

## Resposta sustentada após 1 ano de interferon isolado ou associado a ribavirina em pacientes com cirrose pelo vírus C<sup>1</sup>

Hugo Cheinquer<sup>2</sup>, Silvia C. Borges<sup>3</sup>, Nelson Cheinquer<sup>4,5</sup>,  
Samara Arientes<sup>5</sup>, Régis Garcia<sup>5</sup>, Nilo Ikuta<sup>6</sup>,  
Vagner Lunge<sup>6</sup>, André Fonseca<sup>6</sup>

*OBJETIVO: Este trabalho teve por objetivo avaliar a taxa de resposta completa ao final do tratamento e de resposta sustentada em pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C tratados com interferon isolado ou combinado com ribavirina.*

*PACIENTES E MÉTODOS: Um total de 33 pacientes cirróticos ambulatoriais, VHC positivos, sem outras causas identificáveis de doença hepática, compensados e classificados como Child-Pugh A, foram divididos em dois grupos, de forma não-randomizada: Grupo 1 (n=13), tratado com interferon 3 MU, subcutâneo, três vezes por semana, por 12 meses; Grupo 2 (n=20), tratado com interferon na mesma posologia anterior, associado a ribavirina, 1000 mg/dia, via oral, em duas tomadas, diariamente, por 12 meses.*

*RESULTADOS: Dos 33 pacientes, 24 (73%) eram homens e a idade variou entre 35 e 72 anos (média de 50,7 ± 9 anos). A taxa de resposta completa ao final do tratamento e de resposta sustentada foi, respectivamente, de 1/13 (8%) e 0/13 (0%) no Grupo 1 versus 11/20 (55%) e 7/20 (35%) no Grupo 2 (P<0,005). Ambos os grupos eram semelhantes quanto a idade, sexo, ferritina sérica, gamaglutamil-transpeptidase, tempo estimado de doença, grau de atividade necro-inflamatória e genótipo do VHC. Comparando-se os pacientes não-respondedores (n=26) com aqueles que obtiveram resposta sustentada (n=7), observou-se que o único fator preditivo de resposta estatisticamente significativo foi o tipo de tratamento utilizado (P<0,002).*

*CONCLUSÕES: Pacientes ambulatoriais com cirrose compensada causada pelo VHC apresentam taxa de resposta sustentada significativamente superior quando tratados com 1 ano de interferon combinado com ribavirina, em comparação com interferon isolado pelo mesmo período. Não houve diferença estatística na frequência de efeitos adversos entre os grupos.*

*Unitermos: Cirrose; VHC; tratamento com interferon; tratamento com interferon e ribavirina.*

---

<sup>1</sup> Trabalho realizado na Disciplina de Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA). Fellow em hepatologia, *Center for Liver Diseases*, Miami, FL, EUA. Correspondência: Dr. Hugo Cheinquer, Rua Hilário Ribeiro 202/502, CEP 90430-000, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone/fax: +55-51-346-2890. e-mail: drhugo@pro.via-rs.com.br

<sup>3</sup> Fellow em gastroenterologia, *Center for Liver Diseases*, Miami, FL, EUA.

<sup>4</sup> Centro de Saúde Murialdo.

<sup>5</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>6</sup> Simbios Biotecnologia; Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Sustained response after 1 year of treatment with interferon, alone or combined with ribavirin, in positive hepatitis C virus cirrhotic patients**

*OBJECTIVE: The objective of this study was to assess the rate of end of treatment complete response and sustained response in positive HCV cirrhotic patients that were either treated with interferon only, or with interferon in combination with ribavirin.*

*PATIENTS AND METHODS: A total of 33 ambulatory HCV-positive cirrhotic patients, without any other identifiable etiology of liver disease and classified as Child-Pugh A were divided in a non-randomized manner into the following groups: Group 1 (n=13), treated with subcutaneous doses of interferon (3 UM), three times per week, for 12 months; Group 2 (n=20), treated with the same interferon schedule as described above, though associated with oral ribavirin (1000 mg/day) twice a day for 12 months. Among the 33 patients, 24 (73%) were male, and the age of all patients ranged from 35 to 72 years (mean of 50.7 ± 9 years).*

