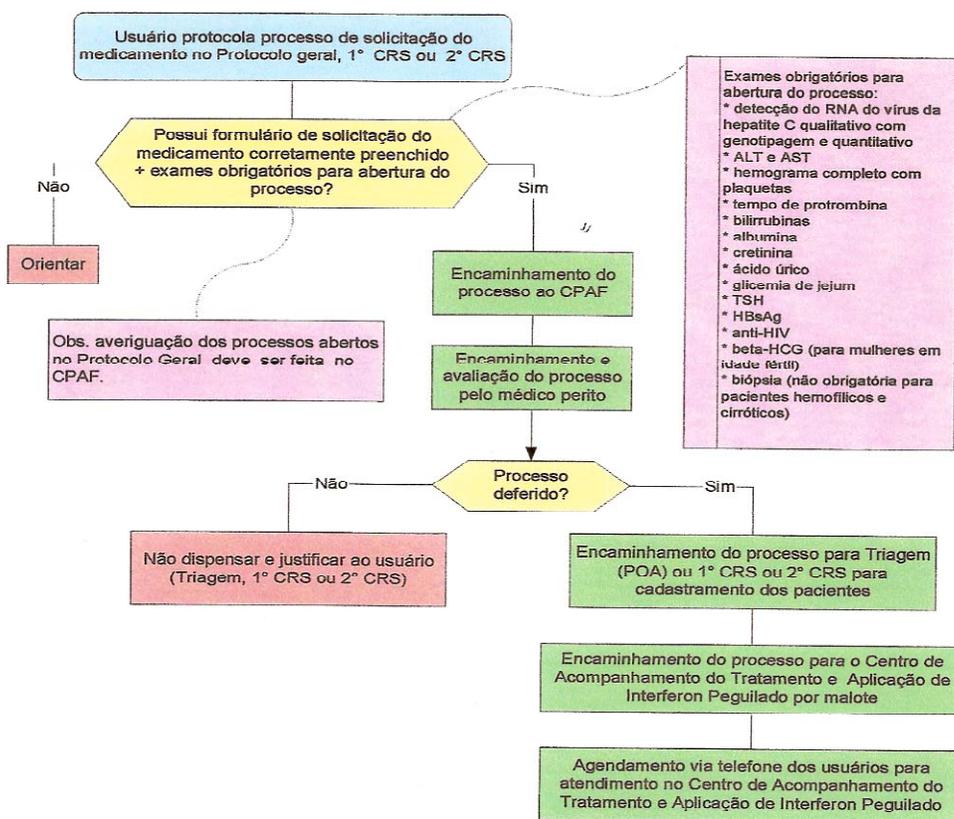
A SES/RS, através da Assessoria de Medicamentos Especiais (AME) e Coordenação da Política de Assistência Farmacêutica (CPAF), estabeleceu, em 1995, protocolo de fornecimento de Interferon-alfa para tratamento de pacientes com Hepatite Crônica C. A partir de setembro de 1999 foi incluído também o fornecimento de Ribavirina. Desde 2002 vem fornecendo Interferon Peguilado associado a Ribavirina para pacientes portadores de infecção pelo HCV que preencham os critérios estabelecidos pela Portaria 863 do Ministério da Saúde de

12 de novembro de 2002, anexo VII – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite Viral Crônica C⁶⁹.

Todo paciente com Hepatite Crônica C com genótipo 1, atendido em qualquer unidade, pública ou privada, pode solicitar o fornecimento de Interferon Peguilado e Ribavirina a SES/RS. Para tanto, deve ser encaminhado à AME/CPAF por seu médico assistente (responsável pelo estabelecimento do diagnóstico, solicitação de exames e indicação de tratamento) uma solicitação de inclusão no programa com cópias dos exames pertinentes. Na ocasião, é protocolado um processo administrativo, o qual é analisado por médico consultor em Hepatologia que se baseia, para deferir ou indeferir o pedido, na documentação apresentada, identificando pacientes que preencham os critérios de inclusão/exclusão do Protocolo Clínico acima mencionado. Para cada paciente é aberto um prontuário contendo os dados fornecidos.

A figura 1 apresenta o fluxograma de encaminhamento de processos de Interferon Peguilado de usuários domiciliados em Porto Alegre e municípios da região metropolitana (municípios da 1^a e 2^a Coordenadorias Regionais de Saúde - CRS):

Figura 1 – Fluxograma de encaminhamento de processos de Interferon Peguilado da 1ª e 2ª Coordenadorias Regionais de Saúde.



Os critérios de inclusão, conforme o Protocolo, compreendem:

1. ser portador do HCV com PCR positiva.
2. ser portador do genótipo 1 do VHC.
3. apresentar aminotransferases elevadas, no mínimo uma vez e meia o limite superior da normalidade.
4. biópsia hepática com fibrose septal (maior ou igual a F2, pela classificação METAVIR)⁷⁰.
5. ter entre 18 e 70 anos.
6. ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³ para cirróticos e de 90.000/mm³ para não-cirróticos e de neutrófilos acima de 1500/mm³.

São critérios de exclusão do Protocolo :

1. tratamento prévio com Interferon alfa associado a Ribavirina.
2. tratamento prévio com Interferon Peguilado.
3. tratamento prévio com Interferon em monoterapia, sem resposta virológica ou bioquímica.
4. consumo abusivo de álcool nos últimos 6 meses.
5. consumo regular de drogas ilícitas, exceção feita a pacientes em tratamento para dependência com boa adesão.
6. pacientes transplantados.
7. hepatopatia descompensada.
8. cardiopatia grave.
9. doença da tireóide descompensada.
10. neoplasias.

11. Diabetes Mellitus I de difícil controle ou descompensada.
12. convulsões não controladas.
13. imunodeficiências primárias.
14. homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo.
15. gravidez.
16. não concordância com os termos do Consentimento Informado.

Situações especiais:

1. doença psiquiátrica: devem ter sua condição estabilizada, em tratamento regular e, a juízo do médico assistente e/ou do consultor, com avaliação de especialista em psiquiatria liberando o paciente para tratamento.

2. doença cerebrovascular, coronária ou insuficiência cardíaca : devem ter sua condição estabilizada.

3. insuficiência renal crônica: a Ribavirina é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal terminal.

4. hemólise, hemoglobinopatias e supressão da medula óssea : nestas situações pode ser considerada a possibilidade de monoterapia com Peginterferon.

