

Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C

Novas perspectivas

CARLOS EDUARDO BRANDÃO MELLO

Professor associado de Medicina. Disciplina de Clínica Médica — Gastroenterologia — da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro — Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Doutor em Gastroenterologia pela Escola Paulista de Medicina. Livre-docente em Clínica Médica pela UNIRIO. Professor adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Resumo

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é importante causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular, sendo razão para a indicação de transplante hepático no mundo industrializado (Sherlock, 1995). Várias estratégias de tratamento da hepatite C foram empregadas ao longo dos últimos anos. O interferon peguilado em monoterapia ou combinado à ribavirina tornou-se tratamento padrão. Em 2011, foram introduzidos os inibidores de protease. Em dezembro de 2013, uma nova geração de drogas tem conferido resultados auspiciosos à terapia.

Summary

The hepatitis C virus infection (HCV) is an important cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which leads indication for liver transplantation in the industrialized world (Sherlock, 1995). Many treatment strategies for hepatitis C were used for the latest years. Pegylated interferon monotherapy or combined to the ribavirin became a standard treatment. In 2011, protease inhibitors were introduced. In December 2013, a new generation drugs have been presented auspicious results to the therapy.

Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é importante causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular, sendo a principal causa de indicação de transplante hepático no mundo industrializado (48) (Fig. 1).

Hepatite C — Uma epidemia silenciosa

Cerca de 3 milhões de brasileiros infectados

- 1/3 das causas de cirrose
- 1/4 das causas de carcinoma hepatocelular (CHC)

Taxa anual de mortalidade

- 15%-30% em cirrose descompensada
- 80%-90% em CHC

Figura 1: Hepatite C — uma epidemia silenciosa.

A hepatite provocada pelo HCV é transmitida predominantemente por via parenteral, através de transfusões de sangue e seus derivados, pelo uso de drogas ilícitas injetáveis e mais raramente por via sexual. Estima-se que mais de 170 milhões de indivíduos estejam cronicamente infectados pelo HCV em todo o mundo (48).

A hepatite C é entidade nosológica de elevada tendência à cronificação (mais de 80% dos casos), podendo evoluir em 20%-25% dos casos para cirrose hepática ao final de 20 a 25 anos e, destes, 1%-4% ao ano podem desenvolver carcinoma hepatocelular. A profilaxia da hepatite C depende da melhoria da qualidade do sangue transfundido e do controle do uso de drogas ilícitas injetáveis, porém inexistente até o momento qualquer técnica de imunização ativa (48).

Unitermos: Hepatite C, vírus, tratamento atual.

Keywords: Hepatitis C, virus, current treatment.

Em nosso meio, a prevalência da infecção pelo HCV em doadores de sangue é de 1,2%-1,5%, sendo mais elevada em renais crônicos (20%-50%) e em hemofílicos (87%) (4, 37, 51).

Várias estratégias foram empregadas no tratamento da hepatite crônica pelo HCV ao longo dos últimos 22 anos. O tratamento com interferon- α (IFN- α) convencional, na dose de 3 milhões de UI, três vezes por semana, na década de 80, por período variável de seis a 12 meses, parecia ser uma das poucas opções terapêuticas, induzindo remissão sustentada em 10% a 15% dos pacientes (13).

A associação com a ribavirina, análoga da guanosina, revelou-se promissora no tratamento da hepatite C, demonstrando superioridade à monoterapia com IFN- α , com taxas de resposta virológica sustentada (RVS) de 35% a 40% (32, 41).

Com o advento do interferon peguilado (Peg-IFN), e sua administração em monoterapia ou combinado à ribavirina, este se tornou o tratamento padrão para o controle da hepatite crônica C, conferindo taxas de RVS que variam de 30% a 56%, respectivamente (18, 30, 53, 55).

A partir de 2011, com o início da nova era de tratamento da hepatite C, com a introdução dos inibidores de protease da região NS3/4, percebeu-se substancial incremento nas taxas de RVS nos pacientes mono infectados pelo HCV, virgens de tratamento (65% a 70%) e naqueles previamente tratados (30% a 55%) (24, 33, 38, 57).

Mais recentemente, em dezembro de 2013, foi registrada nos EUA e na Europa a segunda geração de novas drogas, com a aprovação do simeprevir e do sofosbuvir, conferindo resultados que já demonstraram nítida superioridade da RVS (> 90%), quando comparados com a terapia padrão combinada de Peg-IFN, ribavirina e telaprevir e/ou boceprevir (19, 31).

Vírus da hepatite C (HCV)

O vírus da hepatite C (HCV) é o principal responsável por mais de 90% dos casos de hepatite pós-transfusional não A não B (NANB) e por 50%-60% dos casos de hepatite NANB esporádica ou comunitária (11).

O HCV é encontrado no sangue, sêmen, saliva e tecidos, sendo predominantemente transmitido por exposição ao sangue e seus derivados, por inoculação percutânea aparente e inaparente, como nas transfusões de sangue, nos viciados em drogas ilícitas injetáveis e nos profissionais de saúde, respectivamente, e, mais raramente, por contato sexual, domiciliar e perinatal. Parcela considerável dos indivíduos infectados pelo HCV (mais de 50%) não possui qualquer fator de risco de aquisição da infecção (47, 48).

Admite-se que, no momento, mais de 170 milhões de indivíduos em todo o mundo estejam infectados pelo HCV. Embora a hepatite aguda C seja em sua maioria assintomática, e as formas fulminantes extremamente raras, admite-se que o HCV cronifique em mais de 80% dos casos e possa evoluir, em 20% destes, para cirrose ao final de 20 anos (47, 48) (Fig. 2).

