
Artigo Original / Original Article

INTERFERÃO PEGUILADO E RIBAVIRINA EM DOENTES COM HEPATITE C CRÓNICA SEM RESPOSTA SUSTENTADA AO INTERFERÃO *STANDARD* E RIBAVIRINA

R FREIRE, J. MANGUALDE, A. M. VIEIRA, C. LOBATO, C. PINHO, A. ALVES, F. AUGUSTO, A. P. OLIVEIRA

Resumo

Introdução: Apesar de submetidos a tratamento, muitos doentes com hepatite C crónica permanecem infectados. Com o interferão peguilado e ribavirina, a resposta virológica sustentada ultrapassou os 50%, um acréscimo de 17 a 25% comparativamente ao interferão *standard* e ribavirina. Tal facto poderá fundamentar o retratamento dos doentes sem resposta a tratamentos anteriores.

Objetivos: Avaliar a eficácia do tratamento com interferão peguilado e ribavirina, após falência do interferão *standard* e ribavirina. Identificar factores preditivos de boa resposta.

Doentes e Métodos: Análise retrospectiva dos doentes retratados com interferão peguilado e ribavirina após falência do interferão *standard* e ribavirina.

Resultados: Identificaram-se 27 doentes (78% do sexo masculino, média de idades de 43 anos). O genótipo 1 foi identificado em 23 doentes. Catorze tinham virémias superiores a 500.000 IU/L. Quinze doentes tinham efectuado interferão *standard* em monoterapia. Todos cumpriram tratamento com interferão *standard* e ribavirina, sendo a resposta nula em dois terços. Com o retratamento (interferão peguilado e ribavirina), a resposta sustentada atingiu 25,9% (7 doentes). Os factores preditivos de boa resposta foram: resposta virológica precoce ao retratamento e ausência de curso prévio de interferão em monoterapia.

Conclusões: O retratamento deverá ser considerado, sobretudo se estiverem presentes os factores preditivos de boa resposta.

Summary

Introduction: Treatment failures were frequent before peginterferon and ribavirin become standard therapy for chronic hepatitis C. Overall, a sustained virologic response can now be achieved in over 50% of patients, a 17-25% higher rate than that with standard interferon and ribavirin, which may sustain a retreatment strategy for patients with no response to previous therapies.

Aims: To evaluate the effectiveness of retreatment with peginterferon and ribavirin in patients who failed treatment with standard interferon and ribavirin and to identify factors associated with a favourable outcome.

Patients and Methods: Retrospective analysis of patients retreated with peginterferon and ribavirin after treatment failure with standard interferon and ribavirin.

Results: Twenty-seven patients were included (78% male, mean age of 43 years, 85% with genotype 1). Serum HCV RNA was higher than 500.000 IU/L in 14 patients. Fifteen patients had been previously treated with standard interferon monotherapy. All were treated with, and failed, standard interferon and ribavirin. With retreatment (peginterferon and ribavirin), a sustained response was achieved in 25,9% (7 patients). Factors associated with a favourable outcome were early virologic response on retreatment and absence of previous interferon monotherapy.

Conclusions: Retreatment should be considered, particularly in selected patients with factors predictive of a favourable outcome.

GE - J Port Gastrenterol 2006, 13: 66-74

INTRODUÇÃO

A hepatite C crónica, doença considerada emergente pela OMS, constitui um importante problema de saúde pública a nível mundial (1). Em Portugal, 1,2% dos dadores de sangue são positivos para o anticorpo do vírus da hepatite C, (2) estimando-se uma prevalência, na população geral, de aproximadamente 1,5% (3).

Apesar do conhecido défice de notificações, dos casos de hepatite C declarados no nosso país entre 2000 e 2004, 87,3% (776/889) correspondem a indivíduos jovens, na faixa etária dos 15 aos 44 anos (4).

Considerando o carácter insidioso desta patologia, com um potencial de evolução para cirrose hepática de 5 a 20% ao longo de 20 a 25 anos (5,6), dos quais 30% progride para doença hepática terminal ao fim de 10 anos (7) e, paralelamente, que 1 a 4% ao ano desenvolve carcinoma hepatocelular, (7,8) é de prever que, nos próximos anos, venhamos a assistir à sua real repercussão, em termos de saúde pública em Portugal, com um acréscimo substancial do número de casos de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular associados à hepatite C.