*RESULTS: The rate of end of treatment complete response and of sustained response for Group 1 was 1/13 (8%) and 0/13 (0%) respectively, versus 11/20 (55%) and 7/20 (35%) for Group 2 (P<0.005). The groups did not differ significantly with respect to age, sex, serum, serum ferritin, gamma-glutamyl-transpeptidase, estimated disease duration, degree of necro-inflammatory activity, and HCV genotype. Upon comparing patients that did not present a sustained response (n=26) with patients that did present a sustained response (n=7), we observed that the only predictor of sustained response with statistical significance was the type of treatment employed (P<0.002).*

*CONCLUSIONS: Ambulatory patients with compensated cirrhosis caused by the HCV, when submitted to the interferon and ribavirin treatment for 1 year, presented a statistically significant higher rate of sustained response than patients submitted to the interferon only treatment for the same period of time. There was no statistically significant difference between the groups in terms of frequency of side-effects.*

*Key-words: HCV virus; cirrhosis; interferon treatment; ribavirin treatment.*

---

Revista HCPA 1998;18 (3): 259-68

## Introdução

O vírus da hepatite C (VHC) é considerado uma das principais causas de doença hepática, com mais de 150 milhões de indivíduos cronicamente infectados em nível mundial (1). Apesar da história natural da infecção pelo VHC não estar ainda totalmente elucidada, acredita-se que entre 20 e 50% dos casos apresentam evolução para cirrose em um período de 10 a 30 anos após o contágio (2). Em seguimento de 9 anos, demonstrou-se que metade dos pacientes com cirrose pelo VHC irão apresentar sinais de insuficiência hepática e/ou hipertensão porta, sendo verificada uma taxa de mortalidade

ao redor de 10% nesse período, tanto por falência hepática quanto carcinoma hepatocelular (CHC) (3). Apenas nos Estados Unidos verificam-se, anualmente, cerca de 10 mil mortes e pelo menos 1000 transplantes hepáticos diretamente relacionados ao VHC (4).

O tratamento de escolha para hepatite crônica C baseia-se no uso de interferon (IFN) por 1 ano, embora existam estudos recentes sugerindo que a combinação com ribavirina (RIB), um análogo de nucleosídeos com atividade antiviral contra amplo espectro de vírus RNA e DNA, possa aumentar consideravelmente a taxa de resposta sustentada sem elevar de forma significativa a frequência de efeitos adversos (5,6).

Sabe-se que pacientes com cirrose compensada podem ser tratados com segurança; porém, a eficácia parece ser menor nessa população e os resultados, controversos. De fato, enquanto alguns estudos mostram aumento da sobrevida, com redução na ocorrência de insuficiência hepática e CHC (7-9), outros autores não confirmam esses achados (10,11). Este trabalho teve por objetivo comparar a taxa de resposta sustentada obtida com 12 meses de IFN isolado ou associado a RIB em pacientes ambulatoriais com diagnóstico de cirrose pelo VHC, sem qualquer evidência clínica e/ou bioquímica de descompensação hepática.

## Pacientes e métodos

No período de agosto de 1992 a agosto de 1998, 84 pacientes consecutivos, VHC positivos e portadores de cirrose documentada histologicamente, foram avaliados ambulatorialmente, de forma prospectiva, pelo Grupo de Estudos em Hepatite Viral (GEHV), em Porto Alegre, RS. Destes, 33 (39%) foram tratados e possuíam tempo suficiente de seguimento para serem analisados neste estudo, sendo divididos de forma aberta e não-randomizada em dois grupos. O Grupo 1 foi formado por 13 (39%) pacientes tratados com esquema de IFN isolado (3 MU), três vezes por semana, por 12 meses; o Grupo 2 foi formado por 20 (61%) pacientes tratados com o mesmo esquema de IFN acrescido de RIB, 1000 mg/dia divididos em duas tomadas diárias, por 12 meses. O tratamento foi interrompido nos pacientes que apresentaram aminotransferases elevadas e/ou positividade para o RNA-VHC no 6º mês de tratamento.

Todos os pacientes possuíam anti-VHC positivo por método de enzima imuno-ensaio (ELISA) de segunda ou terceira geração e detecção do RNA-VHC por reação em cadeia da polimerase pós-transcrição reversa (RT-PCR, Simbios Biotecnologia, *in-house*), realizada por técnica *double-nested*, utilizando *primers* da região 5' não-codificante do genoma viral e limite de detecção estimado em 1000 cópias de RNA-VHC/ml, conforme descrição previamente publicada (12). Todas as amostras de soro foram armazenadas a -70°C e processadas no máximo

7 dias após a colheita, sendo realizadas em pelo menos quatro ocasiões: pré-tratamento, final do tratamento, 6 meses pós-tratamento e, no caso de elevação das aminotransferases durante o tratamento, após haverem normalizado.