5. pacientes com hemofilia ou outra forma de coagulopatia podem realizar o tratamento sem a necessidade de biópsia hepática.

6. pacientes com cirrose compensada, diagnosticada clinicamente e/ou definida por exames laboratoriais, endoscopia digestiva alta com a presença de varizes esofágicas e/ou indícios ecográficos, podem realizar o tratamento sem a realização de biópsia hepática.

7. co-infecção com HIV: pacientes estáveis clinicamente (ausência de infecção oportunista ativa ou nos últimos seis meses) e laboratorialmente (contagem de linfócitos CD4 maior do que 200 células/mm³ e com carga viral menor que 5.000 cópias/mm³ ou CD4 superior a 500 células/mm³ independentemente da carga viral) poderão ser tratados conforme as mesmas normas deste protocolo.

O esquema de tratamento disponibilizado é o que segue: Interferon Peguilado alfa-2a 180 mcg ou Interferon Peguilado alfa-2b na dose 1,5 mcg/kg, administrados via subcutânea uma vez por semana, mais Ribavirina 1000 mg/dia para pacientes com menos de 75 Kg ou 1250 mg/dia para pacientes com 75Kg ou mais, por um período de 48 semanas. Os fármacos e respectivas apresentações disponíveis são :

- Ribavirina : cápsulas de 250 mg (diversas indústrias fornecedoras, diferentes nomes comerciais).
- Interferon Peguilado alfa-2a (nome comercial PEGASYS[®] , Indústria Roche) : frasco-ampola de 180 mcg em 1 mL.
- Interferon Peguilado alfa-2b (nome comercial PEGINTRON[®] , Indústria Schering-Plough) em três apresentações: PEGINTRON 80 possui 1 frasco-ampola contendo 118,4 mcg acompanhado de ampola com 0,7 mL de diluente (concentração após restituição de 80 mcg/0,5 mL), PEGINTRON 100 possui 1 frasco-ampola contendo 148 mcg acompanhado de ampola com 0,7 mL de diluente (concentração após restituição de 100mcg/0,5 mL) e PEGINTRON 120 possui 1 frasco-ampola de 177,6 mcg acompanhado de ampola com 0,7 mL de diluente

(concentração após restituição de 120 mcg/0,5 mL), segundo informações da bula do medicamento registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA .

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica C – da referida Portaria 863/2002 do Ministério da Saúde, sua logística prevê que, por razões de fármaco-economia, racionalização de dose e de aplicação, aqueles pacientes que realizarem tratamento com Interferon Peguilado devem ter suas doses semanais aplicadas em serviços especialmente identificados para tal fim pelas Secretarias Estaduais de Saúde. O racional desta iniciativa, em conformidade com a Política Nacional de Medicamentos, fundamenta-se na grande e crescente demanda de pedidos de tratamento de portadores de Hepatite C, aliado ao alto custo do medicamento Peginterferon e à necessidade de melhor acompanhamento dos usuários objetivando melhor adesão e resultados. Assim, as ampolas ficam em poder dos serviços mencionados e não dos pacientes, sendo que os mesmos são agrupados e agendados para a aplicação do mesmo. Dependendo da apresentação comercial disponível na SES e peso do paciente, o uso das ampolas do medicamento Interferon Peguilado alfa-2b poderá ser compartilhado, adotadas as medidas técnicas de segurança de manipulação e aplicação.

Para pacientes residentes em Porto Alegre e municípios da região metropolitana - 1ª e 2ª CRS da SES/RS - , a administração do Interferon Peguilado ocorre semanalmente sob supervisão farmacêutica e de enfermagem em um dos Centros de Aplicação de Materiais e Medicamentos Injetáveis (CAMMI) da SES/RS – Hospital Sanatório Partenon ou Hospital Nossa Senhora

da Conceição - , sendo que o médico assistente segue responsável pelo tratamento, manejo de eventuais efeitos adversos, bem como solicita exames exigidos pela SES/RS durante o tratamento.

Na vigência de efeitos adversos sérios ou em pacientes intolerantes ao tratamento, este poderá ser interrompido. A detecção ou caracterização dessas condições poderá partir do médico assistente ou da equipe profissional do CAMMI, cabendo a decisão de interrupção ao médico assistente ou ao paciente. Na eventualidade de divergências, o médico consultor em Hepatologia da SES/RS é acionado para, em contato com os envolvidos, encaminhar a tomada de decisão.

Da mesma forma, não havendo a assim denominada Resposta Viroológica Precoce (RVP) - quando após 12 semanas de tratamento a carga viral determinada pela PCR quantitativa do HCV não estiver indetectável ou não apresentar uma queda de no mínimo 100 vezes (2 logs) em relação aos níveis pré-tratamento - o tratamento é interrompido.

A figura 2 ilustra o fluxograma de atendimento aos pacientes nos CAMMIs.

Figura 2

fluxograma 2

Os critérios de resposta virológica utilizados serão os seguintes:

- *Resposta de final do tratamento (RFT)*: negatização do RNA do HCV (pesquisado por PCR qualitativa) imediatamente após a administração da última dose de Peginterferon.
- *Resposta virológica sustentada (RVS)*: manutenção da negatização do RNA do HCV (pesquisado por PCR qualitativa) 24 semanas após o término do tratamento.
- *Não-responder (NR)* : persistência do RNA do HCV ao final do tratamento ou ausência de queda de, no mínimo, 100 vezes (2 logs) da carga viral determinada pela PCR quantitativa do HCV 12 semanas após o início do tratamento.
- *Recidivante (REC)*: surgimento do RNA do HCV (pesquisado por PCR qualitativa) após o término do tratamento em paciente com resposta de final do tratamento.

► Aspectos éticos

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Grupo Hospitalar Conceição (anexo 2). Consta da documentação submetida ao CEP o termo de autorização da CPAF da SES/RS para a utilização das informações contidas nos processos/prontuários administrativos de solicitação

dos medicamentos em questão (anexo 3). Também, a justificativa para a não realização e obtenção de Termo de Consentimento Informado (anexo 4).

► **Análise estatística**

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

Tamanho de amostra

Fixando-se $\alpha=0,05$ e poder estatístico em 80%, foi estimado que com 300 pacientes (supondo grupos de tamanho equilibrado) seria possível testar diferenças de RVS com magnitude a partir de , por exemplo, 20% vs 40%.