Nos últimos 10 a 15 anos, temos assistido a consideráveis avanços terapêuticos nesta área. Com o esquema

inicialmente aprovado - interferão- α *standard* durante 24 semanas - a taxa de resposta virológica sustentada (RVS), ou seja, a persistência de virémias indetectáveis mais de 6 meses após o fim do tratamento, fixava-se em apenas 6 a 12% (9,10), ascendendo a 12 a 18% (10,11) com a extensão do tratamento até às 48 semanas. A introdução da associação de interferão *standard* (IFN-*Std*) com a ribavirina (RBV) representou uma melhoria notável, permitindo triplicar a taxa de RVS para valores de 38 a 47% (11,12). Com o advento do interferão peguilado (IFN-Peg), em associação com a RBV, foi pela primeira vez possível obter uma RVS superior a 50%, o que representa um acréscimo de 17 a 25% comparativamente ao esquema anterior - IFN-*Std* e RBV(13). Contudo, a par desta evolução, surgiu um novo problema decorrente da fracção crescente de doentes que, apesar de já terem sido tratados, se mantêm infectados. Este grupo particular de doentes, cuja abordagem e estratégias terapêuticas permanece alvo de investigação, constitui, actualmente, um desafio.

Deste grupo heterogéneo distinguem-se: 1) doentes tratados com IFN-Peg e RBV, o esquema actualmente recomendado, cujo retratamento, na ausência de factores que claramente tenham contribuído para a falência terapêutica, não está recomendado, dado que já foram submetidos à terapêutica disponível mais eficaz (13,14); 2) doentes tratados com IFN em monoterapia, que devem ser retratados, dada a possibilidade de obtenção de 25 a 40% de RVS ao retratamento (15,16); 3) doentes tratados com IFN-*Std* e RBV, em que a superior eficácia da associação IFN-Peg e RBV faz prever uma taxa de sucesso que poderá fundamentar o retratamento, mas cuja evidência científica é ainda insuficiente para uma recomendação formal. O único estudo de grande dimensão sobre esta matéria publicado até à data - HALT-C -, revela uma taxa global de eficácia ao retratamento com IFN-Peg e RBV de 18% (16), variável de acordo com a terapêutica previamente efectuada. Assim, se a RVS atinge os 28% nos indivíduos previamente tratados com IFN-*Std* em monoterapia, apontando a sua validade neste grupo, não ultrapassa os 12% caso o tratamento anterior tenha sido a associação de IFN-*Std* e RBV, o que poderá dissuadir o retratamento destes doentes. Contudo, estes resultados devem ser interpretados cautelosamente, já que o principal objectivo deste estudo foi o de avaliar a eficácia do IFN-Peg como terapêutica de manutenção, para retardar ou impedir a progressão da fibrose hepática, o que condicionou a inclusão de uma importante fracção de doentes com fibrose avançada ou cirrose nos quais, à partida, seria previsível uma resposta pouco favorável (17-19). Por outro lado, outras características próprias da população norte-americana, onde decorreu o estudo, designadamente o elevado número de doentes

obesos e de raça negra - factores reconhecidos de má resposta ao tratamento (17-21) - terão contribuído para aquele valor. Num outro estudo - EPIC-3 (22) -, os resultados preliminares revelam uma RVS de 21%, superior à obtida no HALT-C. Contudo, os objectivos e as características da população estudada são semelhantes aos do HALT-C pelo que, mais uma vez, a extrapolação destes resultados para uma população de doentes não seleccionada deve ser prudente.

Assim, embora o retratamento com IFN-Peg e RBV de doentes sem resposta ao IFN-*Std* e RBV pareça ser uma opção válida, não existem dados publicados que confirmem inequivocamente a sua utilidade, em particular na população geral de doentes que não responderam à terapêutica. Simultaneamente, e caso a sua utilidade seja confirmada, torna-se premente a identificação dos factores preditivos de resposta, evitando a exposição desnecessária aos riscos inerentes à terapêutica, bem como o consumo escusado de recursos.

OBJECTIVOS

Os objectivos do estudo foram:

1. Avaliar a eficácia do retratamento com IFN-Peg e RBV em doentes com hepatite C crónica que não obtiveram RVS ao tratamento com IFN-*Std* e RBV.
2. Identificar eventuais factores preditivos de RVS ao retratamento.

DOENTES E MÉTODOS

Em análise retrospectiva, procedemos à identificação dos doentes com hepatite C crónica seguidos na consulta de Hepatologia do nosso Hospital que, após falência do tratamento com IFN-*Std* e RBV, foram submetidos a retratamento com IFN-Peg e RBV.

Foram critérios de inclusão:

1. Ausência de RVS à terapêutica com IFN-*Std* e RBV na posologia e duração recomendadas (IFN-*Std* α 2a: 6 milhões de UI 3x semana; IFN-*Std* α 2b: 5 milhões de UI 3x semana; RBV: 800 mg nos genótipos 2 e 3, 1000 ou 1200 mg no genótipo 1 e 4, ajustado ao peso inferior ou superior a 75 Kg; 12 meses de tratamento nos genótipos 1 e 4 e 6 meses nos restantes genótipos).
2. Retratamento com IFN-Peg e RBV na posologia recomendada (IFN-Peg α 2a: 180 μ g/semana; IFN-Peg α 2b: 1,5 μ g/Kg/semana; ribavirina nas doses anteriormente referidas), independentemente de eventual redução posterior da dose, suspensão da terapêutica antes de completada a duração prevista (12 meses no genótipo 1 e 4 e

6 meses nos restantes genótipos), abandono ou perda do seguimento.