Alguns pacientes foram submetidos a genotipagem do VHC, de acordo com a técnica de *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) (13). Resumidamente, uma alíquota de 5 ml do produto externo da PCR pós-transcrição reversa foi digerido com 1U cada da enzima Rsa I e Hae III em solução tampão, por 1,5 hora a 37°C, e 1U cada de BstNI e HinfI por 1,5 hora a 37°C mais 1,5 hora a 60°C. O produto da digestão foi então separado por eletroforese em gel de poli-acrilamida a 12,5% e visualizado por coloração rápida de prata. Os padrões de bandas dos diferentes genótipos do VHC foram interpretados de acordo com critérios previamente publicados (13).

Nenhum paciente apresentava HBsAg, alcoolismo ativo ou uso atual de drogas ilícitas, autoanticorpos, hemocromatose, uso de drogas hepatotóxicas, deficiência de alfa-1-antitripsina, tratamento prévio com interferon ou corticóides, HIV e hemodiálise.

A biópsia hepática foi obtida através do uso de agulha trucut guiada por ultra-sonografia. O tecido hepático obtido por punção biópsia hepática foi fixado em formalina a 10% e incluído em parafina, sendo diagnosticada cirrose através da presença de fibrose, regeneração nodular e alteração da arquitetura hepática. Além do diagnóstico histológico convencional, procedeu-se à realização de escore numérico de atividade necro-inflamatória periportal de cada fragmento de biópsia hepática por patologista independente, baseado nos seguintes critérios: Grau 1: atividade necro-inflamatória restrita à membrana limitante, compatível com hepatite crônica persistente (HCP); Grau 2: presença de necrose em saca-bocado discreta, compatível com hepatite crônica ativa leve (HCAL); Grau 3: necrose e inflamação invadindo o parênquima, porém sem pontes, compatível com hepatite crônica ativa moderada (HCAM); Grau 4: necrose e inflamação invadindo o parênquima e formando necrose em ponte, compatível com hepatite crônica ativa intensa (HCAI).

Os tipos de resposta ao tratamento antiviral obedeceram as seguintes definições:

**Não-respondedor (NR):** ausência de normalização da aminotransferase da alanina (ALT) e negatificação do RNA-VHC por PCR ao final do tratamento;

**Escape ou breakthrough (ESC):** nova elevação da ALT e positividade do RNA-VHC por PCR durante o tratamento, após haverem normalizado;

**Resposta completa ao final do tratamento (RCFT):** normalização da ALT e negatificação do RNA-VHC por PCR ao final do tratamento;

**Recidiva (REC):** nova elevação da ALT e positividade do RNA-VHC por PCR nos 6 meses de seguimento pós-tratamento, em pacientes que já haviam atingido a RCFT;

**Resposta sustentada (RS):** permanência de ALT normal e RNA-VHC negativo por PCR ao final dos 6 meses de seguimento pós-tratamento, em pacientes que já haviam atingido a RCFT. Na eventualidade de resultados divergentes entre ALT e PCR, optou-se pela definição de resposta baseada no critério virológico (RNA-VHC por PCR).

A análise estatística foi feita pelo teste de

Kruskal-Wallis ( $\chi^2$  KW) nas comparações entre variáveis quantitativas e variáveis qualitativas descritivas. O nível mínimo de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ . Os resultados foram analisados de acordo com intenção-de-tratamento, considerando-se os pacientes que interromperam o tratamento por qualquer motivo como não-respondedores.

Todos os pacientes assinaram consentimento informado.

## Resultados

Em relação aos dados demográficos, 24 (73%) dos 33 pacientes eram homens e nove (27%), mulheres. A idade variou entre 35 e 72 anos (média de  $50,7 \pm 9$  anos).

