

# ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE C

Gustavo Jacobucci Farah<sup>1</sup>  
Rodrigo Jacon Jacob<sup>2</sup>  
Roberto Kenji Nakamura Cuman<sup>3</sup>

FARAH, G. J., JACOB, R. J., CUMAN, R. K. N. A. Alternativa farmacológica para o tratamento de hepatite C. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umurama, v. 12, n. 2, p. 149-155, maio/ago. 2008.

**RESUMO:** A hepatite C é uma patologia com impacto pessoal, social e econômico, e apenas cerca de 20% das pessoas infectadas têm o vírus da hepatite C (VHC) diagnosticado. O tratamento precoce da hepatite C aguda, com interferon alfa, pode evitar o desenvolvimento de infecção crônica pelo VHC. A eficácia da terapia com IFN- $\alpha$  para o tratamento da hepatite crônica C é limitada por características da proteína, incluindo baixa estabilidade, meia-vida curta e imunogenicidade. Sendo assim, proteínas com adição de Polietilenoglicol - PEG retêm sua atividade biológica original. Além disso, dependendo do comprimento da cadeia de PEG e do processo de modificação empregado, as proteínas peguiladas podem resultar em aumento da atividade biológica. O tamanho e a ramificação do PEG 40 KDa, unido ao IFN- $\alpha$ -2<sup>3</sup>, confere a esta molécula uma absorção inicial sustentada e clearance lento, resultando em um maior tempo, até que se atinjam as concentrações séricas máximas. Esta farmacocinética melhorada promove exposição viral durante todo o intervalo de uma semana entre as aplicações e pode ser a chave para o aumento da eficácia em pacientes com HCC; porém, sendo um produto relativamente recente, merece continuadas pesquisas para se detectar reações adversas imprevisíveis ainda não descritas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Terapêutica medicamentosa; Hepatopatia; Hepatite C.

## PHARMACOLOGICAL ALTERNATIVE FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS C

**ABSTRACT:** Hepatitis C is an economical, social, and personal impact disorder, and just 20% of the infected have the hepatitis C virus diagnosed (HCV). Earlier treatment of Hepatitis C with alpha interferon can avoid the development of chronic infection caused by the HCV. The efficiency of the therapy with IFN- $\alpha$  for the treatment of chronic hepatitis C is limited by protein characteristics including low stability, short half-life, and immunogenicity. Thus, proteins with the addition of Polyethylene glycol - PEG retain its original biologic activity. Moreover, depending on the chain length of PEG and the modification process applied, the pegylated proteins may result in biologic activity increase. Therefore, the size and ramifications of PEG 40 KDa linked to IFN-alpha 2a gives to this molecule an initial absorption and slow clearance, resulting in a higher time until it reaches maximum serum concentrations. This improved pharmacokinetics promotes a viral exposition throughout one week interval among the applications, and it can be the key to increase the efficiency in patients with CHC; however, as it is a new product, it deserves continued researches in order to detect unpredictable side effects which have not been reported yet.

**KEYWORDS:** Medication therapy; Liver disease; Hepatitis.

## Introdução

A hepatite C constitui um significativo problema mundial, com um amplo impacto pessoal, social e econômico. Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2007, a hepatite C atingiu cerca de 170 milhões de pessoas no mundo, sendo 3,2 milhões somente no Brasil, onde a doença infecta cinco vezes mais do que a Aids. De acordo com o Ministério da Saúde, de cada 100 pacientes infectados 80 não eliminam o vírus. Desse total, em média, 25% precisarão de tratamento, dos quais de 50% a 80% alcançam a cura. Apenas cerca de 20% das pessoas infectadas têm o VHC diagnosticado. É aconselhável, portanto, um exame para grupos de alto risco como, por exemplo, indivíduos que tenham recebido sangue, derivados de sangue ou órgãos potencialmente infectados, usuários de drogas intravenosas, hemofílicos e pacientes submetidos à hemodiálise. À luz dos dados recentemente publicados, o tratamento precoce da hepatite C aguda, com interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ),

pode evitar o desenvolvimento de infecção crônica pelo VHC, e o diagnóstico precoce de pacientes com infecção aguda por VHC pode ter uma importância ainda maior. Sendo assim, tivemos por objetivo, realizar um levantamento bibliográfico sobre o tratamento medicamentoso com interferon, para a hepatite C.

