

HCV: Um estudo do tempo de tratamento

José Antonio Salvador e Sadao Massago

Departamento de Matemática - Universidade Federal de São Carlos
Via Washington Luis, km 235, CP 676
13565-905 – São Carlos - SP
salvador@dm.ufscar.br sadao@dm.ufscar.br

Resumo

No tratamento das doenças virais e bacterianas, a determinação do momento de interrupção do medicamento recomendado é muito importante. No caso de uma interrupção precipitada, a doença pode reaparecer. No entanto, em casos de hipersensibilidade, medicamento “forte” ou seu alto custo devem ser interrompidos o quanto antes para evitar os efeitos colaterais e/ou gastos desnecessários. Neste trabalho, adequamos alguns métodos de análise de dados e modelos matemáticos para obtermos estimativa do tempo ideal de tratamento doHCV (Hepatitis C Virus), baseados nos dados de um paciente. Modelos que também podem ser adequados ao estudo do tratamento de outras infecções.

Introdução

A hepatite C é uma doença viral hepatotrópica descoberta recentemente e durante os últimos anos tem-se discutido bastante sobre o seu tratamento, visando a melhoria do fígado e/ou a erradicação do vírus. Como o tratamento é muito caro e difícil para o paciente suportar é muito importante otimizá-lo.

As doenças oriundas direta ou indiretamente com a incidência do vírus da hepatite C no organismo e as condições de tratamento, às vezes, são mais graves e perigosas, pois ocorrem efeitos colaterais, complicações e/ou seqüelas dos medicamentos empregados. Além disso, a qualidade de vida de um paciente infectado com hepatite C sofre profundas alterações com as manifestações extra-hepáticas e comportamentais que afetam o seu relacionamento social e familiar no dia a dia. Os atuais protocolos e consensos de tratamento efetuados por médicos especialistas concentram praticamente no combate ao vírus e geralmente não contemplam estas situações, o que torna ainda mais difícil para o portador suportar o tratamento.

Sabemos que é preciso um conjunto significativo de dados para elaborar um modelo matemático razoável, que possa nos dar o tempo de tratamento adequado para um paciente de acordo com o decaimento da quantidade viral após o início do tratamento.

Entretanto, contando com poucos dados de um paciente submetido a determinadas intervenções e com algumas hipóteses adicionais, podemos estimar o tempo mínimo necessário para a eliminação completa do vírus.

Fizemos um estudo de caso, em que diante da angústia do paciente analisamos poucos de seus dados e fizemos estimativa do tempo de tratamento, considerando vários métodos matemáticos e algumas hipóteses.

A hepatite C

As hepatites virais são doenças infecciosas transmitidas pela população humana e que podem apresentar evolução aguda e/ou crônica. Os vírus hepatotrópicos são identificados pelas letras do alfabeto latino. As hepatites do tipo A, B, C, D e E já são bem conhecidas. Atualmente, os tipos de hepatite constituem um problema de saúde pública mundial grave.

A hepatite C é uma doença praticamente assintomática, podendo se manifestar começando como uma simples gripe depois de uma incubação de um a três meses. É transmitida por transfusões de sangue ou hemoderivados, contato direto ou compartilhamento de seringas, transmissão pelo ato sexual se existir contato com sangue devido a pequenos ferimentos em ambos os parceiros, da mãe para o filho, se no momento do parto existir contato do sangue da mãe com o sangue do filho. Alicates de unhas ou de cutículas, aparelhos de barbear e instrumentos dentários sem serem esterilizados e desinfetados não devem ser compartilhados, pois podem transmitir o vírus. Tatuagem, piercing e utilização de drogas inaláveis também são considerados fatores de risco.

Nos primeiros meses da infecção é detectado um aumento das transaminases no sangue que indica uma

inflamação do fígado. Icterícia ou alguns sintomas leves aparecem em alguns infectados. O período de evolução da doença é estimado em décadas e cada organismo reage de um modo diferente, dependendo dos cuidados e da vida que o paciente leva.

