

# Comparação do interferon alfa convencional com o interferon alfa peguilado no tratamento de pacientes com hepatite C crônica

Cintia Aparecida Bezerra  
Graduada em Farmácia e Bioquímica – Uninove.  
São Paulo – SP [Brasil]  
cintiapbezerra@yahoo.com.br

Jane Silveira de Oliveira  
Mestre em Bioquímica – USP;  
Bacharelado em Ciências Biológicas – USP.  
São Paulo – SP [Brasil]  
janezebra@hotmail.com; janefig@uninove.br

A hepatite C é um problema mundial significativo, com amplo impacto social e econômico. O tratamento padrão para paciente com hepatite C crônica é o interferon alfa (INF $\alpha$ ), que se caracteriza por sua metabolização rápida e pelos diversos efeitos colaterais decorrentes dos picos de concentração. Como alternativa mais recente, promoveu-se o desenvolvimento dos interferons peguilados (PEG INF), com farmacocinética aperfeiçoada, eficácia superior e esquema de administração semanal, oferecendo maior chance de cura aos pacientes. PEG INF $\alpha$  também reduz a incidência desses efeitos, geralmente associados ao tratamento convencional, melhorando a capacidade dos pacientes de tolerar e dar continuidade à terapia. O objetivo deste trabalho é comparar, por meio de uma revisão literária, o interferon alfa convencional com o peguilado, analisando os aspectos farmacodinâmico e farmacocinético no tratamento da hepatite C crônica.

**Palavras-chave:** Interferon convencional.  
Interferon peguilado. Hepatite C.

## 1 Introdução

A hepatite é uma infecção viral que afeta o fígado e pode resultar em inflamação e lesão hepática, levando, em certos casos, a cirrose hepática, câncer de fígado e/ou óbito por insuficiência hepática (SCHINAZI, SOMMADOSSI; THOMAS, 1998).

Inúmeros vírus pertencentes a diferentes famílias virais já foram identificados como agentes causadores da hepatite humana, incluindo cinco vírus, conhecidos como hepatite de A a E (SCHINAZI; SOMMADOSSI; THOMAS, 1998).

O vírus da hepatite C (HCV), pertencente à família Flaviridae, identificado, em 1989, por Choo e colaboradores (ZEIN, 2000), é um vírus geneticamente variável, classificado em importantes grupos genéticos chamados genótipos, numerados de 1 a 6.

A infecção por HCV representa um significativo problema, com amplo impacto pessoal, social e econômico. Estima-se que, em todo o mundo, 170 milhões de pessoas (aproximadamente 3% da população mundial) estejam contaminadas com o vírus da hepatite C e que, anualmente, três a quatro milhões de pessoas sejam infectadas (dados fornecidos pela Organização Mundial da Saúde [OMS], 2000).

O vírus da hepatite C é disseminado, principalmente, pelo contato direto com o sangue humano infectado. As principais vias de transmissão são (DIENSTAG, 1997):

- Transfusão de sangue não-triado para HCV;
- Reutilização de agulhas inadequadamente esterilizadas, seringas ou outros materiais médicos;
- Compartilhamento de agulhas por usuários de drogas intravenosas;
- *Piercing*, circuncisão e tatuagens com equipamentos inadequadamente esterilizados;
- A transmissão sexual e perinatal ocorre, embora com menor frequência .

Na maioria dos casos, a evidência de infecção crônica por HCV é descoberta, por acaso, no momento de uma doação de sangue, durante a análise de exames, como resultado de uma consulta médica de rotina quando, por exemplo, se detectam níveis elevados de enzimas hepáticas. No entanto, há pacientes que apresentam sintomas de doença hepática e consultam o médico.

Os exames diagnósticos para hepatite C dividem-se em três categorias gerais (GRETCH, 1997):

- Ensaios que detectam anticorpos anti-HCV;
- Biologia molecular com base em ensaios que detectam o genoma de RNA HCV;
- Exames não específicos que medem enzimas hepáticas.

A biópsia de fígado também é útil para confirmar o diagnóstico e avaliar diversos fatores, tais como a gravidade da doença, a eficácia terapêutica e os possíveis processos concomitantes. Além dessas vantagens, a biópsia ajuda a excluir outros possíveis diagnósticos – a hepatopatia alcoólica, por exemplo, e a estabelecer o estágio da doença hepática pré-tratamento (BRUNT, 2000; SAADEH et al., 2001).

Pacientes com infecção crônica por HCV devem ser tratados com os seguintes objetivos (LINDSAY, 1997):

- Erradicar o vírus;
- Retardar a progressão da doença;
- Melhorar a histologia hepática;
- Reduzir o risco de doença hepática terminal;
- Reduzir o risco de carcinoma hepatocelular;
- Melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde.