## Desenvolvimento

O vírus da hepatite C é disseminado principalmente por contato direto com sangue humano. Existem seis genótipos principais do VHC (1 a 6) e múltiplos subtipos (designados a, b, c, etc.). Sua distribuição mundial apresenta ampla variação (ZEIN, 2000). Os genótipos 1 e 4 são mais resistentes à terapia do que os genótipos 2 e 3 e alguns estudos sugerem que a infecção pelo VHC genótipo 1b está associada à uma hepatopatia mais grave e um curso de infecção mais agressivo do que os outros genótipos (NOUSBAUM et al., 1995).

Diversos fatores tornam difícil determinar com

<sup>1</sup>Professor Adjunto de Farmacologia e Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Departamento de Odontologia da Universidade Estadual de Maringá-UEM; Professor de Cirurgia do Centro Universitário de Maringá - CESUMAR; Mestre e Doutor em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP; Especialista em Farmacologia pela Universidade Estadual de Maringá - UEM.

<sup>2</sup>Ex-Residente do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Universidade Estadual de Maringá - UEM

<sup>3</sup>Professor Associado do Departamento de Farmácia e Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá - UEM; Mestre e Doutor em Farmacologia pela Universidade de São Paulo - USP.

Endereço para Correspondência: Gustavo Jacobucci Farah: e-mail: gujfarah@uol.com.br; Fone: 44- 3301-8895 / 9961-8895; Rua Francisco Glicério, 1419 - Apto 504 - Zona 07; CEP: 87030-050 - Maringá-PR

precisão o impacto da infecção pelo VHC. Alguns pacientes se recuperam espontaneamente da infecção e aqueles com doença leve frequentemente não procuram atendimento médico. Além disso, como o VHC é uma doença prolongada, muitos pacientes morrem por outras causas antes que o vírus seja detectado. Apenas um pequeno percentual de pessoas infectadas desenvolve doença grave durante os primeiros 20 anos da infecção (ALTER; SHEEF, 2000).

A hepatite C aguda é clinicamente aparente em apenas 10 a 15% dos pacientes infectados e, assim, raramente diagnosticada. O tratamento é crítico, para evitar a progressão para um estado crônico e recomenda-se terapia com altas doses de interferon, porém, não há um protocolo (GOSTEIN et al., 2004).

Hofer et al. (2003) propuseram o início da terapia antiviral somente em pacientes que apresentem o vírus 35 dias após o início dos sintomas, os quais são muito inespecíficos, como letargia, dores musculares e articulares, cansaço, náuseas ou desconforto no hipocôndrio direito.

Aproximadamente 80% dos pacientes com hepatite C aguda progridem para infecção crônica. A cirrose se desenvolve em 10 a 20% dos pacientes com hepatite C crônica (HCC) e geralmente se torna detectável na segunda ou terceira década depois da infecção. Uma vez estabelecida a cirrose, podem surgir complicações como icterícia, ascite, hemorragia varicial e encefalopatia, marcando a transição de uma hepatopatia compensada para descompensada. Sabe-se também que o alcoolismo é um fator contribuinte para a progressão da doença (NIEDERAU et al., 1998; BEDOGNI et al., 2008).

Níveis séricos alterados de alanina aminotransferase (ALT) são a primeira indicação de infecção por VHC; entretanto, 15% a 46% dos pacientes infectados apresentam níveis normais, porque esta alteração é dependente de fatores virais (genótipo e HCV-RNA), fatores individuais (sexo) e grau de desordem de gordura e metabolismo de carboidratos. Portanto, o tratamento não deve ser baseado nos níveis de ALT, mas na evolução global do paciente. Vários tipos de testes diagnósticos são usados (PRATI et al., 2006): Enzaimunoensaio (ELISA); Ensaio *immunoblot* recombinante (RIBA); Ensaio moleculares, p. ex., AMPLICOR VHC Test, v 2.0.

Biópsias de fígado também são úteis para confirmar o diagnóstico, avaliar a gravidade da doença (necroinflamação e fibrose), avaliar a eficácia terapêutica e avaliar possíveis processos concomitantes de doença (BRUNT, 2000).

A Associação Européia para o Estudo do Fígado (EASL, 2007) e as orientações do Instituto Nacional de Saúde – EUA (NIH) recomendam que os pacientes com necroinflamação moderada/severa e/ou fibrose devem ser tratados se apresentarem RNA do VHC detectável no soro. Níveis mais elevados de viremia e/ou genótipo 1 reconhecidamente indicam uma probabilidade

relativamente menor de responder, mas não devem ser considerados como motivo para negar tratamento. Em pacientes não tratados anteriormente, IFN- $\alpha$  mais ribavirina (RBV), em terapia combinada, deve ser o tratamento de primeira linha, a menos que contra-indicado por qualquer outro motivo. Os pacientes recidivantes após monoterapia com IFN- $\alpha$  também devem ser tratados com terapia combinada ou receber uma dose mais elevada de IFN- $\alpha$  durante um período de 12 meses.