4 . RESULTADOS

O número de pacientes da coorte constituiu-se de 354 indivíduos. Foram arrolados pacientes com tratamentos iniciados entre novembro de 2002 e fevereiro de 2005 e, conseqüentemente, concluídos 48 semanas após, até janeiro de 2006, com *follow-up* encerrado em 24 semanas, até julho de 2006. Destes, 264 (74,6%) foram tratados no CAMMI do Hospital Sanatório Partenon (HSP) e 90 (25,4%) no CAMMI do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Em relação à presença de co-infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), não foi registrado nenhum caso.

Já em relação à co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), esta fez-se presente em 31 (8,8%) casos desta coorte. Dadas as peculiaridades desta condição, restringiu-se este estudo à análise dos 323 pacientes mono infectados pelo HCV.

4.1 ► Dados sócio-demográficos

As características sócio-demográficas dos pacientes - gênero, idade, índice de massa corporal (IMC), cidade de origem, instituição de assistência médica - podem ser observadas na tabela 1.

Tabela 1. Dados sócio-demográficos dos pacientes da coorte (n=323)

GÊNERO (n,%)	
masculino	180 (55,7)
feminino	143 (44,3)
IDADE (anos)	
média ± DP	51,1 ± 10,1
amplitude	24 a 78
IMC (kg/m ²)	
média ± DP	26,8 ± 4,4
amplitude	18,9 a 55,6
CIDADE (n,%)	
Porto Alegre	242 (74,9)
Região Metropolitana	81 (25,1)
INSTITUIÇÃO (n,%)	
Pública	160 (49,5)
Privada	163 (50,5)

A categorização do fator idade em diferentes faixas etárias e do fator IMC segundo os conceitos de normalidade, sobrepeso e obesidade, pode ser observada na tabela 2.

Tabela 2. Fatores idade e IMC categorizados

IDADE (anos)	n° (%)
> 60	61 (18,9)
51 a 60	110 (34,1)
41 a 50	98 (30,3)
≤ 40	54 (16,7)
IMC (kg/m²)	n° (%)
≤ 25	100 (31,0)
25,1 a 30,0	167 (51,7)
> 30	56 (17,3)

4.2 ► Carga viral pré-tratamento

A carga viral pré-tratamento mediana foi de 645.000 UI/ml , com amplitude de 200 UI/ml a 25.000.000 UI/ml. A categorização da mesma em diversos níveis pode ser observada na tabela 3.

Tabela 3 . Carga Viral Pré-Tratamento

Carga Viral, UI/ml	n°	%
< 200.000	85	26,3
200.000 a 400.000	31	9,6
400.000 a 600.000	23	7,1
600.000 a 800.000	57	17,7
800.000 a 1.000.000	18	5,6
> 1.000.000	109	33,7
Total	323	100,0

Quando dicotomizada em baixa e alta carga viral, neste estudo definido o ponto de corte em 600.000 UI/ml, observa-se que pouco mais da metade da população estudada apresentava alta carga viral (tabela 4).

Tabela 4. Carga Viral Pré-Tratamento

Carga Viral, UI/mL	n°	%
<600.000	139	43,0
≥600.000	184	57,0
Total	323	100,0

4.3 ► Histopatologia Hepática

Em relação ao estágio de fibrose , em 9 dentre 323 pacientes não foi possível a caracterização dada a impossibilidade de realizar biópsia hepática : 7 por alguma forma de coagulopatia (hemofilia e doença de Von Willebrand) e 2 por uso de anticoagulante oral conseqüente à co-morbidades.

Outrossim, em 33 pacientes foi deferido o tratamento sem a realização de biópsia hepática uma vez que a presença de cirrose foi definida por outros meios propedêuticos, tendo a estes indivíduos sido atribuído o respectivo grau F4, conforme a classificação Metavir.

A freqüência dos diferentes graus de fibrose, conforme a classificação Metavir, pode ser observada na tabela 5.

Tabela 5 . Estágio de fibrose

Fibrose	n°	%
F1	5	1,6
F2	77	24,5
F3	137	43,6
F4	95	30,3
Total	314	100,0

Em 9 casos (9/323 = 2,8%) não se obteve o grau de fibrose

Observa-se o alto percentual – 73,9% – de pacientes com fibrose avançada (F3 e F4).

A atividade necro-inflamatória não foi possível caracterizar em 43 casos : nos 9 pacientes com impedimentos de coagulabilidade acima descritos, bem como nos 33 indivíduos com cirrose definida sem biópsia, além de um caso sem atividade definida no laudo histopatológico (tabela 6).

Tabela 6 . Atividade necro-inflamatória

Atividade	n°	%
A1	111	39,6
A2	145	51,8
A3	24	8,6
Total	280	100,0

Em 43 casos (43/323 =13,3%) não se obteve a atividade necro-inflamatória

4.4 ► Terapêutica

A terapêutica compreendeu a associação Ribavirina + Peginterferon alfa 2a ou Peginterferon alfa 2b. A disparidade na frequência de utilização das diferentes moléculas de Peginterferon deveu-se a questões relacionadas às normas que regem as compras por licitação nos órgãos públicos. Ressalte-se que quando a prescrição médica era definida para uma molécula específica, assim era dispensado; quando a prescrição médica não definia a molécula, era dispensado o produto obtido pelo menor custo na licitação (tabela 7).

	Associação	n°	%
Terapêutica	RBV + PegIFN 1	271	83,9
	RBV + PegIFN 2	52	16,1
	Total	323	100,0

Tabela 7.

Para evitar conclusões inapropriadas baseadas em amostra com poder estatístico reduzido, considerou-se mais adequado rotular as moléculas de Peginterferon em 1 e 2, sem identificá-las.

4.5 ► Respostas Viroológicas

Trezentos e vinte e três pacientes iniciaram tratamento. Em 33 (10,2%) o tratamento foi suspenso durante o seu transcorrer devido à ocorrência de eventos adversos, 12 (3,7%) antes da 12^a semana de tratamento e 21 (6,5%) entre a semana 12 e a semana 48. Dois pacientes deste subgrupo evoluíram ao óbito por descompensação da hepatopatia.

Outros 75 (23,2%) pacientes não obtiveram RVP na semana 12, conseqüentemente tendo o tratamento interrompido conforme o protocolo.

Assim, 236 (73,1%) pacientes prosseguiram além da semana 12 . Entre estes, 215 apresentaram RVP. Em 21 a resposta virológica da semana 12 não foi determinada, alguns porque não haviam realizado a medida da carga viral pré-tratamento e outros porque não a aferiram na 12^a semana.