Os primeiros fármacos que mostraram efeito contra o HCV foram os de uma família de proteínas com efeitos antivirais chamados genericamente de interferon (INF). Há diver-

dos subtipos de IFNs como IFN interferon alfa ( $\text{INF}\alpha$ ), IFN beta e IFN gama (sendo o  $\text{INF}\alpha$ ). O  $\text{INF}\alpha$  é a forma mais eficaz para o tratamento de hepatite C crônica (FRIED et al., 2001).

O interferon alfa ( $\text{INF}\alpha$ ) abrange uma família de proteínas restritas com propriedades antivirais, antitumorais e imunomoduladoras. Os tratamentos mais utilizados atualmente são  $\text{INF}\alpha$  em monoterapia, ou terapia combinada de  $\text{INF}\alpha$  e ribavirina (RBV). A RBV é de um agente antiviral, análogo de guanosina de origem sintética (MCHUTCHISON; POYNARD, 1999).

Uma outra opção terapêutica, usada mais recentemente para adultos, é o  $\text{INF}\alpha$  peguila-do (PEG  $\text{INF}\alpha$ ). A peguilação foi desenvolvida pelo professor Frank Davis e colaboradores na década de 1970, quando esses pesquisadores ligaram moléculas de polietilenoglicóis a proteínas enzimáticas ou não-enzimáticas. Polietilenoglicóis (PEGs) são polímeros inertes, hidrossolúveis e não tóxicos, produzidos pelas ligações repetidas de subunidades de óxido de etileno. A peguilação é a ligação de um ou mais PEGs a outra molécula, como a proteína terapêutica (WILLS, 1990).

O PEG  $\text{INF}\alpha$ , usado tanto em monoterapia quanto em terapia combinada em adultos, tem mostrado eficácia acentuadamente superior em comparação à monoterapia padrão com interferon convencional (KATRE, 1993).

## 2 Farmacologia no tratamento da hepatite C

### 2.1 Interferon alfa convencional

O tratamento para pacientes com hepatite C, assim como em outras patologias, não está relacionado exclusivamente com a terapia medicamentosa, mas pode ser influenciado por diversos fatores relacionados, tais como paciente, doença e o próprio vírus (FRIED et al., 2001).

O Interferon (IFN) endógeno, pertencente à superfamília das citocinas, tem como função

modular a atividade de muitos componentes do sistema imunológico, aumentando a capacidade do organismo de combater agentes infecciosos. São proteínas que formam a primeira linha de defesa contra infecções e classificam-se em alfa, beta e gama, de acordo com sua seqüência de aminoácidos. O interferon alfa ( $\text{INF}\alpha$ ) é produzido por monócitos e células B, em resposta a vírus e a estímulos antigênicos. Atualmente, o interferon comercial é sintetizado de DNA recombinante em *Escherichia coli*. Duas formas de interferon alfa ( $\text{INF}\alpha$ ) recombinante estão comercialmente disponíveis e diferem, por um único aminoácido, na posição 23: lisina, no interferon alfa 2A, e arginina, no interferon alfa 2B (ACRAS et al., 2004).

Para atingir concentrações terapêuticas constantes eficazes no sangue, o  $\text{INF}\alpha$  deveria, teoricamente, ser administrado várias vezes por dia. No entanto, mesmo uma vez ao dia, a aplicação é incômoda, cara e pode não ser bem tolerada. Por isso, quando usado para tratar pacientes contra hepatite C, recomenda-se que o  $\text{INF}\alpha$  seja aplicado três vezes por semana, em uma tentativa de equilibrar os freqüentes problemas de administração, e que se mantenham níveis terapêuticos eficazes. (BAROUKI; WITTER; GRIGGIN, 1987).

No entanto, esse esquema de tratamento é mais uma contingência do que uma situação ideal e leva a amplas flutuações nas concentrações séricas do  $\text{INF}\alpha$  durante o período de uma semana. A concentração sérica máxima do  $\text{INF}\alpha$  é atingida no dia da administração, por meio da queda de concentração nos dias intermediários e nenhum  $\text{INF}\alpha$  no término da semana, conforme descreve o gráfico 1. Durante os momentos em que o  $\text{INF}\alpha$  não está na circulação, o vírus da hepatite C pode replicar-se, levar a um rebote viral e facilitar o desenvolvimento de resistência. Além disso, essas concentrações séricas máximas estão associadas a efeitos adversos desagradáveis, tais como cansaço, cefaléia, febre e mialgia, o que pode desestimular os pacientes a continuar a terapia (PERRY; JAVIS, 2001).

As principais características do INF $\alpha$  são (WILLS, 1990):

- Por ser rapidamente absorvido pelo organismo, atinge concentrações séricas máximas em, 10 horas aproximadamente;
- Amplamente distribuído em todos os fluidos e tecidos corporais;
- Possui meia vida terminal de 3 a 8 horas;
- Rapidamente metabolizado e eliminado pelos rins;
- Os picos máximos de concentrações séricas estão associados aos efeitos adversos da terapia, pois, enquanto o INF $\alpha$  não está na circulação, estão relacionados ao rebote viral.