A resposta é medida no final do tratamento medicamentoso e no acompanhamento de 24 semanas pós-tratamento. Os que não apresentarem RNA do VHC detectável no soro, no final do acompanhamento, são considerados respondedores virológicos sustentados (LINDSAY, 1997).

Vários estudos identificaram fatores pré-tratamento, que podem se relacionar com a falha terapêutica, incluindo gênero masculino, ascendência africana, idade avançada, uso de álcool e maior peso. Fatores específicos da doença incluem fibrose avançada e cirrose, e crioglobulinemia mista (DAVIS; LAU, 1997; SCHALM et al., 1997; POYNARD et al., 1998; LEE et al., 2000; ZEUZEM et al., 2000).

A monoterapia com interferon alfa é restrita pelas pobres respostas virológicas sustentadas (RVS), mesmo quando são usadas doses mais altas de IFN. Hoje, IFN- $\alpha$ /RBV é considerada a abordagem padrão de tratamento para hepatite crônica C. A resposta virológica sustentada é significativamente maior com IFN- $\alpha$ /RBV (33% a 41%) em pacientes não tratados previamente, em relação aos que receberam monoterapia com IFN- $\alpha$  (6% a 16%) (McHUTCHISON et al., 1998; 1999), ou seja, respondem melhor ao tratamento quando há associação de interferon e ribavirina. A maior eficácia da terapia combinada torna desnecessária o uso de terapia tripla, IFN- $\alpha$ /RBV associado à amantadine, porque esta associação não eleva as taxas de reposta virológica sustentada (FERENCI et al., 2005). A duração do tratamento afeta significativamente a resposta sustentada, sendo que os tratamentos mais prolongados de 48 a 72 semanas produzem uma menor incidência de recidiva do que a terapia de 24 semanas.

Em estudos clínicos, mais da metade dos pacientes tratados com IFN- $\alpha$  em monoterapia ou terapia combinada de IFN- $\alpha$ /RBV não atingem a resposta virológica sustentada. Dados preliminares sobre IFN- $\alpha$  peguilado usado tanto em monoterapia quanto em terapia combinada, mostram eficácia acentuadamente superior em comparação à monoterapia padrão, com IFN- $\alpha$  convencional. Existem dois compostos de IFN- $\alpha$  peguilados – peginterferon  $\alpha$ -2b (12KDa) e peginterferon alfa-2a [40KDa].

A eficácia da terapia com IFN- $\alpha$  para o tratamento da hepatite C crônica é limitada por características da proteína, incluindo baixa estabilidade, meia-vida curta e imunogenicidade. Em diversos estudos, a meia-vida do IFN- $\alpha$  varia de 4 a 16 horas, com concentrações séricas máximas ocorrendo 3 a 8 horas depois da ad-

ministração intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) (WILLS, 1990). Em torno de 24 horas depois da administração intravenosa (IV), IM ou SC, pouco ou nenhum IFN- $\alpha$  detectável permanece no soro (BAROUKI et al., 1987; WILLS, 1990). Estas características têm várias conseqüências importantes. Em primeiro lugar, as flutuações das concentrações de IFN- $\alpha$  observadas entre as aplicações podem levar a um rebote viral (LAM et al., 1997). Em segundo lugar, é necessária a administração freqüente de IFN- $\alpha$  para atingir concentrações terapêuticas efetivas da droga no plasma. Esta necessidade freqüente de administração resulta em vários efeitos colaterais dependentes da dose, incluindo febre, calafrios, cefaléia, mialgia e tontura.

Sendo assim, proteínas peguiladas (com adição de Polietilenoglicol - PEG) retêm sua atividade biológica original. PEGs são polímeros de subunidades de óxido de etileno repetidas. Estas subunidades contêm grupos hidroxilas terminais, que podem ser ativados quimicamente, para ligação às proteínas (REDDY, 2000). Além disso, dependendo do comprimento da cadeia de PEG e do processo de modificação empregado, as proteínas peguiladas podem resultar em aumento da atividade biológica. O Polímero de PEG aumenta a meia-vida da proteína conjugada. Este aumento da meia-vida está relacionado ao *clearance* renal e intracelular reduzidos, bem como ao aumento da resistência à degradação proteolítica.