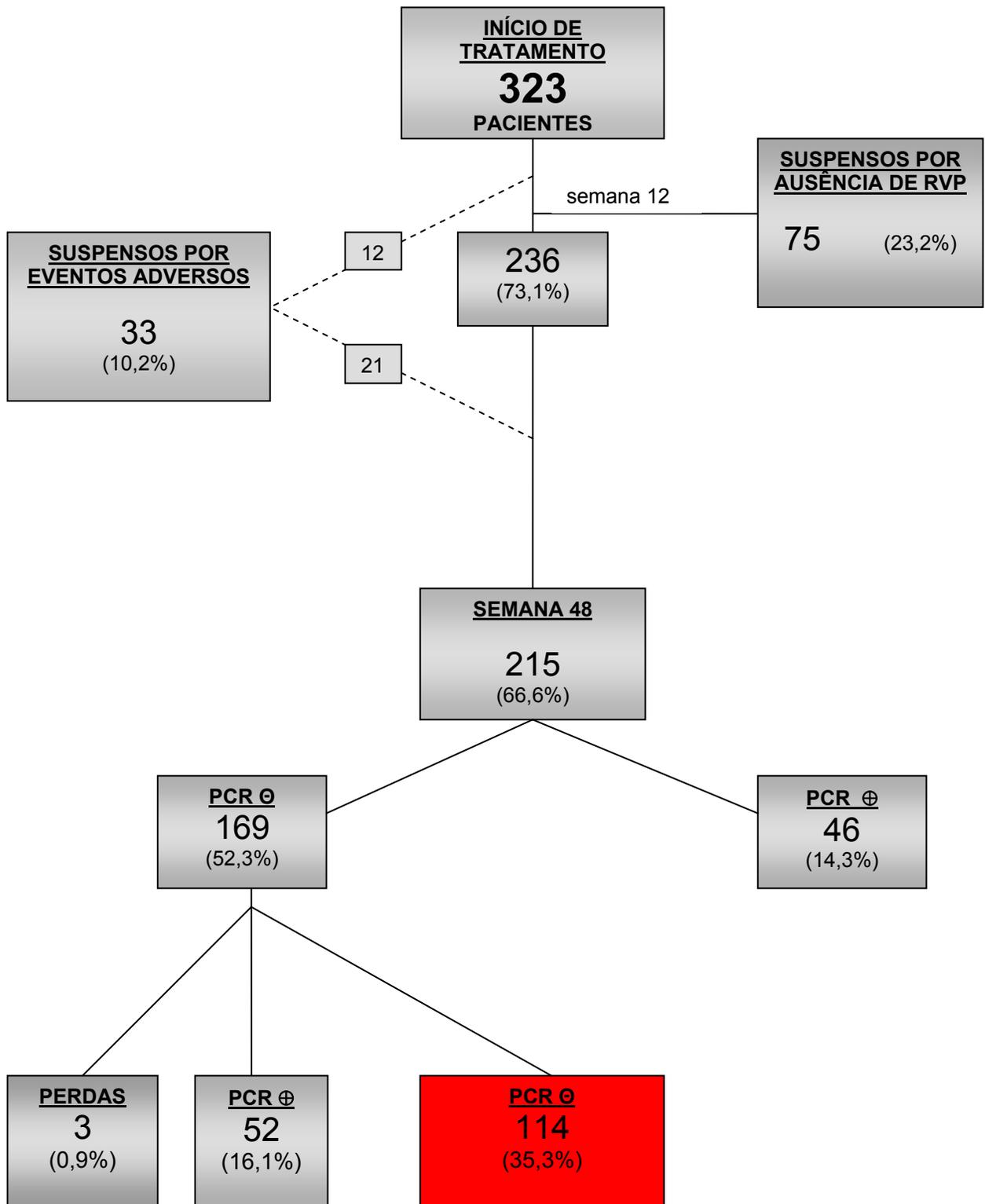
Desta feita, completaram as 48 semanas de tratamento exatos dois terços dos pacientes (215 ; 66,6%) , dos quais a maior parte com RFT (169 ; 52,3%) , mas um subgrupo (46 ; 14,2%) ainda virêmicos.

Na 24^a semana de *follow-up* , em três dos 169 pacientes que obtiveram RFT não foi possível obter contato, perdendo-se, assim, a informação da RVS de 0,9% da coorte . Dentre os demais, 52 apresentaram recidiva e 114 apresentaram PCR negativo.

Assim, na análise por intenção de tratamento, a RVS foi obtida em 114 (35,3%) pacientes.

A Figura 3 apresenta o número de pacientes nos diferentes momentos do tratamento / acompanhamento e respectivas Respostas Viroológicas.

Figura 3 – Fluxograma de acompanhamento da coorte



4.6 ► Análises bivariadas

4.6.1 – FATORES SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

A análise bivariada do conjunto dos fatores sócio-demográficos em relação à RVS pode ser observada na tabela 8.

Tabela 8 – Análise bivariada dos dados sócio-demográficos *versus* RVS

Fator	n	RVS		OR	IC95%	P
		nº	%			
Gênero						
masculino	180	61	33,9	-	-	-
feminino	143	53	37,1	1,1	0,7 a 1,8	0,56
Idade (anos)						
> 40	269	85	31,6	-	-	-
≤ 40	54	29	53,7	2,5	1,4 a 4,5	<0,01
Idade (anos)						
> 60	61	18	29,5	-	-	-
51 a 60	110	32	29,1	1,0	0,5 a 1,9	0,95
41 a 50	98	35	35,7	1,3	0,7 a 2,6	0,42
≤ 40	54	29	53,7	2,8	1,3 a 6,0	<0,01
IMC (kg/m ²)						
até 25	100	30	30,0	-	-	-
25,1 a 30,0	167	65	38,9	1,5	0,9 a 2,5	0,14
>30,0	56	19	33,9	1,2	0,6 a 2,4	0,61
Instituição						
Pública	160	53	33,1	-	-	-
Privada	163	61	37,4	1,2	0,8 a 1,9	0,42

OR = odds ratio (razão de chances)

Os fatores sexo e IMC não tiveram influência no desfecho RVS. Da mesma forma, o tipo de assistência médica, se no sistema público ou em clínica privada.

Por sua vez, uma idade de até 40 anos mostrou-se estatisticamente significativa para obtenção de RVS ($P < 0,01$). Quando procurou-se categorizar por décadas as faixas etárias acima deste limite de idade, não observamos diferenças nas taxas de resposta sustentada.