O HCV teve sua estrutura genômica bem caracterizada por Choo *et al.* (11), sendo composto por uma molécula linear de RNA, de hélice simples, positiva, contendo aproximadamente 10 mil nucleotídeos, com organização genética muito semelhante à dos flavivírus. Sua sequência genômica é constituída por uma única região aberta de leitura (ORF), longa, capaz de codificar uma poliproteína viral específica de 3.011 aminoácidos. Essa região é precedida por uma região 5' não codificante (5'NCR) de 342 nucleotídeos, altamente conservada.

Seguindo-se ao isolamento do clone original, várias cepas de HCV foram clonadas, analisadas e sequenciadas em diferentes regiões do mundo. A análise comparativa das sequências de nucleotídeos de algumas das cepas descobertas permitiu a identificação de pelo menos seis genótipos diferentes e vários subtipos do HCV (50).

Tratamento da hepatite C

O objetivo principal do tratamento da hepatite C crônica é a obtenção de resposta virológica sustentada (RVS), definida como a indetectabilidade do HCV-RNA (< 50UI/ml), por técnica molecular de ensaio sensível, seis meses após o término do tratamento.

O tratamento da hepatite C com o IFN- α convencional foi inicialmente descrito por

Pontos-chave:

- > O vírus da hepatite C (HCV) é o principal responsável por mais de 90% dos casos de hepatite pós-transfusional não A não B (NANB);
- > E por 50%-60% dos casos de hepatite NANB esporádica ou comunitária;
- > Parcela considerável dos indivíduos infectados pelo HCV (mais de 50%) não possui qualquer fator de risco de aquisição da infecção.

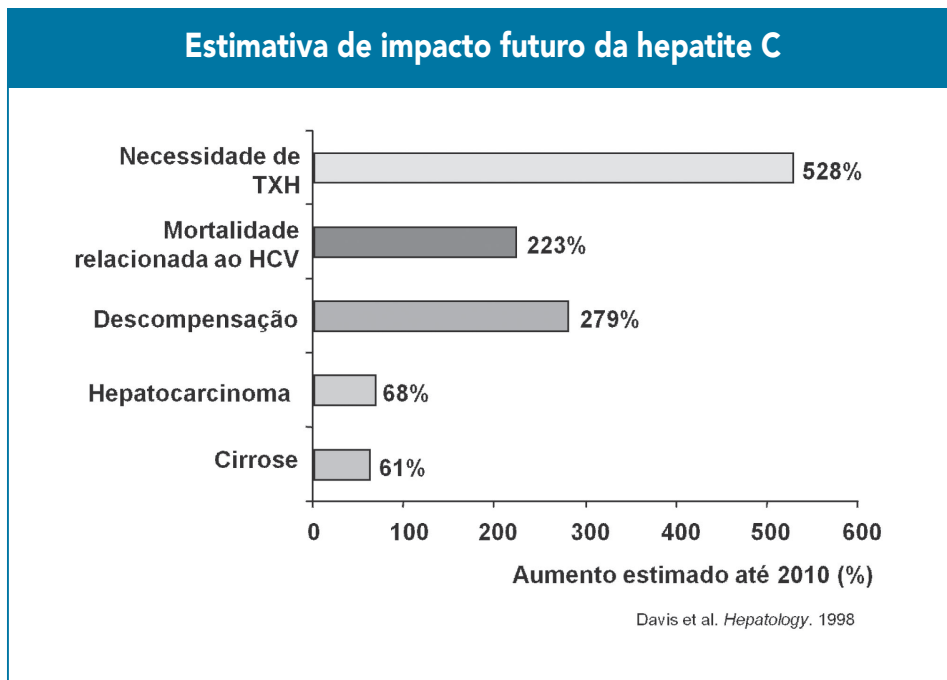


Figura 2: Estimativa de impacto futuro da hepatite C.

Hoofnagle et al. (22), que relataram os efeitos benéficos da droga em estudo piloto com portadores de hepatite crônica NANB. Desde então, o IFN- α tem sido utilizado no tratamento de pacientes com hepatite crônica C, promovendo, nas melhores séries, resposta sustentada de 10%-15% (13, 14, 40).

Vários efeitos colaterais limitam sua utilização, como leucopenia, plaquetopenia, fadiga, depressão e exacerbação de doenças autoimunes (tireoidites, diabetes) (13).

Vários estudos foram conduzidos visando avaliar a erradicação da infecção pelo HCV utilizando-se outras drogas. A ribavirina, inicialmente empregada por Reichard et al. (44), obteve resultados promissores, com normalização das transaminases, em estudo piloto com 10 portadores de hepatite crônica C.

Desde então, esquemas terapêuticos com ribavirina, utilizada isoladamente ou em associação com IFN- α , tiveram resultados promissores, induzindo, quando da combinação, resposta virológica e bioquímica sustentada em 35% e 41%, ao final de seis e 12 meses, respectivamente, em pacientes virgens de tratamento (7, 15, 16, 32, 41).

Assim, até o início da década passada, a associação de IFN- α e ribavirina era a op-

ção mais adequada na tentativa de se erradicar o vírus da hepatite C. Os estudos iniciais demonstravam nítida superioridade da terapia combinada sobre a monoterapia com IFN- α , tanto nos pacientes virgens de tratamento como naqueles previamente tratados e não responsivos (32, 41, 45).

Lamentavelmente, cerca de 50% dos pacientes tratados não conseguiam clarear o HCV. A análise dos fatores preditivos de resposta demonstrou a importância dos fatores virais (genótipo e carga viral) e do hospedeiro (sexo, idade e menor grau de fibrose).