Os benefícios terapêuticos de alterar proteínas com PEG incluem (WILLS, 1990): melhora da meia-vida, devido à redução do *clearance* renal e celular; redução da antigenicidade e imunogenicidade; melhora da solubilidade; proteção em relação à proteólise; aumento da biodisponibilidade por redução de perdas nos sítios de injeção subcutânea (SC); redução da toxicidade.

O tratamento de HCC durante 12 meses, com IFN $\alpha$ -2b, em monoterapia, resulta em uma resposta virológica sustentada (RVS) de 15 a 20% (McHUTCHINSON et al., 1998). Com Peginterferon Alfa-2a [40KDa], a adição de um polímero de PEG, ramificado, de 40 KDa, oferece concentrações terapêuticas sustentadas, permitindo que o intervalo entre as aplicações seja aumentado para uma vez por semana (1x/sem). Uma RVS aumentada pode ser atingida pela exposição quase constante e adequada do vírus ao Peginterferon Alfa-2a [40KDa]. Além disso, a administração semanal melhora a qualidade de vida e comodidade do paciente (REDDY, 2000).

As propriedades das proteínas peguiladas (adição de PEG) variam conforme a estrutura do polímero, número de moléculas deste polímero ligadas a cada molécula de proteína e o peso molecular médio do polímero de PEG. Além disso, o tipo de ligação usado para conjugar o polímero à proteína afeta a estabilidade *in vitro* e *in vivo* e é outra forma de se controlar as características farmacocinéticas da proteína conjugada.

Estudos realizados por McHutchinson et al.

(1998); Wills (1990); Reddy (2000) mostram que o PEG ramificado confere às proteínas maior proteção à digestão proteolítica do que proteínas não modificadas ou proteínas modificadas com PEG linear, devido aos obstáculos para se atingir as macromoléculas.

O Peginterferon Alfa-2a [40KDa] é sintetizado pela união covalente de uma proteína do PEG monometoxi ramificado ao IFN $\alpha$ -2a. O reagente de PEG ramificado é constituído por duas cadeias de PEG monometoxi, cada uma com peso molecular médio de aproximadamente 20 KDa.

O sítio e especificidade da ligação do PEG à molécula de IFN depende da estrutura do PEG ativado e das condições durante a peguilação. Peginterferon Alfa-2a [40KDa] é sintetizado pela conjugação de um polímero PEG ramificado a resíduos lisina. Como os PEGs de cadeia ramificada se ligam a apenas um sítio ou a menos sítios do que os PEGs lineares (REDDY, 2000), espera-se que o PEG ramificado usado na preparação do Peginterferon Alfa-2a [40KDa] também não interfira na atividade biológica e propriedades de ligação da proteína original.

A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com interferon alfa-2a forma um interferon alfa-2a peguilado. O interferon alfa-2a é produzido através de um processo biossintético, usando tecnologia de DNA recombinante, sendo o produto de um gene de interferon de leucócito humano clonado, inserido e expressado em *E. coli*. A estrutura da molécula de PEG afeta diretamente a farmacologia clínica do Peginterferon Alfa-2a [40KDa]. Especificamente, o tamanho e ramificação da molécula de PEG de 40 KDa define as características de absorção, distribuição e eliminação de Peginterferon Alfa-2a [40KDa] (REDDY, 2000).

Os interferons efetuam sua ligação aos receptores específicos sobre a superfície da célula, iniciando um caminho complexo de sinalização intracelular e rápida ativação da transcrição do gene. Os genes estimulados pelo interferon modulam muitos efeitos biológicos, incluindo a inibição da replicação viral em células infectadas, inibição da proliferação celular e imunomodulação (REDDY, 2000).

Existe uma relação direta com o tamanho (peso molecular) do polímero de PEG, a meia-vida de circulação e a área sob a curva (AUC) da proteína peguilada (REDDY, 2000). Aumentando-se o peso molecular do polímero de PEG, em vez do número de polímeros anexados, o tamanho da proteína também aumenta. Esta alteração do tamanho deve-se à hidratação pesada da cadeia de PEG (KATRE, 1993). A hidratação pesada e o resultante aumento no tamanho reduz o *clearance* renal, resultando em aumento do tempo de circulação e em exposição sistêmica sustentada. Quanto maior o PEG, mais lento o *clearance* sistêmico (KATRE, 1993). Portanto, Peginterferon Alfa-2a [40KDa], com seu grande polímero de PEG ramificado de 40 KDa diminui o *clearance* sistêmico em adultos saudáveis em



100 vezes, em comparação com o IFN $\alpha$ -2a não modificado, depois de uma única dose SC, enquanto que o PEG IFN $\alpha$ -2b de 12 KDa e cadeia linear apresentam um *clearance* médio de 10 vezes menor do que o do IFN $\alpha$ -2b não modificado. Além disso, o Peginterferon Alfa-2a [40KDa] apresenta um aumento da meia-vida de absorção em relação ao IFN $\alpha$ -2a de mais de 7 vezes, enquanto que a modificação de IFN $\alpha$ -2b com PEG de 12 KDa resulta em uma molécula com meia-vida de absorção semelhante à de sua correspondente não modificada (ALGRANATI et al., 1999; GLUE et al., 2000; XU et al., 1998).