Uma característica importante do HCV é a variabilidade apresentada pelo seu genoma, e esta heterogeneidade é consequência das inúmeras mutações durante o processo de replicação viral [5]. Os diferentes graus de similaridade e diversidade genética entre as várias cepas do HCV se dividem em 6 genótipos, indicados pelos números de 1 a 6 e no mínimo 50 subtipos de vírus indicados por letras latinas minúsculas a, b, c. Van Doorn, [6].

Quando ocorrem complicações hepáticas avançadas, a hepatite C pode ser associada a vários sintomas como: fadiga, náuseas, dores musculares, abdominais e nas articulações, inflamação abdominal, dor no fígado, sensação de desconforto na parte superior direita do abdômen (devido à inflamação do fígado), falta de concentração, confusão mental, disfunção cognoscitiva, tonteiras e problemas de visão periférica, depressão, mudanças no humor, diarreia, enxaqueca, indigestão, perda de apetite, síndrome do intestino irritável, sintomas similares aos de uma gripe de longa duração, suor noturno, principalmente na nuca, junto ao pescoço, vontade de urinar freqüentemente etc. A incidência de exerostomia em pessoas com hepatite C é grande e em alguns casos ocorre a diminuição do desejo sexual devido a angústia e ao tratamento com interferon. A hepatite C também pode afetar outros órgãos além do fígado.

Embora existem vacinas para prevenir as hepatites A, B e indiretamente a D, ainda não se tem uma vacina para o vírus da hepatite C, que só foi isolado em 1989.

O período de incubação da hepatite C varia de 2 semanas a alguns meses. De cinco a doze semanas após o contágio a hepatite C pode ser detectada mediante exame de sangue Anti-HCV, que é obrigatório nas doações de sangue da maioria dos países.

Na grande maioria dos casos, a hepatite C torna-se crônica, gerando graves consequências e evolui para uma provável cirrose ou câncer no fígado. Assim, o tratamento adequado e sem interrupção deve ser cuidadosamente aplicado.

Como os sinais característicos da hepatite C geralmente não são claramente visíveis, ela é detectada por exames de sangue específicos. A atividade do vírus no sangue é confirmada pelo exame qualitativo inicial anti-HCV e por um exame quantitativo PCR (Polymerase Chain Reaction). Em seguida, o paciente deve ser submetido a outros exames para verificar a possibilidade de iniciar o tratamento, geralmente com os medicamentos Interferon e Ribavirina. O último e importante passo é uma biópsia do fígado para determinar o dano causado até o momento e o grau de fibrose ou cirrose já existentes. Se confirmado, o início do tratamento deve se dar com um teste para determinar o genótipo do vírus. Este teste é o que geralmente determina a duração do tratamento. Além disso, a tomografia e a ultra-sonografia também podem ser usadas para avaliar o tamanho e a densidade do fígado. O tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C é recomendado para diminuir o processo inflamatório do fígado, diminuir a fibrose hepática e evitar a evolução do quadro do paciente para a cirrose.

O Interferon é uma proteína produzida naturalmente em nosso corpo com a função de atuar contra os vírus invasores, ativando o sistema imunológico e interferindo na reprodução destes vírus, enquanto que o medicamento Interferon é uma reprodução sintética do Interferon que o organismo produz.

O tratamento com Interferon e/ou Ribavirina para os pacientes submetidos ao PCR (método de reação em cadeia de polimerase) positivo e transaminases 50% acima do normal que possuem tolerância a estes medicamentos, consiste na aplicação de injeções subcutâneas e dependendo do genótipo do vírus pode durar de 24 a 48 semanas. O tratamento além de caríssimo produz vários efeitos colaterais, como a sensação de estado gripal generalizado, fadiga intensa, depressão, baixa dos glóbulos sangüíneos, dores de cabeça, musculares e nas articulações, além de outras alterações neuropsiquiátricas, diferentes em cada paciente, mas trazendo muito sofrimento.