Os trabalhos pioneiros de Poynard et al. (41) e de McHutchinson et al. (32) já apontavam na direção de uma seleção natural do candidato ao tratamento com IFN- α e ribavirina, na qual dever-se-ia valorizar os cinco principais fatores preditivos de resposta ao tratamento combinado: sexo feminino, idade inferior a 40 anos, genótipo não 1, fibrose mínima e carga viral baixa no pré-tratamento.

O mais importante fator preditivo parecia ser o genótipo do HCV; entretanto, a idade à época da infecção (se inferior ou não a 40 anos), o gênero e o grau de fibrose também traduziam pior prognóstico para a resposta terapêutica.

Vários estudos foram conduzidos visando avaliar a erradicação da infecção pelo HCV utilizando-se outras drogas. A ribavirina, inicialmente empregada por Reichard et al., obteve resultados promissores, com normalização das transaminases, em estudo piloto com 10 portadores de hepatite crônica C. Desde então, esquemas terapêuticos com ribavirina, utilizada isoladamente ou em associação com IFN- α , tiveram resultados promissores, induzindo, quando da combinação, resposta virológica e bioquímica sustentada em 35% e 41%, ao final de seis e 12 meses, respectivamente, em pacientes virgens de tratamento.

No início da década passada a atenção dos especialistas se voltou para as novas perspectivas terapêuticas, representadas pela utilização de novas moléculas de IFN- α , de meia-vida biológica mais longa, obtidas através do processo de peguilação e, num futuro próximo, pela chegada dos inibidores de protease, helicase, ribozimas e interleucinas (IL-10).

O interferon peguilação (Peg-IFN) é uma nova formulação do IFN- α , na qual esta molécula é ligada covalentemente a outra de polietilenoglicol (Peg). Essa modificação permite meia-vida biológica mais longa (140 a 166 horas), menor imunogenicidade e maior solubilização do interferon. O Peg-IFN pode ser administrado em uma única aplicação semanal, sendo capaz de produzir atividade antiviral mais consistente do que o interferon convencional.

Duas formulações de Peg-IFN- α foram produzidas. A primeira constitui-se de IFN- α 2a ligado à molécula ramificada de Peg de 40 quilodaltons (40kDa); a outra Peg-IFN representa o IFN- α 2b ligado à molécula linear de Peg de 12kDa. Ambas foram aprovadas pela Food and Drugs Administration (FDA), nos EUA, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no Brasil.

Estudos multicêntricos internacionais de registro analisaram a eficácia e a segurança da monoterapia com Peg-IFN- α em portadores de hepatite crônica C, virgens de tratamento. Zeuzem et al. (56) conduziram estudo de fase III, multicêntrico, randomizado e controlado, com 531 portadores de hepatite crônica C, comparando 180 μ g de Peg-IFN- α 2a, por 48 semanas, com IFN- α na dose de 6 milhões de UI, três vezes por semana, durante 12 semanas, seguidos de 3 milhões de UI, três vezes por semana, durante 36 semanas.

As taxas de RVS foram de 39% com o Peg-IFN- α 2a e de 19% com o IFN- α ($p = 0,001$), percebendo-se melhora histológica em 63% dos pacientes tratados com Peg-IFN versus 55% do grupo tratado com IFN- α . Naqueles com genótipo 1, a taxa de RVS foi de 28%, comparada a 56% nos pacientes com genótipo não 1 (grupo Peg-IFN- α 2a) versus 7% e 37%, respectivamente, no grupo IFN- α . Naqueles com carga viral superior a 2 milhões de cópias de HCV-RNA, a taxa de RVS foi de 27%,

comparada a 52% naqueles com carga viral inferior a 2 milhões de cópias de HCV-RNA (grupo Peg-IFN- α 2a) versus 13% e 25%, respectivamente, no grupo IFN- α .

Em 2001, Lindsay et al. (28) apresentaram os resultados de estudo multicêntrico, randomizado, controlado, com 1.219 pacientes tratados com peginterferon- α 2b, em três diferentes apresentações (0,5 μ g/kg, 1 μ g/kg e 1,5 μ g/kg), comparado ao IFN- α 2b, 3 milhões de UI, três vezes por semana, durante 48 semanas. As taxas de RVS foram, respectivamente, de 18%, 25%, 23% e 12%. De acordo com o genótipo, as taxas de RVS foram, respectivamente, de 11% a 14% para o braço Peg e de 6% para o IFN- α 2b (genótipo 1) e de 36% a 49% versus 28% (genótipo 2/3). De acordo com a carga viral, as taxas de RVS foram, respectivamente, de 11% a 17% para o Peg-IFN e de 8% para o IFN- α 2b (carga viral superior a 2 milhões de cópias do HCV-RNA) e de 36% a 47% versus 26%, respectivamente, para aqueles com carga viral inferior a 2 milhões de cópias do HCV-RNA.

Com a associação de Peg-IFN- α e ribavirina as taxas de RVS aumentaram para 54% a 57% (18, 30).

Manns et al. (30), ao utilizarem o Peg-IFN- α 2b 1,5 μ g/kg, associado à ribavirina (800mg/dia) por 48 semanas, observaram taxas de RVS de 54%, sendo de 42% para os infectados pelo genótipo 1 e de 82% para os tipos 2 e 3.

Fried et al. (18), utilizando Peg-IFN- α 2a (180 μ g) em combinação com ribavirina (1.000 a 1.200mg/dia), por 48 semanas, observaram taxas de RVS de 56%, sendo 46% no genótipo 1, e de 76% nos genótipos 2 e 3 (Fig. 3).