Analogamente, o tempo necessário para atingir concentrações séricas máximas de IFNs peguilados depende das características da molécula de PEG. As concentrações séricas máximas do PEG IFN $\alpha$ -2b linear de 12 KDa ocorrem entre 15 e 44 horas após a administração, enquanto que as concentrações máximas de Peginterferon Alfa-2a [40KDa] são atingidas entre 72 e 96 horas pós-administração (MODI et al., 2000a). Portanto, a administração uma vez por semana promove uma supressão viral constante e sustentada durante todo o intervalo de administração de 7 dias (ZEUZEM et al., 2001). E concentrações séricas estáveis notadas com Peginterferon Alfa-2a [40KDa], também devem reduzir os efeitos colaterais associados ao tratamento com IFN convencional.

A terapia antiviral está associada à indução ou exacerbação de distúrbios auto-imunes pré-existentes e a investigação dessas condições é recomendada antes e durante o tratamento. Efeitos adversos autoimunes incluem hiper e hipotireoidismo, diabetes mellitus, púrpura trombocitopênica autoimune, anemia hemolítica, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico. O potencial do IFN- $\alpha$  para induzir ou exacerbar doenças autoimunes está associado aos efeitos teciduais diretos e à interação com o sistema imune (MARTINS-JUNIOR; GABURRI, 2004).

Várias distúrbios cutâneos podem ocorrer durante a terapia com IFN $\alpha$ /RBV, tais como psoríase, ressecamento da pele, perda de cabelo e prurido (CHANG et al., 1995). Hiperpigmentação da pele é raro (WILLEMS et al., 2003).

Gurguta et al. (2006), relataram dois casos de hiperpigmentação da pele e cinco casos de hiperpigmentação da língua, todos em pacientes negros, durante a terapia com IFN $\alpha$ /RBV no tratamento da hepatite C crônica. O mecanismo deste efeito não está claro. Possivelmente ocorra pelo estímulo à secreção e expressão dos receptores de hormônios estimulantes de melanócitos- $\alpha$  (MSH), decorrente da terapia antiviral, resultando na hiperpigmentação, que pode persistir por vários meses após o final do tratamento. Possivelmente, o único fator de risco da hiperpigmentação é a pele negra, porque não está associada às dosagens da droga, duração e resultado do tratamento, idade, gênero e genótipo da HVC.

## Discussão

O tamanho e a ramificação do PEG 40 KDa, unido ao IFN $\alpha$ -2<sup>a</sup>, define a absorção, *clearance* e características de distribuição do Peginterferon Alfa-2a [40KDa], conferindo a esta molécula uma absorção inicial sustentada e *clearance* lento, resultando em um maior tempo, até que se atinjam as concentrações séricas máximas. Esta farmacocinética melhorada promove exposição viral durante todo o intervalo de uma semana entre as aplicações e pode ser a chave para o aumento da eficácia em pacientes com HCC (ALGRANTI et al., 1999).

O Peginterferon Alfa-2a [40KDa] é encontrado principalmente na corrente sanguínea e no líquido extracelular. O volume de distribuição de 6 a 14 litros em estado de equilíbrio é observado no homem após a administração IV. Estudos adicionais em animais mostram que o Peginterferon Alfa-2a [40KDa] é altamente concentrado no sangue e distribuí-se principalmente no fígado, mas também nos rins, medula óssea e baço (MODI et al., 2000b).

O metabolismo é o principal mecanismo de *clearance* para Peginterferon Alfa-2a [40KDa] e o rim é o principal sítio de catabolismo do IFN $\alpha$  convencional. Resultados de estudo realizado em animais de laboratório mostram que o produto é eliminado principalmente pelo metabolismo hepático, enquanto que os derivados metabólicos da molécula são excretados pelos rins (MODI et al., 2000b).