Os 13 pacientes do Grupo 1, tratados apenas com IFN, eram semelhantes aos 20 pacientes do Grupo 2, tratados com IFN + RIB, quanto aos aspectos demográficos (sexo e idade), classificação de Child-Pugh (todos classificados como "A"), resultados laboratoriais (aminotransferases, gamaglutamil-

**Tabela 1.** Comparação entre os grupos tratados com interferon com e sem ribavirina

	Interferon isolado (n = 13)	Interferon + ribavirina (n=20)	Análise estatística <sup>a</sup>
Idade (anos)	50,7 ± 9,8 (37-72)	50,8 ± 8,8 (35-64)	NS
Sexo (Masculino/Feminino)	9/4	15/5	NS
Tempo de doença (anos)	18,9 ± 5,8 (11-27)	19,9 ± 5,5 (10-30)	NS
ALT (UI/l)	189,2 ± 114 (75-454)	226,6 ± 147,6 (55-594)	NS
Genótipos			NS
1	1/5 (20%)	5/11 (45%)	
2	1/5 (20%)	0/11 (0%)	
3	3/5 (60%)	6/11 (55%)	
Não realizado	8/13	9/20	
Atividade histológica (graus)	3,2 ± 0,7 (2-4)	3,1 ± 0,6 (2-4)	NS

<sup>a</sup>NS = não significativo.

transpeptidase e ferritina), tempo de contágio (estimado nos pacientes que possuíam fator de risco definido), grau de atividade inflamatória na avaliação histológica e genotipagem (tabela 1).

Comparando-se os 13 pacientes do Grupo 1, tratados com IFN isolado, e os 20 pacientes do Grupo 2, tratados com IFN + RIB, obteve-se os seguintes tipos de resposta, respectivamente (figura 1): NR [9/13 (69%) vs 4/20 (20%),  $P < 0,002$ ]; ESC [0/13 (0%) vs 2/20 (10%),  $P > 0,05$ ]; RCFT [1/13 (8%) vs 11/20 (55%),  $P < 0,002$ ] e RS [0/13 (0%) vs 7/20 (35%),  $P < 0,005$ ]. A taxa de recidiva, estimada a partir dos pacientes que obtiveram resposta completa ao final do tratamento, foi de 1/1 (100%) no Grupo 1 vs 4/11 (36%) no Grupo 2 ( $P < 0,05$ ).

Dentre os 13 pacientes do Grupo 1, dois (15%) necessitaram diminuição da dose e três (23%) necessitaram interrupção do tratamento. Por outro lado, dos 20 pacientes do Grupo 2, um

(5%) necessitou diminuição da dose de RIB e três (15%) necessitaram interrupção do tratamento por efeitos adversos. As diferenças observadas não foram consideradas estatisticamente significativas ( $P > 0,05$ ).

Do total de 33 pacientes cirróticos tratados, sete (21%) obtiveram RS. Comparando-se esses pacientes com os 26 (79%) restantes, a única diferença estatisticamente significativa encontrada foi o tipo de tratamento utilizado ( $P < 0,002$ ), sendo todas as demais variáveis consideradas não-significativas, incluindo a idade, sexo, ferritina, gamaglutamil-transpeptidase, níveis de ALT, tempo estimado de contágio, grau de atividade necro-inflamatória na biópsia hepática e genotipagem (tabela 2).

## Discussão

Reunião de consenso realizada em março

**Tabela 2.** Comparação entre as características dos pacientes com e sem resposta sustentada

	Sem resposta sustentada	Com resposta sustentada	Análise estatística <sup>a</sup>
Número de pacientes/Total (%)	26/33 (79%)	7/33 (21%)	NS
Idade (anos)	51,1 ± 9 (37-72)	49,4 ± 10 (35-62)	NS
Tempo de doença (anos)	19,3 ± 5,3 (10-27)	19,4 ± 6,7 (12-30)	NS
ALT (UI/l)	210 ± 136,8 (55-594)	218,9 ± 137 (110-454)	NS
Ferritina (ng/ml)	855,4 ± 1608,8	626,5 ± 735,3	NS
Genótipos			
1	5/14 (36%)	1/2 (50%)	NS
2	1/14 (7%)	0/2 (0%)	
3	8/14 (57%)	1/2 (50%)	
Não realizado	12/26	5/7	
Atividade histológica (grau)	3,1 ± 0,6	3,2 ± 0,8	NS

<sup>a</sup>NS = não significativo.

de 1997, nos Estados Unidos, pelos *National Institutes of Health* (NIH), definiu como tratamento padrão da hepatite crônica pelo VHC o uso de IFN por 12 meses, na dose de 3 MU, três vezes por semana. Nesta ocasião, foram definidos como candidatos ideais ao tratamento os pacientes com RNA do VHC positivo por PCR no soro, ALT elevada e atividade histológica significativa (necrose em saca-bocado e fibrose), sem descompensação hepática ou outras doenças sistêmicas significativas (14).