Hadziyiannis et al. (2004) avaliaram a dose ideal de ribavirina e o tempo ideal de tratamento para obtenção da melhor RVS em 1.311 pacientes com hepatite crônica pelo HCV, estratificados de acordo com o genótipo e a carga viral. Os pacientes foram randomizados em quatro grupos: dois grupos receberam tratamento com Peg-IFN- α 2a (180 μ g) associado à ribavirina (800mg/dia) durante 24 e 48 semanas e os dois outros grupos foram tratados com Peg-IFN- α 2a (180 μ g) associado à ribavirina (1.000 a 1.200mg/dia) também por 24 e 48 semanas.

Os resultados desses três estudos demonstraram que a duração do tratamento

Pontos-chave:

> O interferon peguilação (Peg-IFN) é uma nova formulação do IFN- α , na qual esta molécula é ligada covalentemente a outra de polietilenoglicol (Peg);

> Permite meia-vida biológica mais longa (140 a 166 horas), menor imunogenicidade e maior solubilização do interferon;

> O Peg-IFN pode ser administrado em uma única aplicação semanal, sendo capaz de produzir atividade antiviral mais consistente do que o interferon convencional.

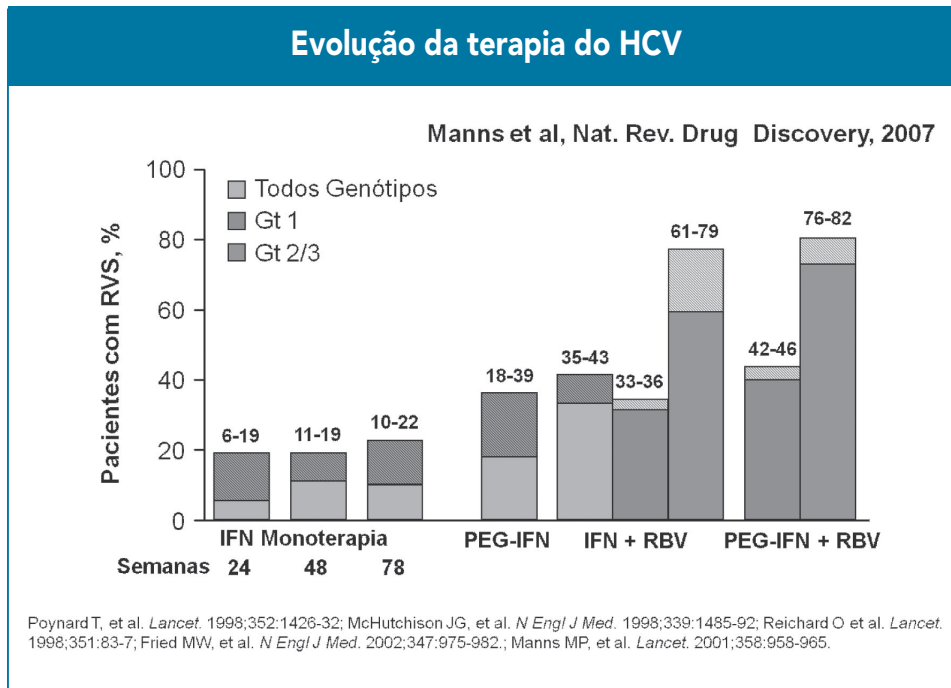


Figura 3: Evolução da terapia do HCV.

e a dose de ribavirina ideal para o tratamento de pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3, independentemente da carga viral, foram de 24 semanas e de 800mg/dia, respectivamente, conferindo taxa de RVS de 84%. Entre os pacientes infectados pelo genótipo 1, o melhor regime de tratamento foi o de 48 semanas de duração, com doses elevadas de ribavirina (1.000 a 1.200mg), conferindo taxas de RVS de 52%. A curta duração do tratamento (24 semanas) e a baixa dose de ribavirina (800mg) conferiram RVS inferior (41%) nos pacientes infectados pelo genótipo 1 (Hatziziannis et al., 2004).

O estudo IDEAL foi um marco no tratamento e na avaliação, de modo comparativo, da RVS ao tratamento com peginterferon- α 2a e 2b combinado com ribavirina. Mais de 3 mil pacientes norte-americanos infectados pelo HCV, genótipo 1, foram tratados com peginterferon- α 2a (180 μ cg/semana), peginterferon- α 2b (1,5 μ g/kg/semana) ou peginterferon- α 2b (1 μ g/kg/semana). As taxas de RVS foram, respectivamente, de 41%, 40% e 38% (33).

A nova era no tratamento da hepatite C se iniciou em maio de 2011, com a utilização da terapia tripla de inibidores de

protease NS3-4, de primeira geração, com o emprego dos dois primeiros fármacos (telaprevir e boceprevir) em pacientes mono infectados, virgens de tratamento e previamente tratados, associado ao Peg-IFN e ribavirina. As taxas de RVS, habitualmente ao redor de 40% nos infectados pelo genótipo 1, subiram para 60% a 70% em pacientes virgens de tratamento e para cerca de 50% a 66% em pacientes previamente tratados, tanto com boceprevir como com telaprevir (24, 26, 33, 38, 57) (Fig. 4).

Os ensaios clínicos que utilizaram boceprevir e telaprevir demonstraram ainda a importância da resposta guiada pela terapia (RGT), ou seja, a importância da resposta virológica rápida (RVR) na quarta ou oitava semana (quando o boceprevir é empregado) e da resposta virológica rápida estendida (indetectabilidade do HCV-RNA na quarta e na 12.^a semana) como importantes fatores preditivos positivos de RVS. Em pelo menos 45% a 50% dos pacientes isto pode encurtar a terapia antiviral de 48 semanas de tratamento para 24 a 28 semanas.