## 2.2 Interferon alfa peguilado

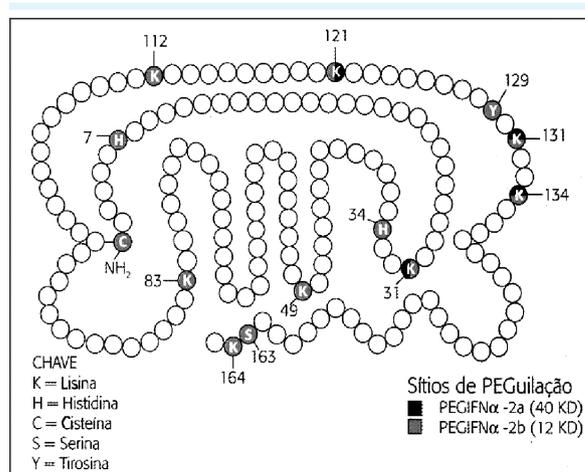
A peguilação trata-se de um revestimento do INF com polietilenoglicol, molécula absolutamente inerte, que confere às proteínas maior proteção à digestão proteolítica. Como citado, os PEGs são constituídos por polímeros de subunidades de óxido de etileno repetidas, que contêm grupos hidroxila terminais que podem ser ativados quimicamente para a ligação das proteínas. É um método estabelecido para modificar as propriedades imunológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas de uma proteína terapêutica (INF), mantendo sua atividade intrínseca. Com a peguilação, o INF circulará pelo corpo com o PEG, não sendo facilmente metabolizado; no entanto, por meio dessa associação, agirá por muito mais tempo, aumentando seu tempo de meia vida, conforme demonstra o gráfico 2. Além disso, poderá ser administrado menos vezes ao paciente, aumentando, assim, a adesão ao tratamento, elevando, exponencialmente, os benefícios dessa terapia (BAILON; BERTHOLD, 1998).

Os PEGs podem ser ligados, potencialmente, a uma proteína (INF), em diferentes posições, conforme mostra a figura 1. Existem

muitos fatores que influenciam o local de ligação do PEG (LUXON et al., 2002).

- O grupo funcional no derivado PEG;
- A estrutura do PEG;
- As condições de reação, tais como pH e temperatura.

Na peguilação do INF $\alpha$  2A, foram ligadas duas cadeias de PEG de 20 KDa, formando um PEG grande, ramificado, de 40 KDa; na peguilação do INF $\alpha$  2B, uma cadeia linear de PEG 12KD (LUXON et al., 2002).



**Figura 1: Sítios de ligação do INF $\alpha$  no processo de peguilação**

Fonte: Adaptado de LUXON et al., 2002.

O objetivo final da peguilação de qualquer proteína terapêutica é otimizar, ao máximo, a farmacocinética, mantendo a atividade terapêutica. No entanto, o máximo grau de otimização é específico por produto e pode variar, dependendo (KOZLOWSKI; CHARLES; HARRIS, 2001):

- Da estrutura e características do PEG;
- Do composto químico usado para conjugar o PEG a sua proteína alvo;
- Do número e da posição dos sítios de ligação;
- Do equilíbrio entre o aumento da meia vida circulante e a retenção da atividade biológica.

As características do PEG INF $\alpha$  são (LUXON et al., 2002):

- Níveis significativos detectáveis no sangue horas após da administração inicial;
- Concentração máxima da primeira dose, atingida em 3 a 4 dias;
- Concentrações séricas estáveis durante todo o período de administração única e semanal, promovendo supressão viral constante;
- Concentrações em estado de equilíbrio atingido após 5 a 8 administrações semanais, não havendo acúmulo do fármaco depois desse período;
- Meia vida terminal de, aproximadamente, 80 horas;
- Redução do *clearance*<sup>1</sup> em mais de 100 vezes;
- Redução da toxicidade;
- Redução da antigenicidade e imunogenicidade;
- Melhora da solubilidade;
- Proteção em relação a proteólise.