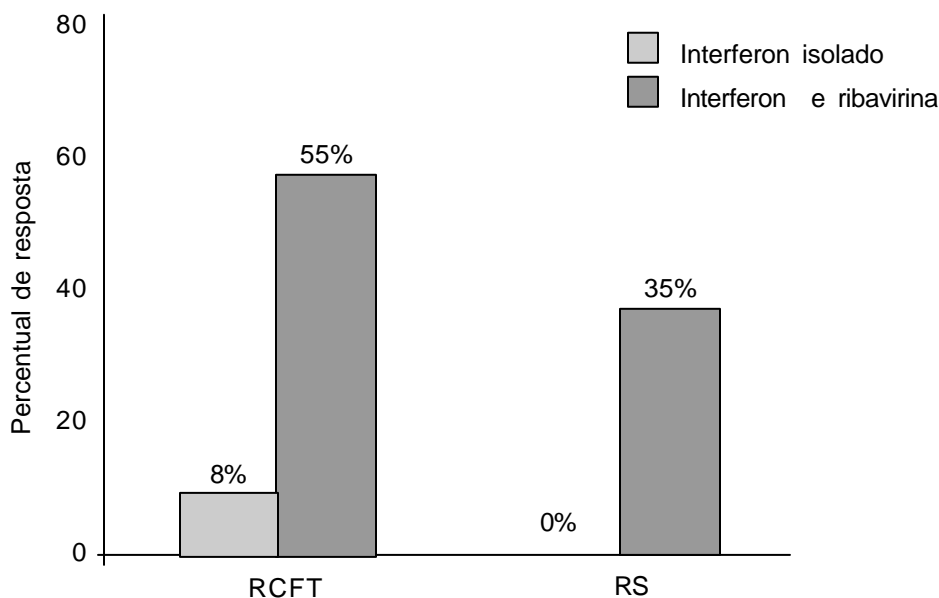
Com relação ao tratamento dos pacientes cirróticos compensados (sem ascite, icterícia, encefalopatia ou hemorragia digestiva relacionada a hipertensão porta), ficou estabelecido naquela ocasião que a decisão terapêutica deveria ser tomada entre o paciente e seu médico, considerando-se a relação risco-benefício em cada caso individual. Em consequência, os especialistas encontram-se atualmente divididos em dois grupos antagônicos: os que tratam e os que não tratam pacientes com cirrose documentada.

Os principais argumentos empregados por aqueles que são contrários ao uso de IFN em cirróticos baseiam-se, primeiramente, no fato de que a taxa de resposta sustentada parece ser menor nesses indivíduos e, em segundo lugar, na noção de que não haveria benefício algum

em eliminar-se o agente etiológico na fase de cirrose, pois esta representa fase avançada e irreversível da hepatite crônica C.

Quanto à eficácia do IFN na cirrose hepática, realmente existem evidências de que a resposta sustentada é menor nesses pacientes. De fato, Idilman et al. (3) revisaram recentemente 26 estudos publicados que permitiam comparação dos resultados do tratamento com IFN em cirróticos e não-cirróticos. De um total de 1315 pacientes, 884 (67%) tinham apenas hepatite crônica e 431 (33%), cirrose documentada histologicamente. A taxa de normalização da ALT ao final do tratamento foi de 53% no grupo sem cirrose e apenas 27% no grupo com cirrose. Análise do RNA-VHC por PCR estava disponível em somente nove dos 26 estudos, sendo evidenciada resposta virológica (negativação do RNA viral) em 30% de 297 casos sem cirrose e apenas 8% dos 153 casos com cirrose.