Outra contribuição dos estudos Sprint-2 e Respond-2 foi a caracterização da importância da fase de *Lead-in*, na qual se utiliza a combinação de peginterferon e ribavirina

A nova era no tratamento da hepatite C se iniciou em maio de 2011, com a utilização da terapia tripla de inibidores de protease NS3-4, de primeira geração, com o emprego dos dois primeiros fármacos (telaprevir e boceprevir) em pacientes mono infectados, virgens de tratamento e previamente tratados, associado ao Peg-IFN e ribavirina. As taxas de RVS, habitualmente ao redor de 40% nos infectados pelo genótipo 1, subiram para 60% a 70% em pacientes virgens de tratamento e para cerca de 50% a 66% em pacientes previamente tratados, tanto com boceprevir como com telaprevir.

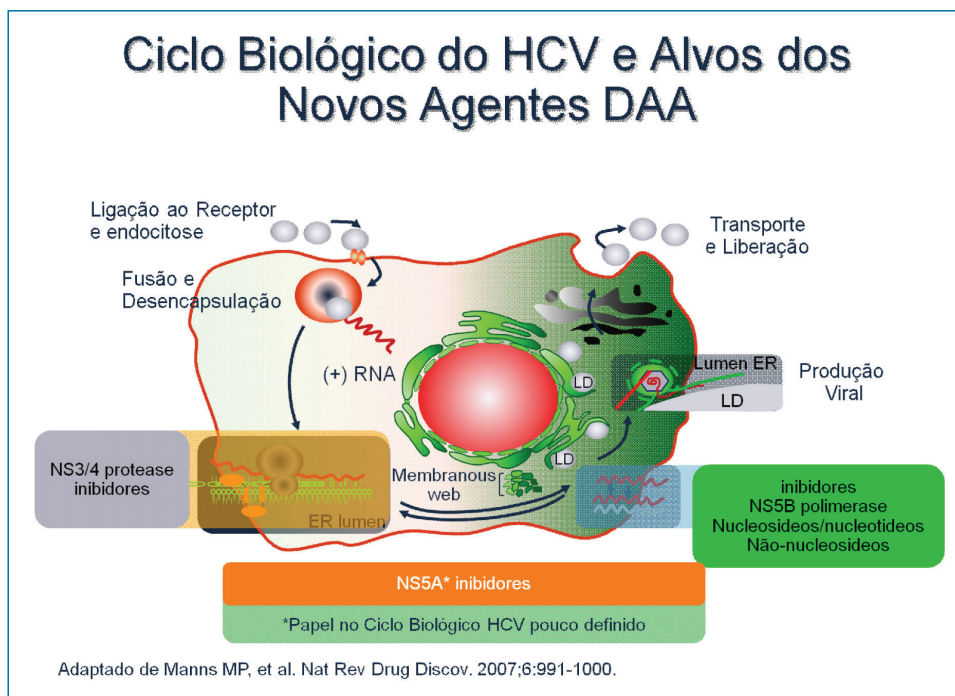


Figura 4: Ciclo biológico do HCV e alvos dos novos agentes DAA.

por quatro semanas, antes da adição do boceprevir. A utilização do *Lead-in* pode ajudar a identificar os pacientes que respondem ao interferon, com redução maior ou menor do que 1log/Ui/ml, com impacto significativo na maior ou menor produção de cepas resistentes aos inibidores de protease. Outras vantagens do emprego do *Lead-in* são a redução da carga viral e a estabilização da cinética viral para quando da adição dos IPs e o seu impacto econômico (1, 38).

Mais recentemente, em 2013, foram publicados os principais resultados de estudos de registro com a segunda geração de novas drogas para o tratamento da hepatite crônica por HCV, com o emprego do simeprevir (inibidor de protease NS3/4) e do sofosbuvir (análogo nucleotídico inibidor da região NS5b-RNA dependente da polimerase), com ou sem acréscimo da ribavirina e do Peg-interferon.

No estudo NEUTRINO, de fase III, a combinação de sofosbuvir (400mg/dia), peginterferon- α 2a e ribavirina foi testada em 291 pacientes com hepatite crônica C, durante 12 semanas. A RVS foi de 89%, sendo discretamente menor em pacientes com cirrose (80%) do que naqueles sem cirrose (92%) (Lawitz, 2013).

Dois estudos randomizados, controlados, de fase III, avaliaram a eficácia e a segurança do simeprevir (150mg/dia) por 12 semanas, mais peginterferon- α 2a e ribavirina por 24 semanas. Em ambos as taxas de RVS foram maiores com a adição de simeprevir (80%) do que nos braços sem simeprevir (50%). Nos pacientes infectados com o genótipo 1a, a presença de polimorfismo da região NS3/4A (Q80K), ocorrendo naturalmente e identificada antes do início do tratamento, se fez acompanhar de redução da RVS nos pacientes tratados com simeprevir.

Nos pacientes ineligíveis para o peginterferon ou com contraindicações ao seu uso a opção terapêutica é a associação das duas drogas recentemente registradas: sofosbuvir e simeprevir.

No estudo Cosmos, de fase II, ainda em andamento, a associação de sofosbuvir (400mg/dia) + simeprevir (150mg/dia) com ou sem ribavirina, por 12 a 24 semanas, foi avaliada em duas coortes de pacientes: a primeira com fibrose leve a moderada (F0-F2), com resposta nula ao tratamento anterior combinado de peginterferon e ribavirina, e a segunda composta de pacientes virgens de tratamento ou com resposta nula prévia, mas com fibrose avançada F3 ou F4.

Na primeira coorte as taxas de RVS foram de 96% e 93%, com ou sem ribavirina, respectivamente. Na segunda, os resultados preliminares de RVS após quatro semanas pós-tratamento revelaram taxas de 100% nos pacientes virgens de tratamento e de 100% e 93% nos responsivos nulos, com ou sem ribavirina, respectivamente. Dessa forma, a associação dessas duas novas drogas altamente potentes em pacientes intolerantes ao peginterferon, por curto período, deverá vir acompanhada de altas taxas de RVS.