Deve-se notar que a relação entre a resposta à terapia com IFN e peso dos pacientes é complexa e não completamente compreendida; co-morbidades e metabolismo alterado, associados a obesidades, podem desempenhar importantes papéis na resposta à terapia anti-VHC. Se a terapia com IFN tiver a dose baseada no peso, haverá a necessidade de ajustes contínuos do esquema de administração do IFN, para adequar-se às alterações no peso dos pacientes. Devido ao melhor perfil farmacocinético e ao padrão de distribuição do Peginterferon Alfa-2a [40KDa], em comparação com o IFN $\alpha$  convencional, torna-se desnecessária uma administração complexa e propensa a erros, com doses calculadas segundo o peso dos pacientes. A administração padronizada oferece tratamento cômodo e resposta ideal.

A depuração sistêmica de Peginterferon Alfa-2a [40KDa] em humanos é de aproximadamente 100 ml/h, que é 100 vezes menor do que aquele observado com interferon alfa-2a nativo. Após a administração IV, a meia-vida terminal de Peginterferon Alfa-2a [40KDa] é de aproximadamente 60 horas, comparada com os valores de 3 a 4 horas do interferon padrão. A meia-vida terminal após a administração SC é maior (aproximadamente 80 horas, variando de 50 a 140 horas na maioria dos pacientes). A meia-vida terminal determinada após a administração SC pode não refletir a fase de eliminação do composto, mas pode estar refletindo

a absorção contínua de Peginterferon Alfa-2a [40KD] (MODI et al., 2000b).

Em indivíduos maiores de 62 anos, a absorção de Peginterferon Alfa-2a [40KDa] após injeção subcutânea única de 180 µg foi retardada, mas ainda sustentada, em comparação com indivíduos jovens saudáveis ( $T_{\text{máx}}$  de 115 horas, versus 82 horas, maiores de 62 anos, versus jovens, respectivamente). Com base na exposição à droga, resposta farmacodinâmica e tolerabilidade, não é necessária modificação de dose nos pacientes geriátricos (MARTIN et al., 2000a).

A farmacocinética do Peginterferon Alfa-2a [40KDa] é semelhante em indivíduos saudáveis e pacientes com VHC. Além disso, foram observados exposição e perfis farmacocinéticos comparáveis em pacientes cirróticos com hepatopatia compensada, e indivíduos não cirróticos. A melhor biodisponibilidade do Peginterferon Alfa-2a [40KDa] para tecidos afetados, como o fígado, pode melhorar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais do tratamento em pacientes com e sem cirrose. Perda de função hepática, como observado em pacientes com cirrose, não afeta a farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia do Peginterferon Alfa-2a [40KDa]. Além disso, o padrão e a frequência de eventos adversos, em pacientes com cirrose, que recebem Peginterferon Alfa-2a [40KDa], permanecem inalterados em relação a pacientes com função hepática normal. Os estudos mostraram que a função renal prejudicada não afeta a absorção, a distribuição e as características de eliminação do Peginterferon Alfa-2a [40KDa]. Portanto, não há relação significativa entre a farmacocinética do Peginterferon Alfa-2a [40KDa] e o *clearance* de creatinina. Então, os resultados indicam que a influência do comprometimento da função renal sobre a farmacocinética do Peginterferon Alfa-2a [40KDa] é suficientemente pequena para que não seja necessário qualquer ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal (MARTIN et al., 2000b).

A efetividade, segurança e efeitos adversos no tratamento com terapia combinada, em pacientes com transplante de fígado, não é bem conhecida. Não há um protocolo. Outro importante ponto é o momento para se iniciar o tratamento. A possibilidade de rejeição aguda ou crônica permanece controversa. As doses utilizadas são semelhantes às dos pacientes não transplantados, iniciando o tratamento um ano após o transplante, quando a imunossupressão é reduzida. A resposta viral sustentada é semelhante aos pacientes não transplantados (OTON et al., 2005).

Em crianças, existe estudo ainda em andamento para se avaliar a eficácia e a segurança de Peginterferon Alfa-2a [40KDa].

O Peginterferon Alfa-2a [40KDa] não foi estudado quanto ao seu efeito sobre a fertilidade. De forma semelhante ao constatado com outros alfa interferons, a prolongação do ciclo menstrual, acompanhada dos níveis de progesterona, foram observados após a administração de peginterferon alfa-2a em macacos fêmeas. O

retorno ao ritmo menstrual normal foi observado após a descontinuação do tratamento. Efeito teratogênico também não foi estudado. Também não é conhecido se o Peginterferon Alfa-2a [40KDa] ou seus componentes são excretados no leite materno (MARTIN et al., 2000b).