### 3 Discussão

No tratamento de pacientes com hepatite C crônica, é utilizado INF $\alpha$  como terapia padrão. O INF $\alpha$  é um grupo de proteínas com efeitos antivirais, que, devido a sua metabolização rápida, causa diversos efeitos colaterais. Como alternativa, promoveu-se a técnica de peguilação, estabelecendo-se, assim, um aumento da atividade intrínseca de proteínas biologicamente ativas pela ligação de moléculas de PEG inertes e atóxicas. Estudos com o PEG INF, como ficou conhecido, apresentaram absorção sustentada, distribuição restrita, *clearance* reduzida e meia vida sérica prolongada, e, depois de uma única dose, observou-se que as concentrações séricas terapêuticas máximas de INF $\alpha$  PEG foram mantidas durante uma semana, promovendo atividade antiviral por sete dias e permitindo um sistema cômodo de administração uma vez

por semana. Depois de cinco a oito semanas, os níveis séricos de INF $\alpha$  PEG atingem o estado de equilíbrio, não existindo, após esse período, mais acúmulo do fármaco. Devido à flutuação reduzida nas concentrações séricas, observou-se contato viral prolongado, diminuição do rebote viral e menos efeitos colaterais (síndrome gripal, reações no sítio de injeção, depressão e fadiga). Verificou-se que o INF $\alpha$  PEG fica concentrado, principalmente, no sangue e no fígado e tem um volume de distribuição restrito, que permite uma dose fixa semanal de 180 mcg, independentemente do peso corporal. Constatou-se também que é metabolizado, predominantemente, no fígado, e sua farmacocinética e farmacodinâmica não são significativamente afetadas em pacientes com comprometimento renal ou hepático.

O INF $\alpha$  PEG oferece aos pacientes a melhor chance de cura por meio do maior incremento das taxas de RVS em relação à terapia convencional, em todos os tipos de pacientes, incluindo os infectados com genótipos virais resistentes aos fármacos e os que possuem cargas virais elevadas.

Além das vantagens apresentadas, vale ressaltar que a segurança e a tolerabilidade de INF $\alpha$  PEG são comparáveis com as da terapia com INF $\alpha$  convencional.

### 4 Comparação dos tratamentos

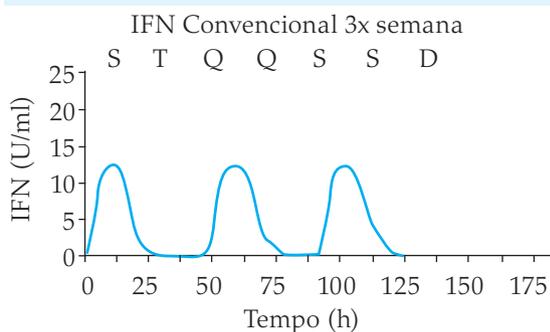
Na administração freqüente do INF $\alpha$  convencional, existe a ocorrência de grandes flutuações nas concentrações séricas, resultando em razão pico/vale (razão entre a concentração máxima e a mínima) infinita. Os picos máximos de concentração do INF $\alpha$  estão ligados à elevada incidência de efeitos adversos, como a síndrome gripal, o que compromete sua tolerabilidade. Os períodos em que o medicamento não está na circulação são muitos; por isso, a supressão viral não é mantida, podendo ocorrer rebote viral (BAILON, PALLERONI E SCHAFFER, 2001).



Uma vez na circulação, o INF $\alpha$  PEG é, predominantemente, distribuído na corrente sanguínea e no fluido intersticial, e não nos tecidos, principalmente em órgãos muito perfundidos, como o fígado, além de combater, de uma maneira mais eficiente, a replicação do vírus da hepatite C. O equilíbrio de concentração é mantido durante todo o período de administração, que deve ser de 48 semanas (REDDY; WRIGHT; PCKROS, 2001). A concentração máxima de INF $\alpha$  PEG é atingida em 78 horas e mantida durante 168 horas (BAILON; PALLERONI; SCHAFFER, 2001).

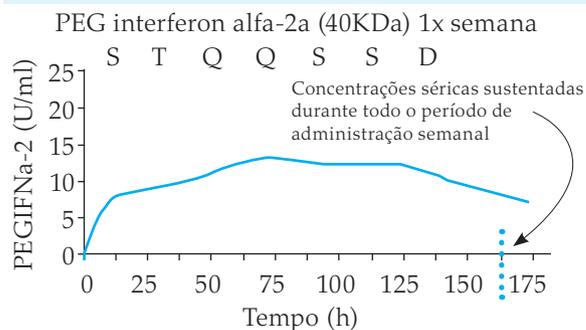
O INF $\alpha$  PEG é metabolizado, principalmente, pelo fígado e degradado lentamente por proteases inespecíficas presentes nesse órgão e no sangue, sendo indetectável no soro de quatro a seis semanas depois da interrupção do tratamento de 48 semanas (REDDY; WRIGHT; PCKROS, 2001). A absorção do INF $\alpha$  PEG é mais lenta, demorando quase oito horas para ser distribuída na corrente sanguínea. Se comparada com INF $\alpha$  convencional, sua ação permanece no corpo por um maior período de tempo, ou seja, sua meia vida terminal é bem mais prolongada (ZEUZEM; FEINMAN; RASENACK, 2000).