A eficácia a longo-prazo do IFN na cirrose por VHC foi melhor avaliada em três estudos recentes, sendo um prospectivo (8) e dois retrospectivos (9,10), compreendendo um total de 703 pacientes seguidos por 3 a 5 anos, em média. A taxa de resposta sustentada virológica foi de 14%, evidenciando baixo, porém não desprezível, percentual de eliminação do VHC



**Figura 1.** Taxa de resposta completa ao final do tratamento (RCFT) e resposta sustentada (RS) em pacientes cirróticos tratados com interferon com ou sem ribavirina.

nesse grupo de pacientes. Estudo de cinética viral, utilizando medidas freqüentes da viremia em 147 pacientes VHC positivos tratados com IFN, mostraram RNA-VHC negativo na 4<sup>o</sup> semana de tratamento em 21% dos 34 cirróticos, em comparação com 42% dos 113 não-cirróticos (15). Embora a taxa de recidiva tenha sido semelhante nos dois grupos, o número de não-respondedores foi superior nos pacientes com cirrose, sugerindo a necessidade de doses maiores de IFN ou combinação com outros agentes para melhorar sua eficácia.

Nesse sentido, um estudo recente (16) empregou dose de 9 MU de IFN alfa-2a, três vezes por semana, por 24 semanas, em 13 pacientes com cirrose causada por VHC genótipo 2, alcançando 57% de resposta sustentada. Porém, sabe-se que pacientes cirróticos são mais sensíveis aos efeitos adversos do IFN, dificultando o uso de doses elevadas. No entanto, excetuando-se leucopenia e trombocitopenia, a maior parte dos estudos analisados não sugere maior incidência de efeitos adversos do IFN em cirróticos, porém adverte que esses pacientes deveriam ser acompanhados de forma um pouco mais intensiva do que os não cirróticos durante o tratamento antiviral (3).

Quanto ao uso de outros agentes, recentemente dois estudos multicêntricos randomizados e controlados com IFN (3 MUI, três vezes por semana, por via subcutânea ou intramuscular) combinado a RIB (1000 a 1250 mg, diariamente, por via oral) ou placebo, por períodos de 6 e 12 meses, comprovaram que essa associação aumenta a eficácia do tratamento em pacientes com hepatite crônica C (5,6).

Em comparação com o uso de IFN isolado, os estudos mostraram resposta sustentada significativamente superior com o tratamento combinado, variando entre 13 e 19% com IFN isolado por 12 meses e 38 a 43% com IFN + RIB por 12 meses. Além disso, verificou-se que a taxa de resposta não foi afetada de forma significativa pela presença de fibrose em ponte ou cirrose. No estudo multicêntrico de McHutchison et al. (5), por exemplo, 250 pacientes apresentavam fibrose em ponte (grau 3) ou cirrose (grau 4), enquanto que 608 apresentavam ausência de fibrose (grau 0) ou apenas expansão fibrosa portal (grau 1). Curiosamente, a taxa de resposta

sustentada virológica com IFN + placebo por 12 meses foi de 13% no grupo com fibrose graus 3/4 vs 13% no grupo com fibrose graus 0/1. Do mesmo modo, nos pacientes tratados com IFN + RIB por 12 meses, verificou-se taxas de 38% no grupo com fibrose e 39% no grupo sem fibrose significativa, indicando que a terapêutica combinada induz à maior eliminação do VHC independente do grau de fibrose.

Por outro lado, dados conflitantes ocorreram no estudo multicêntrico de Poynard et al. (6). Naquele estudo, 152 pacientes apresentavam fibrose 3/4, enquanto que 628 possuíam fibrose 0/1, sendo observada resposta sustentada virológica em 10% do grupo com fibrose e 21% do grupo sem fibrose significativa, com uso de IFN + placebo por 12 meses. Do mesmo modo, nos pacientes que usaram IFN + RIB por 12 meses, verificou-se taxas de 33% no grupo com fibrose 3/4 vs 46% no grupo com fibrose 0/1. Assim, embora tenha havido considerável aumento na resposta virológica observada com IFN/RIB, esta foi significativamente menor entre os pacientes com fibrose avançada.