Definiu-se resposta positiva ao retratamento a obtenção de RVS, considerada presente quando a determinação qualitativa do ARN do VHC foi negativa, decorridos pelo menos 6 meses após a suspensão da terapêutica.

Na definição de resposta negativa, equivalente à ausência de RVS, estão implícitas as respostas nulas (descida do ARN do VHC inferior a 2 log ao 3º mês de tratamento) ou parciais (persistência de virémias detectáveis, apesar de descida do ARN do VHC superior ou igual a 2 log, à 24ª semana de tratamento), os escapes (reaparecimento de ARN do VHC detectável durante o tratamento) e as recidivas (reaparecimento de ARN do VHC detectável após suspensão do tratamento), de acordo com os critérios internacionais (23). Para estas determinações, foram empregues os testes *Cobas AmpliCor Hepatitis C Virus Monitor Test, versão 2.0*, no caso da avaliação quantitativa (limiar dinâmico de 600 a 500.000 UI/L) e o *Cobas AmpliCor Hepatitis C Virus Test, versão 2.0*, (limiar de detecção de 50 UI/mL), no caso da avaliação qualitativa final (23).

Na avaliação da histologia hepática foram equacionadas a esteatose, a siderose, a actividade inflamatória e a fibrose. Os três primeiros parâmetros foram quantificados em quatro níveis: ausente, ligeira, moderada ou grave, de acordo com a apreciação subjectiva do patologista. A graduação da fibrose baseou-se na aplicação do sistema de Ishak (24).

As reacções adversas foram consideradas significativas, quando implicaram uma redução posológica, de qualquer dos fármacos, superior a 20%, durante mais de 20% da duração prevista de tratamento ou qualquer redução superior a 40%.

Para a análise dos resultados foram considerados todos os doentes que iniciaram retratamento, independente da sua duração, posterior redução posológica, abandono ou perda do seguimento.

A análise estatística foi efectuada com a aplicação SPSS© versão 11.5, através dos testes de Fisher, χ^2 com correcção de Pearson, T para variáveis independentes e Kolmogorov-Smirnov Z, de acordo com o tipo de variáveis, adoptando-se um nível de significância para valores de $p < 0,05$ (intervalo de confiança de 95%).

RESULTADOS

Características Demográficas e Clínicas

Foram incluídos 27 doentes, 21 dos quais do sexo masculino (77,7%), todos de raça caucasiana. A média de idades foi de 43,15 anos (26 a 70 anos). O genótipo 1 foi

identificado em 23 doentes (85,1%). Quinze doentes (55,6%) tinham efectuado um curso de IFN-*Std* em monoterapia antes do tratamento com a associação IFN-*Std* e RBV (Quadro 1).

Tratamento com IFN-*Std* e RBV

Antes do tratamento, os níveis de ALT eram iguais ou inferiores a duas vezes o valor de referência em 8 doentes. Situar-se entre duas e três vezes aquele valor em 12 doentes, entre três e quatro em 3 doentes e foram superiores a quatro em 4 doentes (média de 2,74 vezes o valor de referência). A razão AST/ALT foi inferior a 1 em todos os casos. A virémia foi inferior a 500.000 UI/L em 12 doentes e igual ou superior àquele valor em 15 doentes (média de 458.281,67 UI/L) (Quadro 1).

Foi realizada biopsia hepática, antes do tratamento inicial, em 21 doentes. Observou-se esteatose em 10 e siderose, mínima, em 4. A actividade inflamatória foi ligeira em 10 doentes, moderada em 8 e grave em 3. Na fibrose, por estágio de Ishak, 11 doentes (27,3%) estavam nos estádios 1 e 2, 8 doentes (12,5%) nos estádios 3 e 4 e 2 doentes (7,4%) nos estádios 5 e 6 (Quadro 2).

No decurso do tratamento, os dois doentes infectados com genótipos 2/3 completaram 6 meses de terapêutica, tendo ambos obtido resposta nula (Figura 1). Dos 25 doentes com genótipos 1 ou 4, 5 (20%) obtiveram resposta virológica precoce (RVP), entre os quais se verificaram dois escapes e três recidivas. Entre os 20 que não obtiveram RVP, 5 doentes suspenderam a terapêutica por decisão clínica e 15 completaram o curso terapêutico previsto. Nestes, obtiveram-se 11 respostas nulas, 3 respostas parciais e 1 escape (Figura 1). Em resumo, a resposta ao tratamento com IFN-*Std* e RBV foi nula em dois terços dos doentes (18 respostas nulas), observando-se ainda 3 respostas parciais, 3 escapes e 3 recidivas.