O metabolismo é o principal mecanismo de *clearance* para INF $\alpha$  PEG. O rim é o principal sítio de catabolismo do INF $\alpha$  convencional. No entanto, como a estrutura do INF $\alpha$  PEG é grande e ramificada, sugere que essa molécula não seja primariamente catabolizada pelos rins.



**Gráfico 1: Concentrações séricas de INF  $\alpha$  convencional durante o período de uma semana de administração**

Fonte: Adaptado de WILLS, 1990.



**Gráfico 2: Concentrações séricas de PEG-INF  $\alpha$  2A (40KD $\alpha$ ) depois de uma única administração**

Fonte: Adaptado de LUXON et al., 2002.

Resultados de um estudo realizado com animais de laboratório mostraram que o INF $\alpha$  PEG é eliminado, principalmente, pelo metabolismo hepático, enquanto seus derivados metabólicos são excretados pelos rins. Além disso, foi observado que a razão fígado/sangue é maior para o INF $\alpha$  PEG do que para o INF $\alpha$  convencional, sugerindo potencial atividade antiviral mais efetiva no fígado (MODI et al., 2000).

Apesar de os mecanismos moleculares não estarem ainda totalmente descritos, foi observado, recentemente, que o tratamento com INF $\alpha$  PEG induz diminuição nas concentrações de enzimas indicadoras de estresse oxidativo, sabidamente causado pela infecção crônica com o HCV (LEVENT et al., 2006).

A relação entre a resposta à terapia com INF $\alpha$  e o peso dos pacientes é complexa e não completamente compreendida. Co-morbidades ou metabolismo alterado associados com obesidade podem desempenhar importantes papéis na resposta à terapia anti-HCV. Como a terapia com INF $\alpha$  precisa ser dosada de acordo com o peso do paciente, haverá necessidade de ajustes contínuos no esquema de administração do INF $\alpha$  convencional para adequar-se a possíveis flutuações. Devido ao melhor perfil farmacocinético e ao padrão de distribuição de INF $\alpha$  PEG em comparação com INF $\alpha$  convencional, torna-se desnecessária uma administração complexa e propensa a erros, com doses calculadas de acordo com o peso dos pacientes. A administração padronizada oferece tratamento cômodo,

além de permitir que se obtenha a resposta ideal (ZEUZEM; FEINMAN; RASENACK, 2000).

Estudos clínicos também têm demonstrado vantagens no uso do INF $\alpha$  PEG em comparação com o INF $\alpha$  convencional. Esses estudos comparativos avaliam, principalmente, os índices da Resposta Viroológica Sustentada (RVS) atingidos com os tratamentos.

Em um estudo, os pacientes foram aleatoriamente divididos em 2 grupos, um grupo recebeu 180 mcg de INF $\alpha$  PEG uma vez por semana e, o outro, 180 mcg de INF $\alpha$  convencional três vezes por semana. O estudo teve duração de 48 semanas e no final desse período, 36% dos pacientes do primeiro grupo atingiram uma RVS, enquanto apenas 3% dos pacientes do segundo grupo apresentaram a mesma resposta (REDDY; WRIGHT; PCKROS, 2001).

Em outro estudo, pacientes com HCV crônica, com e sem cirrose, foram também separados em dois grupos. O primeiro recebeu a dose de 180 mcg de INF $\alpha$  PEG uma vez por semana, durante 48 semanas; o segundo, 180 mcg de INF $\alpha$  convencional, três vezes por semana. Verificou-se que o INF $\alpha$  PEG foi significativamente mais eficaz do que o INF $\alpha$  convencional, pois quase o dobro da porcentagem dos pacientes atingiu a RVS com INF $\alpha$  PEG (REDDY; WRIGHT; PCKROS, 2001).

Os pacientes com hepatite C também enfrentam efeitos adversos no tratamento com PEG INFs. Um estudo mostrou que vários padrões de qualidade de vida são alterados durante o tratamento com PEG INFs, principalmente nos pacientes que respondem ao tratamento. No entanto, serem analisados na 24ª semana após o tratamento, os pacientes que haviam respondido ao tratamento apresentaram resultados melhores do que a média da população dos EUA em vários dos parâmetros estudados, enquanto os pacientes que não haviam atingido a RVS demonstraram melhorias nos padrões relacionados ao bem-estar físico, embora tivessem piorado nos parâmetros emocionais. (MATHEW et al., 2006) Em comparação com a terapia convencional, estudos clínicos realizados durante

12 – 24 semanas iniciais da terapia, mostraram melhor qualidade de vida em pacientes com RVS, decorrente do tratamento com PEG INF. Nos ensaios clínicos, a monoterapia com INF $\alpha$  PEG foi associada, de forma estatística e clinicamente significativa, com melhor qualidade de vida, menor sensação de fadiga do que o tratado com INF $\alpha$  convencional. Já a partir da segunda semana de tratamento puderam ser observados avanços nos componentes mentais e físicos desses pacientes (DAVIS; LAU, 1997).