Tratamento atual da hepatite C — genótipos 1, 2 e 3

Para os pacientes infectados com o vírus C da hepatite (HCV) genótipo 1, a terapia recomendada hoje, segundo os Guidelines da AASLD e ISDA, recentemente publicados (2014), é a combinação de peginterferon- α 2a (180 μ g) ou 2b (1,5 μ g/kg), ribavirina e sofosbuvir por 12 semanas, nos pacientes elegíveis para o interferon. A dose de ribavirina recomendada deve ser baseada no peso corporal, variando de 1.000mg (< 75kg) a 1.200mg/dia naqueles com peso corporal > 75kg.

Um regime alternativo de tratamento é a associação de simeprevir (150mg/dia) e peginterferon- α e ribavirina, por 24 semanas, naqueles com genótipo 1b e nos com genótipo 1a, sem o polimorfismo Q80K.

Nos pacientes com contraindicação ou intolerantes ao peginterferon a recomendação é a associação de sofosbuvir (400mg/dia) + simeprevir (150mg/dia), com ou sem ribavirina, por 12 semanas. Outra opção nesta condição é a utilização de sofosbuvir com ribavirina por 24 semanas, sendo que com esta associação os resultados esperados são inferiores nos pacientes cirróticos.

No Brasil, segundo as diretrizes do Ministério da Saúde (2011), ainda hoje se recomenda a terapia tripla com peginterferon, ribavirina e inibidor de protease da região NS3/4 (telaprevir e boceprevir), para os pacientes infectados com o genótipo 1, virgens de tratamento e previamente tratados, com fibrose avançada F3-F4. Para aqueles com fibrose mínima (F0-F1) a orientação é observar e aguardar a chegada e o registro das novas moléculas.

Para os infectados pelo HCV, virgens de tratamento e com fibrose moderada (F2), recomenda-se ainda a terapia dupla com peginterferon e ribavirina, com o seguinte esquema: peginterferon- α 2a 180 μ g ou peginterferon- α 2b (1,5 μ g/kg) semanalmente, e ribavirina na dose de 1.000mg/dia, via oral, para aqueles com peso corporal até 75kg, e 1.250mg/dia, via oral, para aqueles com mais de 75kg, com intervalo de 48 e 24 semanas para os infectados pelo HCV com genótipos 1, 2 e 3, respectivamente.

Para os pacientes com genótipos diferentes de 1 (não 1), como os genótipos 2 e 3, a chegada da nova era dos inibidores da região NS5b da polimerase é extremamente auspiciosa. Os análogos nucleotídicos da região NS5b da polimerase, como o sofosbuvir, são pangenotípicos. Estudos de combinação do sofosbuvir (400mg/dia) e ribavirina por 12 semanas foram acompanhados de 94% de RVS em pacientes com genótipo 2 (Lawitz, 2013).

O estudo Valence avaliou a eficácia e a segurança da associação de sofosbuvir (400mg/dia) e ribavirina por 24 semanas em pacientes com HCV genótipo 3. A taxa de RVS global foi de 84%, sendo maior nos pacientes sem cirrose (93%) do que naqueles com cirrose (77%). A combinação de sofosbuvir + peginterferon e ribavirina por quatro a 12 semanas pode ser também uma alternativa terapêutica para os pacientes elegíveis para o peginterferon, com taxas de RVS de 97%.

Diversos fatores preditivos podem impactar a resposta ao tratamento, como a carga viral basal e a cinética viral durante o tratamento. A carga viral basal e a resposta virológica rápida (RVR), definida como a indetectabilidade do HCV-RNA (\leq 50UI/ml) na quarta semana, e a resposta virológica rápida estendida (eRVR), definida como a indetectabilidade do HCV-RNA (\leq 50UI/ml) na quarta e na 12.^a semana, devem ser monitoradas antes e no início do tratamento, respectivamente.

Nos estudos de registro da associação peginterferon/ribavirina, Fried *et al.* (18) e Manns *et al.* (30) já apontavam para o valor prognóstico da resposta virológica precoce (RVP) na 12.^a semana, demonstrando que

No Brasil, segundo as diretrizes do Ministério da Saúde (2011), ainda hoje se recomenda a terapia tripla com peginterferon, ribavirina e inibidor de protease da região NS3/4 (telaprevir e boceprevir), para os pacientes infectados com o genótipo 1, virgens de tratamento e previamente tratados, com fibrose avançada F3-F4. Para aqueles com fibrose mínima (F0-F1) a orientação é observar e aguardar a chegada e o registro das novas moléculas.

o valor preditivo negativo da não obtenção da RVP era de 97% e que o valor preditivo positivo da obtenção da RVP (a proporção de pacientes com RVP que alcança RVS) era da ordem de 65% a 72%. Desta forma criou-se o conceito de *stopping rule*, ou seja, a falha em se alcançar a RVP na 12.^a semana identificava os pacientes não responsivos e autorizava a interrupção do tratamento.

Mais recentemente, a análise da cinética viral na quarta semana e a obtenção da RVR passaram a ser consideradas excelentes preditores de RVS e, até mesmo, da possibilidade de encurtamento do tempo de tratamento. Aproximadamente 12% a 47% dos pacientes com infecção pelo HCV genótipo 1, especialmente aqueles com carga viral basal baixa, alcançavam RVR durante o tratamento padrão com peginterferon e ribavirina (Fig. 5).