Em nosso estudo, dos 33 cirróticos tratados, verificou-se que apenas 1/13 (8%) pacientes que usaram IFN isolado por 12 meses apresentaram PCR negativo ao final do tratamento e nenhum apresentou resposta sustentada, enquanto que, dos 20 pacientes tratados com IFN + RIB por 12 meses, 11 (55%) e 7 (35%) apresentaram resposta virológica completa e sustentada, respectivamente. O fato de nenhum dos pacientes cirróticos por nós tratados com 12 meses de IFN isolado ter alcançado resposta sustentada diverge um pouco das taxas de 13% e 10% alcançadas nos estudos multicêntricos mencionados (5,6). Por outro lado, a ocorrência de 35% de resposta sustentada com IFN/RIB em nosso estudo é virtualmente idêntica aos 38% e 33% relatados respectivamente naqueles estudos (5,6). Estes dados comprovam que, mesmo na presença de cirrose estabelecida, é possível eliminar o VHC de forma sustentada em mais de um terço dos pacientes tratados com a combinação IFN/RIB.

Os efeitos colaterais não aumentam significativamente com o uso combinado de RIB, embora freqüentemente ocorra anemia hemolítica sub-clínica, raras vezes determinando

a suspensão da droga (5,6). Em nosso estudo, não houve diferença significativa quanto ao número de pacientes que necessitaram diminuição da dose e/ou interrupção do tratamento entre os grupos tratados com IFN associado ou não à ribavirina.

Além disso, um efeito benéfico observado durante o tratamento com RIB consiste no aumento do número de plaquetas reacionais à anemia, sendo especialmente importante quando se considera o tratamento de pacientes cirróticos trombocitopênicos. De fato, em estudo multicêntrico (6), a queda das plaquetas foi mais pronunciada nos grupos tratados com IFN e placebo do que nos que receberam IFN associado à RIB.

Quanto ao argumento de que a eliminação do VHC não parece mudar a história natural dos pacientes com cirrose, deve-se considerar o fato de que pacientes com cirrose compensada causada pelo VHC costumam apresentar um prognóstico relativamente bom a médio prazo, mesmo na ausência de tratamento antiviral. Nesse sentido, Fattovich et al. (17) acompanharam, por período médio de 5 anos, uma coorte de 384 pacientes VHC positivos com ALT elevada e cirrose compensada, evidenciando 91% de sobrevida, 18% de descompensação hepática e surgimento de CHC em apenas 7% dos casos. Porém, esse estudo identificou, através de criteriosa análise multivariada, um subgrupo de pacientes com idade acima de 54 anos, estigmas de hepatopatia crônica, bilirrubina maior do que 1 mg/dL e plaquetas inferiores a 130000 mm<sup>3</sup> os quais, embora compensados, apresentaram mortalidade duas vezes maior em relação aos demais pacientes. Assim, verifica-se que o potencial de evolução da cirrose por VHC varia de acordo com o tipo de paciente estudado, devendo-se evitar generalizações.

Quanto ao benefício real do uso de IFN em cirróticos, resta saber se a eliminação do VHC poderá influir de forma significativa na redução de morbi-mortalidade desses pacientes. Nesse sentido, uma série de estudos têm sugerido que cirróticos VHC positivos com resposta sustentada costumam apresentar menor evolução para insuficiência hepática, transplante hepático e CHC, observando-se inclusive melhora na sobrevida em relação aos controles não tratados

(3,7-9,15,16,18-20).

Em três estudos (8-10), reunindo 703 pacientes com cirrose por VHC, a taxa de CHC encontrada após seguimento de 3 a 5 anos foi de 15% nos 272 não tratados, 4% nos 371 não-respondedores ao IFN e 0 nos 60 casos com resposta sustentada. Interessante notar que o efeito benéfico do IFN ocorreu tanto nos pacientes que erradicaram o VHC quanto nos que permaneceram com a infecção ativa (não-respondedores), indicando que o efeito antiproliferativo pode ocorrer independentemente dos efeitos antiviral e imunomodulador.

Por outro lado, Kasahara et al. (18), analisando 1022 pacientes com hepatite crônica C associada ou não à cirrose, verificaram taxa de CHC 7 anos após em 6% dos respondedores sustentados em comparação com 21% dos respondedores transitórios e 26% dos não-respondedores. Resultados semelhantes foram descritos em outro estudo (19), sugerindo que o IFN, quando não elimina definitivamente o VHC, apenas atrasa temporariamente o surgimento do CHC, sem, contudo, impedir seu surgimento a longo prazo.

Deve ser ressaltado, contudo, que uma análise mais aprofundada desses estudos tem apontado algumas falhas metodológicas, sugerindo que as diferenças significativas encontradas na prevalência de CHC poderiam estar relacionadas a vícios de seleção dos pacientes, visto que os cirróticos respondedores ao IFN apresentavam menor idade e doença menos avançada em relação aos não-tratados e aos não-respondedores (11).