Por meio de estudos clínicos foi possível observar que os efeitos colaterais em pacientes que receberam tratamentos de INF $\alpha$  PEG foram de natureza semelhante aos relatados para INF $\alpha$  convencional, sem que se notasse nenhum efeito colateral novo. Todavia, os pacientes tratados com INF $\alpha$  PEG, devido à redução nos picos de concentração sérica, apresentaram menor frequência em relação aos sintomas de fadiga, síndrome gripal, cefaléia, febre e mialgia (REDDY; WRIGHT; PCKROS, 2001; HADZLYANNIS, CHEINQUER E MORGANT, 2002).

Foi sugerida também a possibilidade de prever, de maneira acurada, a ocorrência de RVS em pacientes tratados com INF $\alpha$  PEG combinado com ribavirina a partir da primeira semana de tratamento, pela dosagem do RNA viral, que apresenta declínio significativo nos pacientes que respondem ao tratamento. Além disso, a ausência desse declínio até o início da 12ª semana de tratamento é um indício de que o paciente não responderá ao tratamento (CARLSSON et al., 2005).

Os estudos com pacientes que sofreram transplante de fígado decorrente da cirrose causada pelo HVC, não mostraram resultados tão animadores quanto o esperado para o INF $\alpha$  PEG. Mesmo assim, em pelo menos um dos estudos realizados, no que foram analisados 31 casos, as respostas bioquímicas dos pacientes tratados com INF $\alpha$  PEG foram melhores do que em pacientes submetidos ao INF $\alpha$  convencional (ROSS et al., 2004). Num outro estudo com 24 pacientes transplantados, essa diferença não pôde ser constatada (TONIUTTO et al., 2005).



Pacientes com infecção por HCV genótipo 1 apresentam respostas mais baixas ao INF $\alpha$  convencional do que os genótipos 2 e 3. Estudos sugerem que, com uso do INF $\alpha$  PEG, a taxa de pacientes que atingem RVS também é maior entre os infectados com os vírus dos genótipos 2 e 3 do que entre pacientes infectados com o HCV genótipo 1 (TAYLOR et al., 2007). No entanto, foi demonstrado que o INF $\alpha$  PEG promove uma taxa de RVS significativamente maior do que o INF $\alpha$  convencional em pacientes com infecções pelo genótipo 1 (DAVIS; LAU, 1997). Considera-se atualmente que as taxas esperadas de RVS em pacientes tratados com INF $\alpha$  PEG, infectados com genótipo 1, são de 43-46% e de 75-80% para genótipos 2 e 3 (PAULON; NAOUMOV, 2006).

A infecção por HCV genótipo 4 também é difícil de tratar. A avaliação do tratamento de um subgrupo de 16 pacientes infectados pelo genótipo 4 nos estudos de INF $\alpha$  PEG, mostrou RVS de 45% dos pacientes em comparação com 0% dos tratados com INF $\alpha$  convencional (SHERMAN et al., 2000).

Em um estudo comparativo feito com 66 pacientes co-infectados com os vírus do HCV e HIV, a RVS foi atingida em 12% dos pacientes tratados com o INF convencional, contra 27% de RSV nos pacientes tratados com INF $\alpha$  PEG. Nesse mesmo estudo, porém, observou-se RVS em apenas 14% dos pacientes com genótipo 1 tratados com INF $\alpha$  PEG, enquanto 73% dos pacientes infectados com outros genótipos atingiram o RVS com esse tratamento. Os resultados observados nessa pesquisa mostram que o tratamento com PEG INF pode resultar em benefícios clínicos mesmo nos pacientes que não atingiram RVS, sugerindo que esse tratamento é melhor do que o convencional nesses pacientes (CHUNG et al., 2004).

O tratamento com INF $\alpha$  PEG também se mostrou apropriado para crianças e adolescentes e em pacientes que não responderam ao tratamento com INF $\alpha$  convencional. Num estudo feito com 10 crianças e adolescentes entre 11 e 18 anos, 90% dos pacientes atingiram RVS quando tratados com INF $\alpha$  PEG, entre os quais um paciente que já havia sido tratado, sem su-

cesso, com o INF $\alpha$  convencional (BAKER; DEE; BAKER, 2007). Outro estudo feito com 13 crianças entre 2 e 8 anos, infectadas com o genótipo 1 obteve 43% de RVS, utilizando INF $\alpha$  PEG em monoterapia (SCHWARZ, et al., 2006). Esses dados estão em acordo com resultados obtidos de outros autores que mostraram que o tratamento com INF $\alpha$  PEG pode ser seguro e eficiente em pacientes adultos infectados com genótipos 2 ou 3 que não haviam respondido anteriormente ao tratamento convencional. (BASSO, et al., 2007).