Jensen *et al.* (2006) relataram que aproximadamente um terço dos pacientes com hepatite C, genótipo 1, podem ser tratados com sucesso com peginterferon e ribavirina por 24 semanas. Dentre as variáveis analisadas, a RVR na quarta semana, obtida em 24% dos pacientes, foi acompanhada de RVS em 89% dos casos. As taxas de RVS foram de, respectivamente, 73% e 91% nos tratados com peginterferon- α 2a e ribavirina por 48 semanas com RVR, e de 16% a 44% naqueles sem RVR.

Ferenci *et al.* (17) relataram taxas de 80% de RVS nos pacientes com infecção pelo HCV genótipo 1 tratados com peginterferon- α 2a e ribavirina (1.000-1.200mg/dia) por 24 semanas, e que alcançaram RVR na quarta semana. Dentre

os fatores prognósticos associados à RVR destacavam-se a carga viral basal menor do HCV-RNA e o baixo peso corporal. Outra contribuição significativa do estudo de Ferenci *et al.* foi a validação da importância da cinética viral durante o tratamento, confirmando os significados da resposta virológica rápida (RVR) (indetectabilidade do HCV-RNA na quarta semana) e da resposta virológica precoce (RVP) (indetectabilidade do HCV-RNA na 12.^a semana) como importantes fatores preditivos de RVS.

No estudo de Ferenci (17), naqueles pacientes com hepatite C crônica tipo 1 tratados com peginterferon- α 2a e ribavirina, que alcançaram RVR e RVP, as taxas de RVS eram, respectivamente, de 91% e 72%, ao passo que naqueles que não alcançavam RVR e RVP as taxas de RVS não eram superiores a 43%. Esses dados foram corroborados por muitos outros estudos, como o de Lee e o de Ferenci (17), que encontraram taxas de RVS de 87% e 68% nos pacientes que, respectivamente, atingiram RVR e RVP.

Outros estudos correlacionaram as taxas de RVS e RVR com a duração do tratamento e a carga viral basal. Mangia *et al.* (29) detectaram taxas similares e elevadas de RVS (84% *versus* 83%) em pacientes tratados por 24 ou 48 semanas com RVR e que apresentavam carga viral basal \leq 400.000UI/ml. Resultados semelhantes foram encontrados por Zeuzem *et al.* (2006), empregando níveis de corte de carga viral \leq 600.000UI/ml.

Brandão-Mello *et al.* (6), no estudo APEGIN, já chamavam a atenção para a im-

Características basais que influenciam a RVS

Características relacionadas à doença — Baixa RVS

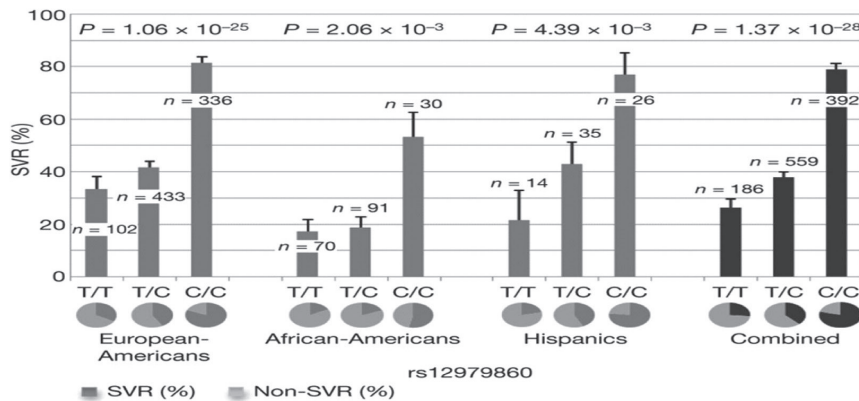
- Genótipo 1
- Carga viral basal alta
- Biópsia hepática: Fibrose avançada e cirrose
- Esteatose
- Resistência insulínica

Características relacionadas ao paciente — Baixa RVS

- Idade: > 40
- Raça: Negra
- Sexo: Masculino
- Peso corporal elevado
- Adesão: Dose incompleta
- Genética: SNPs
- IL28b

Figura 5: Características basais que influenciam a RVS.

Taxas de RVS por genótipo da rs12979860



DL Ge *et al.* *Nature* **461**, 399-401 (2009) doi:10.1038/nature08309

No Brasil, os pacientes mono e coinfetados tratados com Peg-IFN- α e RBV entre 2005 e 2012, na Unidade de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Günle, forneceram amostras de sangue, via punção digital, para determinação do polimorfismo genético da IL-28b. A genotipagem consistiu na amplificação do segmento gênico contendo os SNPs rs12979860 e rs8099917, via reação em cadeia da polimerase (PCR).

Figura 6: Taxas de RVS de acordo com o genótipo da IL-28B.

portância da resposta virológica rápida na quarta semana como fator preditivo independente de RVS, com alto valor preditivo positivo ($p < 0,0001$) para RVR e alto valor preditivo negativo para RVP (98%). Houve associação estatisticamente significativa entre RVR e RVS ($p < 0,0001$). No estudo APEGIN verificou-se, também, possível associação entre RVS e grau de fibrose (F0-F2 versus F3-F4) ($p = 0,0967$).

Mais recentemente, além dos fatores preditivos virais (genótipo e carga viral) e do hospedeiro (idade e grau de fibrose) de boa resposta ao tratamento, identificou-se o polimorfismo genético da interleucina 28b (IL-28b) (SNP rs12979860) como importante fator preditivo basal de RVS tanto em mono como em coinfetados pelos vírus HCV e HIV tratados com Peg-IFN/RBV (Fig. 6).

A presença dos alelos CC no gene da IL-28b associou-se fortemente à RVS, seja em pacientes caucasianos, afrodescendentes ou hispânicos (20).