Retratamento com IFN-Peg e RBV

Antes do retratamento, os níveis de ALT eram iguais ou inferiores a duas vezes o valor de referência em 13 doentes, entre duas e três vezes aquele valor em 7 doentes, entre três e quatro em 3 doentes e foram superiores a quatro em 4 doentes (média de 2,56 vezes o valor de referência). A razão AST/ALT manteve-se inferior a 1 em todos os casos. A virémia foi inferior a 500.000 UI/L em 13 doentes e igual ou superior àquele valor em 14 doentes (média de 511.163,56 UI/L) (Quadro 1). Nestas variáveis - níveis de ALT e virémias - não se observaram diferenças estatisticamente significativas relativamente aos valores obtidos antes do tratamento (médias da ALT: 2,74 vs 2,56 vezes o valor

Quadro 1 - Características Demográficas e Clínicas (N=27)

	N	%	Média e extremos	Desvio padrão
Idade (anos)	-	-	43,15 (26-70)	9,134
Raça				
Branca	27	100	-	-
Outras	0	0	-	-
Sexo				
Masculino	21	77,7	-	-
Feminino	6	22,2	-	-
Monoterapia prévia com IFN	15	55,6	-	-
Genótipo				
1	23	85,1	-	-
2	1	3,1	-	-
3	1	3,1	-	-
4	2	7,4	-	-
ALT antes do tratamento (xULN)	-	-	2,74 (1,83-6,97)	1,19
≤ 2	8	29,6	-	-
2-3	12	44,4	-	-
3-4	3	11,1	-	-
≥ 4	4	14,8	-	-
ALT antes do retratamento (xULN)	-	-	2,56 (0,97-8,63)	1,62
≤ 2	13	48,1	-	-
2-3	7	25,9	-	-
3-4	3	11,1	-	-
≥ 4	4	14,8	-	-
Virémia antes do tratamento (UI/L)	-	-	458.281,67 (8.410-850.000)	263.130,32
< 500.000	12	44,4		
≥ 500.000	15	55,5		307.963,09
Virémia antes do retratamento (UI/L)	-	-	511.163,56 (104.000-1.340.000)	
< 500.000	13	48,1		
≥ 500.000	14	51,8		

Legenda: IFN = interferão; ALT = alanina aminotransferase.

de referência, $p=0,069$; média das virémias: 458.281,67 UI/L vs 511.163,56 UI/L, $p=0,403$).

Os 2 doentes com genótipos 2 e 3 efectuaram 6 meses de terapêutica, tendo-se obtido 1 RVS e 1 recidiva (Figura 2). Entre os restantes (genótipos 1 ou 4), todos atingiram o 3º mês de terapêutica, verificando-se RVP em 14 (56%). Destes 14 doentes, 2 suspenderam a terapêutica (um por perda do seguimento e outro por pneumonite de hipersensibilidade) e os restantes 12 completaram a duração prevista, entre os quais houve 6 RVS, 1 recidiva, 4 escapes e 1 resposta parcial. Entre os 11 doentes que não obtiveram RVP, 8 completaram o curso terapêutico previsto, observando-se 1 recidiva, 1 escape e 6 respostas nulas. Os restantes 3 suspenderam o tratamento (2 por decisão clínica e 1 por depressão grave).

Globalmente obtiveram-se 7 RVS, correspondendo a 25,9% dos doentes que iniciaram o retratamento.

Reacções Adversas ao Retratamento

Verificaram-se 3 reacções adversas motivando redução posológica. Em dois casos, impôs-se mesmo a paragem definitiva do tratamento, um pela pneumonite de hipersensibilidade atrás referida, ao 3º mês, e outro por depressão *major*, ao 6º mês. Se no primeiro caso a resposta virológica foi nula, no segundo houve negatização seguida de posterior reaparecimento de virémias detectáveis. Registou-se ainda um caso de anemia, que acarretou redução da dose diária de ribavirina em 50% a partir do 2º mês.

Observação dos Resultados e Análise Estatística

Foi analisada a relação entre a presença de RVS e as seguintes variáveis: idade, sexo, níveis de ALT e virémia

Quadro 2 - Características Histológicas (N=21)

	N	%
Esteatose	11	52,4
Ausente	6	28,6
Ligeira	3	14,3
Moderada	1	4,8
Grave		
Siderose	17	80,9
Ausente	4	19,0
Ligeira	0	0
Moderada	0	0
Grave		
Actividade inflamatória	0	0
Ausente	10	47,6
Ligeira	8	38,1
Moderada	3	14,3
Grave		
Fibrose - Estádio de Ishak	11	52,4
1-2	8	38,1
3-4	2	9,5
5-6		

antes do retratamento, genótipo, grau de esteatose e de siderose, actividade inflamatória, estágio histológico, curso prévio de monoterapia com interferão, RVP ao tratamento e ao retratamento e resultado do tratamento anterior com IFN-*Std* e RBV (Quadro 3).