Conclui-se que o tratamento com INF $\alpha$  PEG oferece aos pacientes a melhor chance de cura por meio do incremento nas taxas de RVS em relação à terapia convencional, em todos os tipos de pacientes, com exceção, talvez, dos transplantados, para os quais os dados analisados ainda são inconclusivos.

## 5 Considerações finais

O perfil de efeitos colaterais melhorados e o esquema de administração semanal significam, portanto, que o INF $\alpha$  PEG constitui uma alternativa terapêutica eficaz, segura e bem tolerada, e que apresenta respostas significativamente melhores em relação ao INF $\alpha$  convencional, no tratamento de pacientes com Hepatite C crônica, inclusive para os genótipos até então resistentes ao INF $\alpha$  convencional.

### Comparison between the standart $\alpha$ interferon and pegylated interferon in the treatment of chronic hepatitis C patients

Chronic hepatitis C is a significant world problem, with high economical and social impact. The standard treatment on patients with hepatitis C is made with Interferon  $\alpha$  (INF $\alpha$ ), which is featured by its fast metabolization and several adverse effects generated by the peaks concentration. An alternative treatment has been developed using pegylated interferons (PEG INF), with a better pharmacokinetics

and a weekly scheme of administration, thus offering the patients a higher chance of cure. PEG INF also reduces the incidence of side effects, usually associated to the conventional treatment, improving the capacity of the patients to tolerate and continue the treatment.

**Key words:** Conventional interferon. Hepatitis C. Pegylated interferon.

## Nota

- 1 *Clearance* é definido como o volume de plasma que contém a quantidade da substância que é removida pelo rim na unidade de tempo. É calculado a partir da concentração plasmática, da concentração urinária e da velocidade do fluxo de urina (RANG. et al., 2003).

## Referências

- ACRAS, R. N. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. *Arq. Gastroenterol*, Curitiba, v. 41, n. 1, p. 3-9, 2004.
- BAILON, P.; PALLERONI, A.; SCHAFFER, C. A. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon for the treatment of hepatitis C. *Bobonjug Chem*, v. 40, p. 539-551, 2001.
- BAILON, P.; BERTHOLD, W. Polyethylene glycol-conjugated pharmaceutical proteins, *Elsevier Science*, v. 1, p. 352-356, 1998.
- BAKER, R. D.; DEE, D.; BAKER, S. S. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. v. 41, n. 1, p. 111-114, 2007.
- BAROUKI, F. M.; WITTER, F. R.; GRIGGIN, D. E. Time course of interferon levels, antiviral state (side effects). *J. Interferon Res.*, v. 7, p. 29-39, 1987.
- BASSO, M.; TORRE, F.; GRASSO, A.; PERCARIO, G.; AZZOLA, E.; ARTIOLI, S.; BLANCHI, S.; PELLI, N.; PICCIOTTO, A. Pegylated interferon and ribavirin in re-treatment of responder-relapser HCV patients. *Dig. Liver Dis.*, v. 39, n. 1, p. 47-51, 2007.
- BRUNT, E. M. Grading and a staging the histopathological lesions of chronic hepatitis. *Hepatology*, v. 31, p. 241-246, 2000.
- CARLSSON, T.; REICHARD, O.; NORKRANS, G.; BLÄCKBERG, J.; SANGFELT, P.; WALLMARK, E.; WEILAND, O. Hepatitis C virus RNA kinetics during the initial 12 weeks treatment with pegylated interferon-alpha 2a and ribavirin according to virological response. *J. Viral Hepat.*, v. 12, n. 5, p. 473-80, 2005.
- CHUNG, R. T.; ANDERSEN, J. VOLBERDING, P.; ROBBINS, G. K; LUI, T.; SHERMAN, K. E.; PETERS, M. G.; KOZIEL, M. J.; BHAN, A. K.; ALSTON, B.; COLQUHOUND, D.; NEVIN, T.; HARB, G.; VAN DER HORST, C. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N. Engl. J. Med.*, v. 351, n. 5, p. 451-9, 2004.
- DAVIS, G. L.; LAU, J. Y. N. 1997. Factors predictive of beneficial response to therapy of hepatitis C.
- DIENSTAG, J. L. Transmission of hepatitis C. *Hepatology*, v. 26, p. 68-69, 1997.
- FRIED, M. W. Pegylated (40 KDa) interferon alfa-2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized actively-controlled, multicenter study. *Gastroenterology*, v. 120, p. A55, 2001.
- GRETCH, D. R. Diagnostic Tests for Hepatite C , *Hepatology*, v. 26, p. 43s-47s, 1997.
- HADZLYANNIS, S.; CHEINQUER, H.; MORGANT, S. *Peg interferon in combination with ribavirin (RBV) efficacy and results*. 1. ed. Madri: EASL, 2002.
- KATRE, N. V. The conjugation of proteins with polyethylene glycol and other polymers, *Adv Drug Delivery Rev*, v. 10, p. 91-114, 1993
- KOZLOWSKI, A.; CHARLES, S. A.; HARRIS, J. M. Development of pegylate interferons for the treatment of chronic hepatitis C, *BioDrugs*, v. 15, p. 419-429, 2001.
- LEVENT, G. ALI, A.; AHMET, A.; POLAT, E. C.; AYSE, E.; AHMET, S. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin therapy. *J. Transl. Med.*, v. 4, n. 1, p. 25, 2006.