IFNs alfa podem afetar o processo metabólico oxidativo, reduzindo a atividade das enzimas microsomais hepáticas do citocromo P450. A administração de 180 µg de Peginterferon alfa-2a [40 KDa] (SC), uma vez por semana, durante quatro semanas, a indivíduos saudáveis do gênero masculino, não apresentou nenhum efeito sobre as atividades de metabolização de drogas das isoenzimas do citocromo P450 CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2C19. Essas isoenzimas são responsáveis pelo metabolismo dos esteróides contraceptivos orais, inibidores de HMG Co-a redutase, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da protease (saquinavir), warfarina, mefenitoína e tolbutamida. No entanto, realmente ocorre uma interação clinicamente significativa com teofilina, porque a AUC (Área abaixo da curva) da teofilina foi aumentada em aproximadamente 25%. Este aumento de AUC sugere uma redução do metabolismo mediado por CYP1A2 da teofilina, na presença de Peginterferon alfa-2a [40 KDa]. Concentrações séricas de teofilina devem ser monitorizadas e devem ser feitos os ajustes apropriados da dose de teofilina, para pacientes que recebem teofilina e Peginterferon alfa-2a [40 KDa], concomitantemente. A única interação com drogas observada com Peginterferon alfa-2a [40 KDa] é com teofilina e não se esperam interações com outros agentes antivirais.

Efeitos adversos associados ao tratamento com IFN $\alpha$  incluem, normalmente, reações cutâneas e a indução ou exacerbação de doenças auto-imunes. Na maioria dos casos, o quadro é reversível durante ou após o tratamento e não é necessária a suspensão da terapia antiviral (GURGUTA et al., 2006; MARTINS-JUNIOR; GABURRI, 2004).

Com relação aos exames precoces para os pacientes de risco, dentre os quais podem se incluir os indivíduos que tenham recebido sangue, derivados de sangue ou órgãos potencialmente infectados, usuários de drogas intravenosas, hemofílicos e pacientes submetidos à hemodiálise, poderia, ser realizados para se tentar diminuir custos com tratamentos mais onerosos, visto que, quando se detecta a doença, esta já está em estágio avançado e muitas vezes com comprometimento de outros órgãos além do fígado, levando a tratamentos demorados e dispendiosos. Infelizmente, não há uma política de saúde nacional que tenha este protocolo de forma clara e difundida para a população, sendo também discutido no artigo de Massad et al. (2008).

## Considerações Finais

Após realizada esta revisão de literatura pode-se concluir que o Peginterferon alfa-2a, associado à

Ribavirina, mostrou-se efetivo no tratamento da hepatite C atualmente. Entretanto, embora as pesquisas indiquem eficácia e segurança, quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis, merecendo mais estudos para se avaliar estas reações.