Nos EUA, Johnson *et al.* (2009), ao analisarem monoinfectados pelo HCV, detectaram que os portadores de alelos CC apresentavam significativamente mais chance de cura (80%) do que os portadores de alelos TT ($< 30\%$).

No Brasil, os pacientes mono e coinfetados tratados com Peg-IFN- α e RBV entre 2005 e 2012, na Unidade de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Günle, forneceram amostras de sangue, via punção digital, para determinação do polimorfismo genético da IL-28b. A genotipagem consistiu na amplificação do segmento gênico contendo os SNPs rs12979860 e rs8099917, via reação em cadeia da polimerase (PCR).

Correlacionou-se o perfil genético da IL-28b com os dados demográficos, genótipo do HCV, carga viral (CV) pré-tratamento e RVS. Foram incluídos 199 indivíduos-controle e 230 pacientes com hepatite C crônica, sendo 53 coinfetados. Dentre os controles, 47,4% (90/190) apresentaram o genótipo CC do SNP rs12979860, 43,7% CT e 8,9% TT, enquanto 29,1% (66/227), 51,5% e 19,4% dos pacientes apresentaram CC, CT e TT, respectivamente. A análise de risco relativo de rs12979860 quanto à suscetibilidade ao HCV evidenciou ORs significativos para a presença do genótipo TT (2,447; $p = 0,005$) e do alelo T (1,851; $p < 0,001$) no grupo de pacientes, em comparação aos controles (3).

Quanto ao SNP rs8099917, 66,8% (133/199) dos controles apresentaram genótipo TT, 31,2% TG e 2% GG, enquanto

56,1% (129/230), 40,9% e 3% dos pacientes apresentaram TT, TG e GG, respectivamente. Comparando-se os pacientes mono e coinfetados, os resultados obtidos quanto às frequências alélicas e genotípicas de ambos os SNPs, assim como a análise de risco, não demonstraram significância estatística. Desse modo, o genótipo TT e o alelo T do SNP rs12979860, bem como o alelo G do SNP rs8099917, constituíram fatores de risco significativo de infecção pelo HCV (3).

As perspectivas terapêuticas com a chegada de novas drogas inibidoras de protease, inibidoras da região NS5a e NS5b da polimerase, são extremamente promissoras. Os resultados preliminares com a terapia tripla com boceprevir e telaprevir, Peg-IFN- α 2a/2b e ribavirina em mono e coinfetados virgens de tratamento são significativamente melhores do que aqueles obtidos com a terapia dupla e combinada de Peg-IFN e ribavirina, com taxas de RVS de 60% a 70% (1, 24, 38).

Recentemente foram apresentados os resultados preliminares do estudo de acesso expandido ao telaprevir em pacientes brasileiros com fibrose avançada F3 e F4, tratados em seis diferentes centros de referência. As taxas de RVR e de eRVR, além das taxas de RVP, foram, respectivamente, de 73%, 68% e 81% (10).

Espera-se para breve o registro e a comercialização da segunda geração de inibidores de protease, como o simeprevir e o faldaprevir, e de inibidores das regiões NS5a e NS5b, como o daclatasvir e o sofosbuvir, respectivamente, assim como os resultados de retratamento com inibidores de protease dos pacientes previamente tratados apenas com peginterferon e ribavirina. Não resta dúvida, entretanto, que o futuro é bastante promissor, e será baseado no emprego de terapia tripla ou quádrupla de fármacos, com ou sem o emprego do Peg-IFN.

Referências

1. BACON, B.R.; GORDON, S.C. et al. — Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 364: 1207-17, 2011.
2. BEDOSSA, P. & POYNARD, T. — An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 24: 289-93, 1996.
3. BERTOL, B.C.; MOREIRA, S. et al. — Relevância dos polimorfismos rs12979860 e rs 8099917 do gene da IL28B em pacientes monoinfetados pelo HCV e coinfetados HCV/HIV. *Moderna Hepatologia*, 39(2): 21-2, 2013.
4. BRANDÃO-MELLO, C.E. — *Estudo clínico, bioquímico e virológico da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes hemofílicos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)*. Tese de doutoramento. Universidade Federal de São Paulo, 1997.
5. BRANDÃO-MELLO, C.E.; BARONE, A. et al. — Resultados de um estudo randomizado para avaliar o tratamento de 24 semanas vs 48 semanas combinando peginterferon alfa-2a (40 KD) e ribavirina em pacientes com hepatite crônica C genótipo 1. *J. Viral Hepat.*, 13: 552-9, 2006.
6. BRANDÃO-MELLO, C.E.; SILVA, G. et al. — *Factors associated with rapid virologic response (RVR) among chronic hepatitis C infected individuals receiving peginterferon alpha 2b plus ribavirin therapy: The APEGIN study in Brazil*. 49th ICAAC — San Francisco, 2009.
7. BRILLANTI, S.; GARSON, J. et al. — A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 107: 812-7, 1994.
8. BRILLANTI, S.; FOLI, M. et al. — Triple antiviral therapy for chronic hepatitis C in interferon alfa non-responders: A pilot randomized controlled study. *Hepatology*, 26: 367A, 1997.
9. BRILLANTI, S.; LEVANTESI, F. et al. — Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon nonresponsive chronic hepatitis C. *Hepatology*, 32(3): 630-4, 2000.
10. CHEINQUER, H.; BRANDÃO-MELLO, C.E. et al. — Tratamento de pacientes com hepatite C genótipo 1 apresentando fibrose grave ou cirrose compensada: o programa de acesso expandido ao telaprevir. *Moderna Hepatologia*, 39(2): 19-20, 2013.

Obs.: As 47 referências restantes que compõem este artigo se encontram na Redação, à disposição dos interessados.