Relativamente à idade, não houve diferença entre o grupo de doentes com RVS e a restante amostra ($p=0,639$). Um terço dos doentes de sexo masculino obteve RVS, enquanto nenhuma das 6 mulheres atingiu aquele desiderato, embora tal diferença não tenha atingido significado estatístico ($p=0,131$). Apesar da relação directa entre os níveis de ALT pré-retratamento e a taxa de RVS, com valores de ALT ≤ 2 , 2-3, 3-4 e ≥ 4 vezes o normal, associados a RVS de 15,4%, 28,6%, 33,3% e 50%, respectivamente, também esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,2$). O mesmo sucedeu relativamente aos genótipos, em que a taxa de RVS associada ao genótipo 1, predominante na nossa população, foi de 21,7 %, atingindo os 50% nos genótipos 2/3 e 4, sem que esta diferença tenha sido significativa ($p=0,423$). Dos doentes com virémias inferiores a 500.000 UI/L a RVS foi de 22,2%, descendo para metade nos casos de virémias iguais ou superiores àquele valor ($p=0,492$). Nos doentes que tinham sido submetidos a curso prévio de interferão em monoterapia, a RVS foi de 6,6%, ascendendo a 50% nos que não efectuaram a referida terapêutica, com uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,016$).

A RVS foi de 10% em presença de esteatose hepática, aumentando para 27% nos casos em que esta foi inexistente ($p=0,503$). Dos 4 doentes em que foi documentada

a presença de ferro no tecido hepático, nenhum obteve RVS, enquanto na sua ausência a taxa de RVS cifrou-se em 23,5% ($p=0,423$). Relativamente à actividade inflamatória, houve uma associação linear com a RVS, cujos valores foram de 10%, 25% e 33,3% nos graus 1, 2 e 3, respectivamente, embora não significativa ($p=0,503$). Quanto ao estágio de fibrose, observou-se uma relação inversamente proporcional, com taxas de RVS de 27,3%, 12,5% e 0% nos estádios de Ishak 1-2, 3-4 e 5-6, igualmente sem significado estatístico ($p=0,582$).

A RVS foi de 40% em caso de RVP ao tratamento inicial, fixando-se nos 25% na sua ausência ($p=0,388$). A diferença foi mais marcada no caso da RVP ao retratamento, sendo que 42,8% dos que obtiveram esta resposta atingiram RVS, enquanto nenhum dos restantes teve o mesmo resultado, atingindo, neste caso, significado estatístico ($p=0,013$).

Finalmente, e de acordo com a resposta ao tratamento anterior, observou-se RVS em 17% dos que anteriormente tinham obtido uma resposta nula, 33,3% nas respostas parciais ou escapes e 66,6% no caso de se tratar de uma recidiva, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,732$).

Em suma, considerando um nível de significância para valores de $p < 0,05$ (intervalo de confiança de 95%), as únicas variáveis associadas à RVS com significado estatístico, foram a RVP ao retratamento ($p=0,013$) e a ausência de curso prévio de interferão em monoterapia ($p=0,016$).

DISCUSSÃO

Apesar dos notáveis progressos terapêuticos que têm caracterizado os últimos anos, em cerca de 50% dos doentes com hepatite C crónica o tratamento não é eficaz.

Em doentes que não responderam à associação de IFN-*Std* e RBV, as opções terapêuticas estão mal definidas, pela escassez de estudos publicados, designadamente no que se refere à eficácia do retratamento com IFN-Peg e RBV. Apesar de estarem em curso ensaios prospectivos e controlados que poderão clarificar esta questão, apenas estão publicados os resultados finais do estudo HALT-C. Neste grande ensaio, 604 doentes com fibrose avançada ou cirrose que não responderam à terapêutica com IFN-*Std*, em monoterapia ou associado a RBV, foram retratados com IFN-Peg e RBV. À 20ª semana de terapêutica, a persistência de virémias detectáveis determinou a instituição de terapêutica de manutenção com IFN-Peg em doses baixas, enquanto a sua negativação implicou a continuação da terapêutica até às 48 semanas. A taxa global de eficácia foi de 18%, mas de apenas 12% nos