## Referências

- ALGRANATI, N. E.; SY, S.; MODE, M. A branched methoxy 40 KDa polyethylene glycol (PEG) moiety optimizes the pharmacokinetics (PK) of pegIFN a-2a (PEG-IFN) and may explain its enhanced efficacy in chronic hepatitis C (CHC). **Hepatology**, v. 30, n. 4, p. 190-A, 1999.
- ALTER, H. J.; SEEFF, L. B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. **Semin. Liver Dis.** v. 20, p. 17-35, 2000.
- BAROUKI, F. M. et al. Time course of interferon levels, antiviral state, 2', 5'- oligoadenylate synthetase and side effects in healthy men. **J. Interferon Res.** v. 7, suppl 1, p. 29-39, 1987.
- BEDOGNI, G. et al. Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: the dionysos study. **Am. J. Gastroenterol.** Jul. 2008.
- BRUNT, E. M. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. **Hepatology**, v. 31, p. 241-246, 2000.
- CHANG, L.W.; LIRANZO, M.; BERGFELD, W. F. Cutaneous side effects associated with interferon-alpha therapy: a review. **Cutis**, v. 56, n. 3, p. 144, 1995.
- DAVIS, G. L.; LAU, J. Y. N. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, p. 122S-127S, 1997.
- FERENCI, P. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alpha-2a (40KDa) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. **J. Hepatol.** v. 44, n. 2, p. 275-282, 2005.
- GLUE, P. et al. Pegylated interferon-a2B: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. **Clin. Pharmacol. Ther.** v. 68, p. 556-567, 2000a.
- GOLSTEIN, P. E. et al. Reversible myopathy during successful treatment with pegylated interferon and ribavirin for acute hepatitis C. **J. Viral Hepat.** v. 11, n. 2, p. 183-186, 2004.
- GURGUTA, C. et al. Tongue and skin hyperpigmentation during PEG-interferon-alpha/ribavirin therapy in dark-skinned non-caucasian patients with chronic hepatitis C. **Am. J. Gastroenterol.** v. 101, n. 1, p. 197-198, 2006.
- KATRE, N. V. The conjugation of proteins with polyethylene glycol and other polymers. **Adv. Drug. Delivery Rev.** v. 10, p. 91-114, 1993.
- LAM, N. P. et al. Dose dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. **Hepatology**, v. 26, n. 1, p. 226-231, 1997.
- LEE, S. S. et al. Prognosis factors and early predictability of sustained viral response (SVR) in patients treated with pegylated (40KDA) interferon alfa-2A (PEGASYS): a new profile. **Hepatology**, v. 32, n. 4, p. 370A, 2000.
- LINDSAY, K. L. Therapy of hepatitis C: overview. **Hepatology**, v. 26, n. 3, suppl 1, p. 71S-77S, 1997.
- MASSAD, E. et al. Cost-effectiveness analysis of a hypothetical hepatitis C vaccine compared to antiviral therapy. **Epidemiol. Infect.** v. 7, n. 17, p. 1-9, 2008.
- MARTIN, N. E.; MODI, M.W.; REDDY, K. R. Characterization of pegylated (40KDA) interferon alfa-2A (Pegasys) in the elderly. **Hepatology**, v. 32, n. 4, p. 348, 2000a.
- MARTIN, P. et al. Pegylated (40KDA) interferon alfa-2A (Pegasys) is unaffected by renal impairment. **Hepatology**, v. 32, n. 4, p. 370A, 2000b.
- MARTINS-JUNIOR, E. V.; GABURRI, A. K. Celiac disease onset after pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. **Arq. Gastroenterol.** v. 41, n. 2, p. 132-133, 2004.
- McHUTCHISON, J. G. et al. Interferon alfa-2B alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. **N. Engl. J. Med.** v. 339, p. 1485-1492, 1998.
- MODI, M. W. et al. Clearance of pegylated (40KDA) interferon alfa-2A (Pegasys) is primarily hepatic. **Hepatology**, v. 32, n. 4, p. 371A, 2000b.
- \_\_\_\_\_. The pharmacokinetic behavior of pegylated (40KDA) interferon alfa-2A (Pegasys) in chronic hepatitis C patients after multiple dosing. **Hepatology**, v. 32, n. 4, p. 394A, 2000a.
- NIEDERAU, C. et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study.

**Hepatology**, v. 28, p.1687-1695, 1998.

NOUSBAUM, J. B. S. et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. **Ann. Intern. Med.** v. 122, p. 161-168, 1995.

OTON, E. et al. Pegylated interferon and ribavirin for the recurrence of chronic hepatitis C genotype 1 in transplant patients. **Transplant Proc.** v. 37, n. 9, p. 3963-3964, 2005.

POYNARD, T. et al. Randomised trial 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**, v. 352, p. 1426-1432, 1998.

PRATI, D. et al. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**. v. 44, n. 4, p. 679-685, 2006.

REDDY, K. R. Controlled-release, pegylated, liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. **Ann Pharmacother**, v. 34, p. 915-923, 2000.

SCHALM, S. W.; FATTOVICH, G.; BROUWER, J.T. Therapy of hepatitis C: patients with cirrhosis. **Hepatology**, v. 26, n. 3, suppl 1, p. 128S-132S, 1997.

WILLEMS, M. et al. Hyperpigmentation during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. **Br. J. Dermatol.** v. 149, n. 2, p. 390-394, 2003.

WILLS, R. J. Clinical pharmacokinetics of interferons. **Clin. Pharmacokinet**, v. 19, p. 390-399, 1990.

XU, Z. X. et al. Single-dose safety/tolerability and pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) following administration of ascending subcutaneous doses of pegylated-interferon (PEG-IFN) and interferon a-2A (IFNa2a) to healthy subjects. **Hepatology**, v. 28, n. 4, p. 702A, 1998.

ZEIN, N. N. Clinical significance of hepatitis C viral genotypes. **Clin. Microbial. Rev.** v. 13, p. 223-235, 2000.

ZEUZEM, S. et al. Peginterferon alfa-2A in patients with chronic hepatitis C. **N. Engl. J. Med.** v. 343, p.1666-1672, 2000.

\_\_\_\_\_. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha 2a. **Gastroenterology**, v. 120, n. 6, p. 1438-1447, 2001.

---

Recebido em: 01/09/2006

Aceito em: 09/06/2008

Received on: 01/09/2006

Accepted on: 09/06/2008