4.6.2 – FATOR TERAPÊUTICO

Em relação à terapêutica, resguardadas as limitações de análise estatística entre dois tipos de medicamento usados em frequências muito díspares, não foi observada diferença significativa na RVS se usada uma ou outra molécula de Peginterferon (tabela 9)

Tabela 9 – Relação dos esquemas terapêuticos *versus* RVS

Terapêutica	n	RVS		OD	IC95%	P
		n ^o	%			
RBV + PegIFN 1	271	92	33,9	-	-	-
RBV + PegIFN 2	52	22	42,3	1,4	0,8 a 2,6	0,25

4.6.3 – VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS

A atividade necro-inflamatória não demonstrou influenciar o desfecho principal.

Já em relação aos graus de fibrose, a presença de F3 e F4, mesmo quando analisados isoladamente (F3 ou F4) ou agrupando-os (F3 + F4), determinou redução estatisticamente significativa na chance de obter RVS, quando comparados ao grupo de menor fibrose (F1 + F2)

Este resultado pode ser observado na tabela 11.

Tabela 11 – Associação entre Variáveis Histopatológicas e RVS

Fator	n	RVS		OR	IC95%	P
		nº	%			
Atividade						
A1	111	43	38,7	-	-	-
A2	145	52	35,9	0,9	0,5 a 1,5	0,64
A3	24	9	37,5	1,0	0,4 a 2,4	0,91
Fibrose						
F1	5	3	60,0	-	-	-
F2	77	40	51,9	0,7	0,1 a 4,6	0,73
F3	137	49	35,8	0,4	0,1 a 2,3	0,29
F4	95	18	18,9	0,2	<0,1 a 1,0	0,05
Fibrose						
F1 + F2	82	43	52,4	-	-	-
F3	137	49	35,8	0,5	0,3 a 0,9	0,02
F4	95	18	18,9	0,2	0,1 a 0,4	<0,01
Fibrose						
F1 + F2	82	43	52,4	-	-	-
F3 + F4	232	67	28,9	0,4	0,2 a 0,6	<0,01

4.6.4 – VARIÁVEL CARGA VIRAL PRÉ-TRATAMENTO

A tabela 12 apresenta a influência da carga viral pré-tratamento. A análise de diferentes faixas de carga viral falhou em demonstrar que níveis mais elevados tivessem papel desfavorável na chance de RVS, na população em estudo. No entanto, quando categorizado apenas em alta e baixa carga viral, aqui definido em níveis acima ou abaixo de 600.000 UI/mL, a análise bivariada demonstrou tendência dos pacientes com baixa viremia em alcançar resposta sustentada.

Tabela 12 – Carga Viral Pré-Tratamento *versus* RVS

Fator	n	RVS		OR	IC95%	P
		nº	%			
CVpT, kUI/mL						
<200	85	34	40,0	-	-	-
200 a 400	31	14	45,2	1,2	0,5 a 2,8	0,62
400 a 600	23	9	39,1	1,0	0,4 a 2,5	0,94
600 a 800	57	15	26,3	0,5	0,3 a 1,1	0,09
800 a 1000	18	4	22,2	0,4	0,1 a 1,4	0,16
> 1000	109	38	34,9	0,8	0,4 a 1,4	0,46
CVpT, kUI/mL						
<600	139	57	41,0	1,5	1,0 a 2,5	0,06
≥600	184	57	31,0	-	-	-

CVpT = carga viral pré-tratamento

4.6.5 – TIPO DE RESPOSTA VIROLÓGICA DA SEMANA 12

Dentre os 114 pacientes que atingiram RVS, não foi obtido o exame para pesquisa do HCV-RNA da 12^a semana de tratamento em 9 : seis apresentaram PCR não-reagente na semana 24, 48 e 72 e três só realizaram PCR

na semana 48 e 72, com resultado também não-reagente. Portanto, estes 9 pacientes, dentre os 114 com resposta sustentada, não puderam ter analisado seu padrão de resposta virológica de semana 12, limitando-se a análise bivariada do tipo de RVP *versus* RVS a 105 pacientes (tabela 13).

Tabela 13 . Associação entre o tipo de RVP *versus* RVS

PCR na semana 12	n	RVS		OD	IC95%	P
		n ^o	%			
indetectável	180	99	55,0	5,0	2,5 a 10,0-	<0,01
redução de 2 logs	35	6	17,1	-	-	-
Total	215	105	48,8			

Em 9 pacientes com RVS (9/114=7,9%) não foi aferida a RVP

Dentre os 215 pacientes que apresentaram RVP, aproximadamente a metade (105; 48,8%) atingiu a RVS. Em relação ao tipo de RVP obtida, 180 (83,7%) apresentavam HCV-RNA indetectável e 35 (16,3%) redução superior a 2 logs mas ainda com replicação viral detectável. Dentre aqueles com viremia indetectável, 55% (99/180) atingiram RVS em comparação com apenas 17,1% (6/35) daqueles que apresentaram-se com redução de 2 logs ($p < 0,01$). Assim, o comportamento do subtipo de RVP apresentada pelos pacientes na semana 12 demonstrou ser fortemente preditivo da obtenção da RVS

4.7 ► Análise de Regressão Logística

Submeteu-se à análise de regressão logística os fatores pré-tratamento tradicionalmente apontados como possíveis preditores de RVS - sexo, idade, IMC, grau de fibrose e carga viral - além do fator assistência médica privada. Permaneceram como elementos sem significância estatística o sexo feminino, IMC e o tipo de assistência médica. Mantiveram-se nitidamente preditivos de melhor resposta os fatores relacionados à menor idade e fibrose avançada. De maneira notória, aparece o papel da carga viral abaixo do nível de 600.000 UI/ml também como um fator isolado na maior chance de RVS (tabela 14).