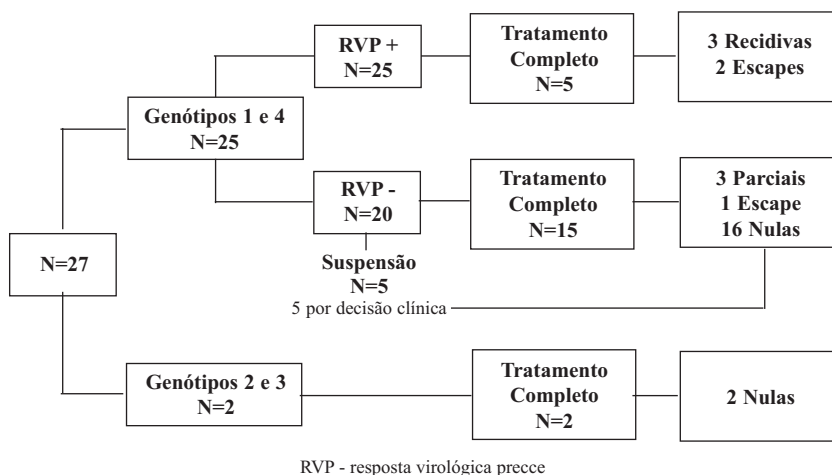


Figura 1 - Evolução do tratamento com interferão *standard* e ribavirina.

doentes previamente tratados com a associação IFN-*Std* e RBV e de 28% nos que tinham efectuado IFN-*Std* em monoterapia.

Os resultados preliminares de outro grande estudo, o EPIC-3, foram já publicados sob a forma de resumo. Neste ensaio, os autores reportaram os resultados preliminares dos primeiros 575 doentes que já completaram a terapêutica, cuja taxa de RVS atingiu 21%, mais elevada do que a observada no HALT-C. Contudo, ambos os estudos têm por principal objectivo avaliar a eficácia da terapêutica de manutenção com IFN-Peg, em baixas doses, no retardamento da progressão da fibrose ou evolução da cirrose. Assim, os critérios de inclusão adoptados determinaram a constituição de um grupo selec-

cionado de doentes em que seria de prever, *a priori*, uma baixa eficácia da terapêutica, pelo que a extrapolação destes dados para uma população não seleccionada de doentes sem resposta à terapêutica deve ser cautelosa.

Na nossa série de 27 doentes, a taxa global de RVS atingiu os 25,9% (7/27) o que, de *per se*, poderá constituir um argumento favorável ao retratamento. Estes resultados são bastante superiores aos observados no HALT-C, para o que poderá concorrer o facto de não serem tão prevalentes, na nossa população, os factores de má resposta à terapêutica, particularmente representados no grupo de doentes incluídos naquele ensaio, designadamente uma média etária mais baixa, a inexistência de doentes de raça negra, o predomínio de estádios

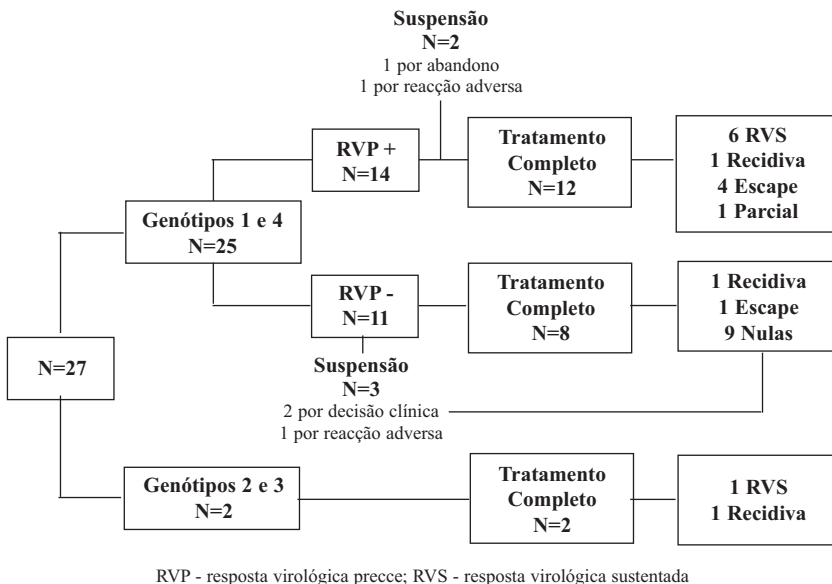


Figura 2 - Evolução do retratamento com interferão peguilado e ribavirina.