- LINDSAY, K. L. Therapy of hepatitis C: Overview – *Hepatology*, v. 26, p. 71s-77s, 1997.
- LUXON, B. A. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther*, v. 24, p. 1363-1383, 2002.
- MATHEW, A.; PEIFFER, L. P.; RHOADES, K.; MCGARRITY, T. J. Improvement in quality of life measures in patients with refractory hepatitis C, responding to re-treatment with Pegylated interferon alpha -2b and ribavirin. *Health Qual Life Outcomes*, v. 4, p. 30, 2006.
- MCHUTCHISON, J. G.; POYNARD, T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis.*, v. 19, p. 57-65, 1999.
- MODI, M. W. The pharmacokinetic behavior of pegylated (40 KDa) interferon alfa-2a in chronic hepatitis C patients after multiple dosing. *Hepatology*, v. 32, p. 394A, 2000.
- PAULON, E.; NAOUMOV, N. V. Individualization of antiviral treatment regimens for chronic hepatitis C. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol*, v. 18, n. 4, p. 321-325, 2006.
- PERRY, C. M.; JAVIS, B. Peginterferon-alpha-2a (40KDa): a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs*, v. 61, p. 2263-2288, 2001.
- RANG, H. *Farmacologia*. Tradução de Patrícia Lydie Voieix, Antonio José Magalhães da Silva Moreira. 5. ed americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.
- REDDY, K. R.; WRIGHT, T. L.; PCKROS, P. J. Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 33, p. 433-438, 2001.
- ROSS, A. S.; BHAN, A. K.; PASCUAL, M.; THIIM, M.; BENEDICT COSIMI, A.; CHUNG, R. T. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the treatment of post-liver transplant recurrent hepatitis C. *Clin. Transplant*, v. 18, n. 2, p. 166-73, 2004.
- SAADEH, S. et al. The role of liver biopsy chronic hepatitis C *Hepatology* v. 33, p. 196-200, 2001.
- SCHINAZI, R. F.; SOMMADOSSI, J. P.; THOMAS, H. C. Epidemiology and natural history in therapies for viral hepatitis. *International Medical Press*, 1998.
- SCHWARZ, K. B.; MOHAN, P.; NARKEWICZ, M. R.; MOLLESTON, J. P.; NASH, S. R.; HU, S.; WANG, K.; GRIES, J. M. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* v. 43, n. 4, p. 499-505, 2006.
- SHERMAN, K. E. et al. Superior virological response in genotype 4 chronic hepatitis C patients treated with pegylated (40 KDa) interferon alfa-2 compared with conventional interferon. *Hepatology*, v. 32, p. 348A, 2000
- TAYLOR, M. W.; TSUKAHARA, T.; BRODSKY, L.; SCHALEY, J.; SANDA, C.; STEPHENS, M. J.; MCCLINTICK, J. N.; EDENBERG, H. J.; LI, L.; TAVIS, J. E.; HOWELL, C.; BELLE, S. H. **Changes in gene expression during pegylated interferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C virus distinguish responders from nonresponders to antiviral therapy.** *J. Virol*, v. 81, n. 7, p. 3391-401, 2007.
- TONIUTTO, P.; FABRIS, C.; FUMO, E.; APOLLONIO, L.; CALDATO, M.; AVELLINI, C.; MINISINI, R.; PIRISI, M. Pegylated versus standard interferon-alpha in antiviral regimens for post-transplant recurrent hepatitis C: Comparison of tolerability and efficacy. *J Gastroenterol Hepatol*. v. 20, n. 4, p. 577-82, 2005.
- WILLS, R. J. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin. Pharmacokinet*, v. 19, p. 390-399, 1990.
- ZEIN, N. N. Clinical significance of hepatitis C viral genotypes. *Rev. Clin. Microbiol*, v. 13, p. 223-235, 2000.
- ZEUZEM, S.; FEINMAN, S. V.; RASENACK, J. Peg interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med*, v. 343, p. 1666-1672, 2000.

Recebido em 22 set. 2006 / aprovado em 21 mar. 2007

**Para referenciar este texto**

BEZERRA, C. A.; OLIVEIRA, J. S. de. Comparação do Interferon Alfa Convencional com o Interferon Alfa Peguilado no tratamento de pacientes com Hepatite C crônica. *ConScientiae Saúde*, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 19-28, 2007.