Tabela 14 – Análise de Regressão Logística de variáveis preditoras de RVS

Fator	n	RVS		OR	IC95%	P
		nº	%			
sexo feminino	143	53	37,1	1,3	0,8 a 2,1	0,33
idade até 40 (anos)	54	29	53,7	2,1	1,1 a 4,2	0,03
IMC (kg/m ²)						
até 25	100	30	30,0	-	-	-
25,1 a 30,0	167	65	38,9	1,6	0,9 a 2,9	0,09
>30,0	56	19	33,9	1,1	0,5 a 2,4	0,77
instuição privada	163	61	37,4	1,0	0,6 a 1,7	0,97
Fibrose						
F1 + F2	82	43	52,4	-	-	-
F3	137	49	35,8	0,5	0,3 a 0,9	0,02
F4	95	18	18,9	0,2	0,1 a 0,4	<0,01
carga viral <600.000	184	57	31,0	1,7	1,0 a 2,9	0,03

5 . DISCUSSÃO

O tratamento dos pacientes desta coorte teve início em novembro de 2002, imediatamente a seguir da publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica C, editado pela Portaria 863 de 04 de novembro 2002 do Ministério da Saúde do Brasil⁶⁹ . A grande e crescente demanda de solicitações de Interferon Peguilado para o tratamento de portadores de Hepatite C, aliado ao alto custo do medicamento, motivou a Secretaria Estadual da Saúde do RS a criar centros de aplicação deste medicamento e acompanhamento dos pacientes, conforme preconizado pela referida Portaria. Pela importância da densidade populacional e do volume de solicitações, foi buscado primeiramente atingir os pacientes residentes em Porto Alegre e municípios da região metropolitana.

O primeiro centro foi implementado em 2003 , no Hospital Sanatório Partenon, com uma capacidade progressiva de atendimento, atualmente de 50 pacientes/dia, e o segundo centro inaugurado no ano de 2004, no Hospital Nossa Senhora da Conceição, atendendo atualmente 18 pacientes/dia. Assim, alguns pacientes iniciaram seus tratamentos fora dos centros de aplicação, sendo encaminhados a estes posteriormente, de tal forma que todos os tratamentos foram concluídos no âmbito dos CAMMIs. Desta feita, a maior parte dos pacientes

desta coorte (264 ; 74,6%) teve seu tratamento e acompanhamento realizados no CAMMI do Hospital Sanatório Partenon.

Em relação à co-infecção pelo HIV, esta fez-se presente em 31(8,8%) casos. Dadas as peculiaridades desta condição, como a progressão acelerada da hepatopatia^{31,71,72,73,74,75,76,77,78,79} e a carga viral mais elevada do HCV^{8,80,81}, mas em especial e notoriamente, à pior RVS à terapêutica com Peginterferon e Ribavirina^{82,83,84,85,86,87,88,89} em relação aos mono infectados, restringiu-se este estudo à análise dos 323 pacientes mono infectados pelo HCV. Outrossim, o pequeno número de pacientes co infectados em relação aos mono infectados não permitiria uma análise comparativa com poder estatístico.

O quantitativo de pacientes deste estudo, 323, embora tenha superado o número estimado para tamanho de amostra, por certo não tem a grandiosidade dos grandes ensaios clínicos multicêntricos internacionais. Manns et al.⁵⁰ arrolaram um total de 1530 pacientes em 62 centros distribuídos pela Europa e Américas, tendo 511 recebido Peginterferon alfa-2b na mesma dose e Ribavirina em dose algo menor (800 mg/d) do que os pacientes da nossa coorte, 68% (n=348) dos quais portadores do genótipo viral 1. Por sua vez, Fried et al.⁵¹ incluíram 1121 pacientes de 81 centros de três continentes, tendo 453 recebido Peginterferon alfa-2a e Ribavirina em doses idênticas aquelas usadas nos CAMMIs, 66% (n=298) dos quais portadores do genótipo 1. Mas foi o estudo de Hadziyannis et al.⁵³, buscando avaliar a eficácia e segurança da associação Peginterferon alfa-2a e Ribavirina em relação a duas diferentes opções de duração de tratamento (24 ou 48 semanas) e duas opções de dose de Ribavirina (800 mg ou 1000-1200 mg), que analisou 1311 tratamentos, a maior parte (740) em portadores do genótipo 1.

No entanto, a literatura é escassa no que diz respeito a trabalhos independentes desenvolvidos fora do contexto dos ensaios clínicos e, por consequência, destituídos do viés de seleção que os caracteriza. Nos ensaios descritos na literatura os critérios de inclusão e exclusão costumam ser rígidos, fazendo com que os indivíduos estudados constituam uma população altamente selecionada onde muitos pacientes portadores de comorbidades e/ou anormalidades laboratoriais sejam excluídos. Além disto, ao paciente é proporcionada uma abordagem diferenciada. Desta feita, não refletem uma realidade assistencial.

Com o objetivo de confrontar a validade externa de grandes ensaios clínicos, isto é, determinar a aplicabilidade dos resultados dos ensaios na população em geral, trabalho desenvolvido em 31 unidades de hepatologia e gastroenterologia de hospitais gerais da França, de autoria de Pariente et al.⁶², mostrou-se extremamente interessante. Duzentos e sessenta e dois pacientes com Hepatite Crônica C do ambulatório rotineiro destas unidades foram tratados com Interferon alfa-2a ou alfa-2b associado à Ribavirina, sendo esta população e os resultados analisados comparativamente com aqueles observados no ensaio clínico europeu-canadense de Poynard et al.⁴⁶. Observaram que as características dos pacientes eram comparáveis no que diz respeito ao gênero, modo de contaminação e genótipos, mas significativamente diferentes em relação à idade mais avançada (47 x 41 anos ; $p < 0,001$), menor peso (66 x 75 kg ; $p < 0,001$), grau de fibrose mais pronunciado (2,23 x 1,29 METAVIR ; $p < 0,001$) e maior número de casos de cirrose (17 x 5 % ; $p < 0,001$). De maneira meticulosamente notável, registraram a presença de comorbidades e citopenias que seriam fatores de exclusão no ensaio de Poynard et al.⁴⁶ em, respectivamente, 93 (36%) e 27 (10%)

dos seus pacientes. Ou seja, quase a metade dos pacientes tratados “na vida real” não teriam sido incluídos no ensaio clínico sob comparação.

Em relação ao perfil demográfico dos pacientes por nós acompanhados, observamos que a proporção de indivíduos do sexo masculino - 56% - era menor do que a registrada nos grandes ensaios internacionais (66 a 72%)^{50,51,53}. Todavia, trata-se de uma população com idade média quase uma década mais elevada (51 x 43 anos^{50,51,53}), com 83,3% (n=269) dos pacientes tendo mais de 40 anos de idade. Em relação ao peso, sua média era pouco menor do que aquela observada nos grandes estudos (75 x 77⁵³ a 82⁵¹ kg), no entanto com IMC médio de sobrepeso (26,8 kg/m²).