Quadro 3 - Relação das variáveis com a resposta ao retratamento (RVS)

	N	RVS ao retratamento		P
		N	%	
Idade				0,639
Sexo				0,131
Masculino	21	7	33,3	
Feminino	6	0	0	
ALT média antes do retratamento (xULN)				0,200
≤ 2	13	2	15,4	
2-3	7	2	28,6	
3-4	3	1	33,3	
≥ 4	4	2	50	
Virémia antes do retratamento (UI/L)				0,492
≤ 500.000	13	5	38,5	
> 500.000	14	2	14,3	
Genótipo				0,423
1	23	5	21,7	
não-1	4	2	50	
Monoterapia prévia com Interferão				0,016
Sim	15	1	6,6	
Não	12	6	50	
Esteatose				0,503
Ausente	11	3	27,3	
Ligeira	6	0	0	
Moderada	3	1	33,3	
Grave	1	0	0	
Siderose				0,423
Ausente	17	4	23,5	
Ligeira	4	0	0	
Grau de actividade inflamatória				0,503
1	10	1	10	
2	8	2	25	
3	3	1	33,3	
Estádio de Ishak				0,582
1 e 2	11	3	27,3	
3 e 4	8	1	12,5	
5 e 6	2	0	0	
RVP ao tratamento (genótipos 1 e 4)	25			0,388
Sim	5	2	40	
Não	20	5	25	
Resposta ao tratamento anterior				0,732
Nula	18	3	16,7	
Parcial	3	1	33,3	
Escape	3	2	66,6	
Recidiva	3	1	33,3	
RVP ao retratamento (genótipos 1 ou 4)	25			0,048
Sim	14	6	42,8	
Não	11	0	0	

de fibrose menos avançados e virémias significativamente inferiores, entre outros.

Na análise estatística, apenas 2 factores - a RVP ao retratamento e a ausência de monoterapia prévia com interferão *standard* - obtiveram correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com a RVS, podendo ser considerados como factores preditivos dessa resposta.

A avaliação da RVP, ao 3º mês de terapêutica, é um procedimento recomendado, com base em ampla evidência científica, que tem por objectivo prever a resposta final ao tratamento, nos doentes com genótipos 1 e 4 (23). Se por um lado autoriza a decisão de suspensão antecipada do tratamento caso a resposta seja negativa, permitindo evitar a exposição desnecessária a um tratamento moroso, dispendioso e potencialmente deletério, por outro lado reforça a necessidade de manutenção do tratamento caso a mesma seja positiva, eventualmente consolidando a adesão à terapêutica. Conquanto esta regra seja consensualmente aceite e formalmente indicada no tratamento de doentes *naive*, a sua validade não está estabelecida no retratamento.

A fracção de doentes com RVP que obteve RVS foi de 7/16 (43,75%), o que lhe confirma capacidade preditiva de um resultado favorável e reforça a necessidade de manutenção da terapêutica. Simultaneamente, nenhum dos doentes sem RVP obteve RVS, sugerindo que, nestes doentes, o risco-benefício de manter a terapêutica é desfavorável. A conjugação destes dados permite inferir que, no retratamento, tal como demonstrado para o tratamento de doentes *naive*, a RVP mantém validade como factor prognóstico da resposta ao tratamento.

Apenas 6,6% (1/15) dos doentes que efectuaram interferão *standard* em monoterapia (a que se sucede nova falência da associação IFN-*Std* e RBV) obtiveram RVS ao retratamento. Este valor ascende a 50% (6/12) nos que não tinham realizado o referido curso terapêutico inicial, com uma diferença estatística clara ($p = 0,016$). Assim, nos doentes que tenham sido submetidos a interferão *standard* em monoterapia, pensamos que o retratamento deverá ser desaconselhado. Os resultados obtidos neste estudo não permitem inferir, objectivamente, sobre a explicação para este facto. Podemos apenas admitir que este grupo corresponda a uma população particularmente resistente aos tratamentos baseados no interferão, devido a factores virais ou do próprio hospedeiro.

Entre os restantes factores analisados, nomeadamente os genótipos, os níveis de ALT, a virémia, a actividade inflamatória, a fibrose e o escape ou recidiva ao tratamento anterior, propostos como preditivos de uma resposta favorável, (13,14,16,23,25) não obtivemos