Nesse sentido, Serfaty et al. (20) acompanharam prospectivamente 103 cirróticos pelo VHC, sendo 59 tratados com IFN, por média de 12 meses. Importante ressaltar que os pacientes tratados não apresentavam qualquer diferença significativa em relação aos não tratados, quanto aos aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais. Seguimento de 4 anos mostrou taxa de CHC de 4% no grupo tratado vs 23% no não tratado, com sobrevida de 4 anos em 92% e 63%, respectivamente.

Por outro lado, Fattovich et al. (10), acompanhando 329 pacientes com cirrose compensada, não encontraram diferença significativa na propabilidade de CHC em 5 anos, sendo 2,1% no grupo tratado vs 2,7% no grupo



controle, aumentando assim a controvérsia em relação a este tema polêmico. Em nossa opinião, mesmo assumindo, como pensam alguns, que o IFN não modifica em nada a história natural da cirrose pelo VHC, ainda assim haveria benefício na erradicação desse agente viral em cirróticos compensados, pois esses pacientes podem, eventualmente, vir a necessitar transplante hepático. Nesta situação, pacientes PCR negativos teriam menor chance de recidivar a infecção viral no enxerto, como é a regra nos indivíduos PCR positivos pré-transplante, com potencial de evolução para cirrose e insuficiência hepática (3).

## Conclusões

Em um grupo de pacientes com cirrose compensada pelo VHC, analisou-se a segurança e a eficácia do tratamento com IFN isolado comparado a IFN + RIB, pelo período de 12 meses. Os resultados evidenciaram que mais de 1/3 dos pacientes que usaram o tratamento combinado obtiveram resposta sustentada virológica. Além disso, não foram observadas diferenças significativas na incidência de efeitos adversos entre os grupos.

Conclui-se que o tratamento de pacientes com cirrose pelo VHC utilizando-se a associação IFN/RIB é eficaz e seguro. Estudos futuros deverão elucidar se existe realmente benefício clínico em termos de morbi-mortalidade nessa população, embora vários estudos na literatura atual apontem para menor taxa de insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e óbito, especialmente nos pacientes que alcançam negatificação sustentada do RNA-VHC.

## Referências

- Shapiro CN. Epidemiology of viral hepatitis. In: American Association for the Study of Liver Diseases Postgraduate Course. Viral Hepatitis A to F: An Update. Chicago, 1994:1-12.
- Hopf U, Moller B, Kuther D, et al. Long term follow-up of posttransfusion hepatitis and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus. *J Hepatol* 1990;10:69-76.
- Idilman R, Demaria N, Colantoni A, Dokmeci A, Van Thiel DH. Interferon treatment of cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hep* 1997;4:81-91.
- Terrault N, Wright T. Interferon and hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1509-11.
- Mchutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-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, et al. Randomized trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
- Camm'a C, Dimarco V, Lo Iacono O, et al. Long term course of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:531-7.
- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomized trial of effects of interferon-a on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-5.
- Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141-7.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Effectiveness of interferon alpha on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in European patients with cirrhosis type C. *J Hepatol* 1997;27:201-5.
- Schalm SW, Fattovich G, Brouwer JT. Therapy of hepatitis C: Patients with cirrhosis. *Hepatology* 1997;26(suppl 1):128S-32S.
- Krug LP, Lunge VR, Ikuta N, et al. Hepatitis C virus genotypes in southern Brazil. *Braz J Med Res* 1996;29:1-4.
- McOmish F, Yap PI, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microb* 1994;32:884-92.
- NIH Consensus Development Conference: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(suppl 1): 1S - 155S.
- Brouwer JT, Nevens F, Kleter BEM, et al. Efficacy of interferon dose and prediction of response in chronic hepatitis C: Benelux Study in 336 patients. *J Hepatol* 1995;23(suppl 1):84.
- Ikeda K, Kumada H, Saitoh, et al. A randomized controlled trial of interferon-alpha in patients with cirrhosis by 2a/2b genotype hepatitis C virus. *J Hepatol* 1998;28:910-1.

17. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
18. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1394-402.
19. Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998;129:94-9.
20. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435-40.