Já em relação ao grau de fibrose, constata-se que é uma coorte de pacientes seguramente com doença mais avançada do que aquela incluída nos ensaios. Fibrose avançada (F3 e F4) fez-se presente em 74% (n=232) dos casos, havendo cirrose em 30% (n=95). Este grau de severidade foi, respectivamente, de 28-30% e 5-7% no estudo de Manns et al.⁵⁰, 12-15% no estudo de Fried et al.⁵¹ e 16-18% e 5-8% no estudo de Hadziyannis et al.⁵³. Reproduz, guardadas as devidas proporções, a diferença de severidade dos pacientes do estudo “na vida real” de Pariente et al.⁶² comparada a dos pacientes do ensaio clínico de Poynard et al.⁴⁶. Outrossim, dois estudos nacionais^{65,66} que avaliaram portadores de hepatite crônica C tratados com Interferon alfa e Ribavirina através das respectivas Secretarias Estaduais de Saúde, ou seja, também fora do cenário de ensaios clínicos, entre as características das populações analisadas observaram elevada frequência de fibrose avançada (F3 e F4) , em 45%⁶⁵ e 42%⁶⁶ dos pacientes.

Em nosso estudo, a mediana da carga viral pré-tratamento foi de 645.000 UI/ml, com 57% dos pacientes apresentando níveis iguais ou acima de 600.000 UI/ml e 39% com níveis superiores a 800.000 UI/ml. Os grandes ensaios clínicos com Ribavirina e Interferon, seja convencional^{45,46} ou peguilado^{50,51,53}, observaram alta carga viral pré-tratamento em 58-73% e 61-70%, respectivamente, dos pacientes arrolados. À época, a quantificação viral era realizada em número de cópias/ml.

O ponto de corte para definir alta e baixa carga viral pré-tratamento fôra definido como a quantidade de HCV-RNA que melhor discriminaria aqueles que obteriam ou não RVS nos grandes estudos de Poynard et al.⁴⁶ e McHutchison et al.⁴⁵; a partir dos dados obtidos, este limiar foi estabelecido em 2.000.000 cópias/ml e assim recomendado por ocasião da Conferência de Consenso Internacional de Hepatite C em 1999⁹⁰. Todavia, os diferentes testes usados na quantificação viral não traduziam a mesma quantidade de HCV-RNA em uma dada amostra. Procurando corrigir este problema e a fim de permitir uma padronização para a quantificação viral, estudo subsequente estabeleceu o padrão internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a quantificação do HCV-RNA em UI/ml⁹¹. Assim, uma nova definição de alta carga viral foi sugerida como sendo a de níveis acima de 800.000 UI/ml (5,9 logs/ml)⁹². No entanto, ressaltam que diferenças ou variações na carga viral de menos de 0,5 log (ou seja, menos que 3 vezes) podem se dever à variabilidade intrínseca dos testes^{92,93}.

Todavia, a conversão de acordo com o padrão sugerido pela OMS é presentemente inadequada, segundo estudo recente de Zeuzem et al.⁶¹. Conforme o PCR quantitativo *real-time* desenvolvido pelo Instituto de Pesquisa

Schering Plough e com outros testes, o limiar entre baixa ou alta viremia pré-tratamento é de 600.000 UI/ml ou 800.000 UI/ml, respectivamente. Além disso, a flutuabilidade natural do HCV-RNA, bem como a variabilidade intrateste dos testes quantitativos, não deve ser desprezada.

Na nossa amostra, 25% dos indivíduos residiam em municípios da região metropolitana e 49 % provinham de ambulatórios de instituições públicas. O registro deste tipo de dado teve sua motivação no entendimento de que o acesso ao médico assistente poderia não ter a presteza necessária ao adequado manejo dos efeitos adversos da medicação e, por conseqüência, na desejável adesão, entre aqueles assistidos na rede pública. Estudo avaliando a influência da adesão no desfecho resposta sustentada demonstrou que, nos pacientes portadores do genótipo 1 com boa adesão, assim caracterizados aqueles que conseguiam receber mais de 80% das doses plenas por mais de 80% do tempo planejado de tratamento, obtinha-se maiores taxas de resposta sustentada em relação aqueles com menor adesão⁹⁴.

Em nosso estudo não contabilizamos o número ou o grau de redução na posologia das drogas. Não obstante, quando comparou-se as taxas de RVS entre os pacientes atendidos em consultório privado e ambulatório público, não observamos diferença estatisticamente significativa (37 x 34 %) em análise bivariada ou multivariada. A possibilidade que a assistência farmacêutica e de enfermagem bem como a comunicação facilitada com os médicos responsáveis, que bem caracteriza o atendimento nos centros de aplicação, venha proporcionar

maior adesão, constitui-se em aspecto que necessitaria ser mais minuciosamente explorado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Hepatitis C - global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75: 17-28.
2. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. *GED*. 1999;18(supl 1):S3-8.
3. Almeida, PRL; Mattos, AA; Peixoto, MF; Both, CT. Estudo clínico, laboratorial e histológico em doadores de sangue anti-HCV positivos. *GED* 1999;18:85-90.
4. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26:62S-5S.
5. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynsky K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med*. 1992;327:1899-905.
6. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria 1376, de 19/11/1993. *Diário Oficial da União* de 02 de dezembro de 1993. 1993;18:405-15.
7. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, et al. Risk factors of acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA*. 1990;264:2231-5.
8. Keiserman DR, Both CT, Mattos AA, Remião J, Alexandre COP, Sherman KE. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in patients with hepatitis C and human immunodeficiency virus co-infection. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:878-83.

9. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2002;34:831-7.
10. Soriano V, Kirk O, Antunes F, Ludgren J. The influence of hepatitis C on the prognosis of HIV: the EuroSIDA Study [abstract]. In: XIIIth International AIDS Conference. Durban, 2000.
11. Tovo CV, Mattos AA, Souza AR, Rigo JFO, Almeida PRL, Santos BR, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection in patients infected with the hepatitis C virus (HCV). *Liver Intern (in press)*.
12. Liang TJ, Rehermann B, Seef LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2000;132:296-305.
13. Seef LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology.* 1997;26:21S-8S.
14. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology.* 1991;14:969-74. 57.
15. Hopf U, Moller B, Kuther D, Stemerowicz R, Lobeck H, Ludtke-Handjery A, et al. Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus. *J Hepatol.* 1990;10:69-76.
16. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med.* 1993;229:220-5.
17. Mattson L, Sonnenborg A, Weiland O. Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13 year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver.* 1993;13:274-8.

18. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long term follow-up of non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *J Hepatol.* 1992;16:273-81.
19. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C single-source out-break in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology.* 2000;32:91-6.
20. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral and environmental factors. *JAMA.* 2000;284:450-6.
21. Takahashi M, Yamada G, Miyanoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:240-3.
22. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 1995;332:1463-6.
23. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996;23:1334-40.
24. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Mousalli J, Olivi M, Vidaud M, et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. A dynamic view. *Gastroenterology.* 1999;116:378-86.
25. Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A, Bowden S, Brown T, Crofts N. Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. *Hepatology.* 2000;32:582-7.
26. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med.* 1999;340:1228-33.

27. Seef LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, et al. The National Heart, Lung and Blood Institute Study Group. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*. 1992;327:1906-11.
28. Wright E, Seeff L, Hollinger F, Alter H, Buskell-Bales Z, Cain C, et al. Updated long-term morbidity of transfusion-associated hepatitis non-A, non-B and C [abstract]. *Hepatology*. 1998;28:A272.
29. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349:825-32.
30. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Overbeck JV, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infections. *Hepatology*. 2001;34:809-16.
31. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. The MULTIVIRC Group. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatology*. 1999;30:1054-8.
32. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C. Its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000;31:1014-8.
33. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;34:730-9.
34. Pagliaro L, Peri V, Linea C, Camma C, Giunta M, Magrin S. Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol*. 1999;31:28-44.
35. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Fengxiang G, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C infection in the United States, 1988 through 1994. *N Eng J Med* 1999; 341: 556-62.

36. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 1996; 334: 1691-96.
37. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Saitoh S, Koida I, Arase Y, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 47-53.
38. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2001; 345: 41-51.
39. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology* 1997; 26: 83S-88S.
40. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
41. Lin R, Roach E, Zimmermann M, Strasser S, Farrell GC. Interferon alfa-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates: results of the first multicenter Australian trial. *J Hepatol* 1995; 23: 487-96.
42. Poynard T, Bedossa P, Chevalier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1457-62.
43. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-89.

44. Tiné F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hepatol* 1991; 13: 192-99.
45. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
46. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Goodman Z et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
47. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998; 282:103-107.
48. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Hepatology* 2000; 32:647-653.
49. Algranati N, Sy S, Modi M. A branched Methoxy 40 Kda Polyethylene Glycol (PEG) Moiety Optimizes the Pharmacokinetics of peginterferon alfa-2a and May explain its Enhanced Efficacy in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30:190A.
50. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus

- ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-965.
51. Fried MW, Shiffman MC, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FC et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J. Med* 2002; 13:975-982.
52. Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lau MY, Chao YC, Hwang SJ et al. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis c in Taiwan. *J Viral Hepat* 2005;12:283-291.
53. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon- α 2a and Ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
54. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52.
55. Gallegos-Orozco JF, Loeza-del Castillo A, Fuentes AP, Garcia-Sandoval M, Soto L, Rodriguez R et al. Early hepatitis C virus changes and sustained response in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon α -2b and ribavirin. *Liver International* 2005; 25: 91-95.
56. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Davidian M, Wiley TE, Mika BP et al. Differences in viral dynamics between genotypes 1 and 2 of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2000;182:28-35.

57. Zeuzem S, Lee JH, Franke A, Ruster B, Prummer O, Herrmann G et al. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998;27:1149-1156.
58. Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH, Fricke J, Neumann AU, Modi M et al. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha 2a. *Gastroenterology* 2001;120:1438-1447.
59. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609-2617.
60. Von Wagner M, Hubner M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heitges T et al. Peginterferon alpha-2a (40kd) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522-527.
61. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J 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. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
62. Pariente A, Djilloul A, Cadranet JF. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha and ribavirin: results in "real life". *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 2003; 27:590-595.
63. Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung M, Hayes JA, Chalmers TC. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal. *JAMA* 1994;272:108-113.
64. Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: Uneasy bedfellows. *BMJ* 2003;326:1202-1205.

65. Alves AV, Azevedo APC, Perin C, Ramos GZ, Brandão ABM, Mattos AA et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon alfa e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol* 2003;40:227-232.
66. Acras RN, Pedroso MLA, Caum LC, Pisani JC, Amarante HMBS, Carmes ER. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. *Arq Gastroenterol* 2004;41:3-9.
67. Shepherd J, Waugh N, Hewitson P. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4:1-67.
68. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001;323:1151-1155.
69. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria 863 de 04/11/2002. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – hepatite viral crônica C. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
70. Bedossa P, Poynard T. METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatolog activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24:289-93.
71. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000;30:S77-84.

72. Bruno R, Sacchi R, Puoti M, Soriano V, Filice G. HCV chronic hepatitis in patients with HIV: clinical management issues. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1598-606.
73. Garcia-Samaniego J, Soriano V, Castilha J, Bravo R, Moreno A, Carbo J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1130-4.
74. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2001;17(16):146-71.
75. Spengler U, Rockstroh JK. Hepatitis C in the patient with human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol.* 1998;29:1023-30.
76. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzadis A, Cacoub P, Katlama C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS.* 2002;16:813-28.
77. Lessens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis.* 1999;179:1254-8.
78. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *J Infect Dis.* 2001;183:134-7.
79. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:179-83.

80. Garcia-Samaniego J, Bravo R, Castilla J, Gomez-Cano M, Laguna F, Munoz F, et al. Lack of benefit of protease inhibitors on HCV viremia in HIV-infected patients. *J Hepatol.* 1998;28:526-7.
81. Sherman KE, O'Brien J, Gutierrez AG, Harrison S, Urdea M, Neuwald P, et al. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. *J Clin Microbiol.* 1993;31:2679-82.
82. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV co-infected persons. *N Engl J Med.* 2004;351:451-9.
83. Pérez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated IFN-a2b plus RBV as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 2003;17:1023-8.
84. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss S, Cacoub P, Cargnel A, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS.* 2004;18:1-12.
85. Torriani F, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients (APRICOT). *N Engl J Med.* 2004;351:438-50.
86. Carrat
87. Laguno
88. Cargnel
89. Crespo
90. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 1999;30:956-61.
91. (Vox Sang 1999- ref. 18 da Hepatology 2000, Saldanha e col

92. (Pawlotski, Hepatology 2000).

93. Pavlot 2002

94. Mc Hutch Gastroenterol 2002

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)