associação estatisticamente significativa com RVS, o que se poderá dever à dimensão da amostra. Contudo, tendo em atenção este facto, deverão ser cautelosamente equacionadas algumas variáveis, com uma associação sólida, ainda que sem significado estatístico, com a RVS. Relativamente ao sexo, foram os homens que melhor responderam (33,3% vs 0%). Apesar de descrita uma equiparação da resposta entre os sexos com o interferão peguilado, não seria de esperar uma inversão da resposta habitual, o que se poderá atribuir à composição da amostra, englobando uma maioria clara de doentes do sexo masculino (21 homens e 6 mulheres). Quanto aos restantes factores estudados, os resultados obtidos foram sobreponíveis aos descritos na literatura (13,14,16,23,25). O genótipo 1 foi o que se associou a menor taxa de RVS (21,7% vs 26,9% no global). Apesar de ser o genótipo mais prevalente, esta preponderância foi ainda mais acentuada na nossa amostra, com 23 dos 27 doentes infectados com aquele genótipo. Relativamente aos níveis de ALT, ao estadio e à resposta ao tratamento anterior, como esperado, observou-se uma relação linear com a taxa de RVS. Valores de ALT ≥ 4 vezes o normal corresponderam a 50% de RVS, descendo progressivamente para 33,3%, 28,6% e 15,4% nas subidas da ALT para 3, 2 e ≤ 1 vezes o normal, respectivamente, ou seja, como esperado, a maior elevação da ALT correspondeu a maior probabilidade de RVS. Obteve-se também uma relação linear entre RVS e estadio histológico (RVS de 27,3%, 12,5% e 0% nos estadios de Ishak 1-2, 3-4 e 5-6 respectivamente), o que significa que as respostas mais favoráveis ocorreram precisamente nos estadios mais precoces. Considerado o resultado do tratamento anterior, foram os doentes com algum tipo de resposta (não-nula), aqueles que tiveram maior fracção de RVS (17% na resposta nula, 33,3% na parcial, 33,3% no escape e 66,6% na recidiva).

Globalmente, os dados apresentados parecem constituir argumentos favoráveis à opção pelo retratamento. O factor preponderante de selecção para a decisão de iniciar o retratamento será a ausência de monoterapia prévia com IFN-*Std*, enquanto a presença de RVP, após início da terapêutica, deverá manter valor preditivo da resposta final. Embora sem significado estatístico, os restantes factores analisados deverão ser considerados nesta ponderação, de forma a otimizar a relação risco-benefício desta estratégia.

CONCLUSÃO

A taxa de RVS obtida com o retratamento, de 25,9%, poderá justificar o recurso a esta estratégia.

Os factores associados a RVS, com significado estatístico, foram a RVP ao retratamento e a ausência de curso prévio de INF-*Std* em monoterapia, cuja aplicação na selecção e decisão terapêutica dos doentes candidatos a retratamento, deverá optimizar a taxa de eficácia e melhorar o risco-benefício desta estratégia.

Nestas circunstâncias, o retratamento com IFN-Peg e RBV deve ser considerado, particularmente se estiverem presentes os factores preditivos de uma resposta favorável.

Correspondência:

Ricardo Freire
Serviço de Gastroenterologia
Hospital de São Bernardo
Rua Camilo Castelo Branco
2910 Setúbal
Telefone: 265 549 070
e-mail: ricardofreire@netvisao.pt

BIBLIOGRAFIA

- Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35-47
- Pereira J, Neves I. Dadores de sangue e hepatite C - Conferência de Consenso sobre hepatite C. *GE - Jornal Português de Gastroenterologia* 1999; 6(suppl 1): 49-55.
- Marinho RT, Moura MC, Gíria JA, Ferrinho P. Epidemiological aspects of hepatitis C in Portugal. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1076-7
- Direcção de Serviços de Informação e Análise - Divisão de Epidemiologia. Doenças de Declaração Obrigatória, 2000-2004. Lisboa: Direcção-Geral de Saúde; 2005: 35.
- Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 324-8.
- Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): 1-2.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diodati G, Tremolada F, Nevens F, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1997; 27: 201-5.
- Colombo M. Natural history and pathogenesis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 25-30.
- Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: (suppl 1): 121-7.
- Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis interferon alpha-2b trials. *Hepatology* 1997; 26: S 83-8.
- McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for the treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
- Hoofnagle JH. Treatment of chronic hepatitis C in non-Responders. In: Marcellin P, ed. *Management of patients with viral hepatitis*. Paris: APMVAH; 2004: 89-101.
- Shiffman ML. Management of patients with chronic hepatitis C virus infection and previous nonresponse. *Rev Gastroenterol Dis* 2004; 4 (suppl 1): 22-30.
- Jacobsen IM, Ahmed F, Russo MW, Brown RS, Lebovics E, Min A, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in non-responders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: final results (abstract). *Gastroenterology* 2003; 124: A 540.
- Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-23
- Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
- McHutchinson JG, Poynard T, Pianko S, Gordon SC, Reid AE, Dienstag J, et al. The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. The International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1317-23.
- Theodore D, Shiffman ML, Sterling RK, Bruno CJ, Weinstein J, Crippin JS, et al. Intensive interferon therapy does not increase virological response rates in African Americans with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 140-5.
- Poynard T, Schiff R, Terg F, Goncalves M, Diago J, Reichen, et al. Sustained virologic response (SVR) in the EPIC3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment failures receiving peg-intron/rebetol (PR) weight based dosing (WBD) (abstract). *J Hepatol* 2005; 42(Suppl 2): 40.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
- Dantzer TE, Lawitz EJ. Treatment of chronic hepatitis C in non-responders to previous therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 78-85.