Isto nos leva a estudar com detalhes o tempo de tratamento adequado a que o paciente deverá ser submetido. Neste trabalho, a partir de um conjunto de dados da evolução inicial do tratamento de um paciente portador de HCV, procuramos adequar alguns modelos e procedimentos que pudessem indicar com certa precisão o período ideal de tratamento do mesmo.

Conjunto de poucos dados

Um dos maiores problemas que surgem na modelagem matemática é que na maioria das vezes temos pouquíssimos dados. Neste problema os dados analisados são apresentados na Tabela 1:

Tempo (dias)	Data	CV (UI/ml)	Tratamento
0	31/05/03	528240	
11	11/06/03	362116	
38	08/07/03	1479680	Início do tratamento
74	13/08/03	80900	Após 4 doses
86	25/08/03	< 600	Após 8 doses
117	25/09/03	< 600	? Provável suspensão do medicamento
145	23/10/03	> 600	Vírus detectado
158	05/11/03	121336	
171	18/11/03	42940	3 doses após reincidência
184	01/12/03	3842	5 doses
212	29/12/03	< 600	
226	12/01/04	< 600	14 doses
244	30/01/04	< 50	
278	04/03/04	< 50	
317	12/04/04	< 50	
359	24/05/04	< 50	

Tabela 1: Dados da Carga Viral

Modelos Matemáticos

Alguns modelos matemáticos usados para previsão são baseados no uso de séries temporais, ajuste de curvas como a regressão linear simples ou linearizáveis, ajustes não lineares, tendências quadrática ou exponencial, curva logística, modelos de médias móveis simples, duplas e pesadas, modelos de alisamento exponencial, enfim a previsão de dados como o método dos mínimos quadrados usado para determinar um valor futuro a partir de combinações de valores passados, etc. Entretanto, com uma quantidade de dados muito pequena fica difícil de estabelecer um modelo, aí então devemos envolver dados subjetivos sugeridos

pelos médicos, usar a lógica fuzzy e algumas hipóteses complementares para tentar elaborar uma previsão razoável. Além disso, modelos construídos no domínio temporal ou de frequências devem ser simples de modo que o número de parâmetros seja o menor possível.

Observações do comportamento da quantidade viral de um paciente e da existência de tendências de queda viral com o tratamento são ferramentas úteis para a previsão do tempo de tratamento.

Análise do período inicial da infecção sem medicamento

Os dados coletados através de exames de sangue de um paciente feminino com 34 anos detectaram HCV, o vírus da hepatite C crônica de genótipo 1 b. Conforme os dados, o RNA quantitativo inicial medido foi de 528240 UI/ml, após 11 dias com o PCR quantitativo se detectou 362116 UI/ml e em 38 dias a quantidade viral atingiu 1479680 UI/ml. Além disso, observou-se aumentos de leucócitos e plaquetas no exame.

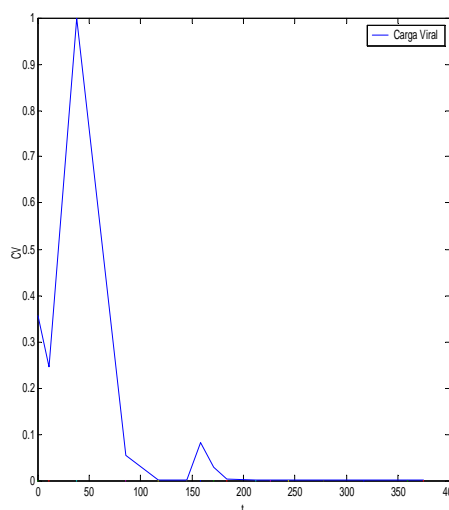


Figura 1. Comportamento da Carga Viral Normalizada.

Conforme a Figura 1, no período inicial da infecção sem tratamento, observamos efeitos de curto prazo em que o organismo do paciente reagiu de modo que se obteve uma pequena queda, mas em seguida a carga viral reagiu de modo que a defesa do organismo do paciente não conseguiu combater o vírus e evitar o crescimento muito rápido da mesma.

Primeira fase do tratamento com medicamento

Iniciada a primeira fase do tratamento de acordo com o protocolo médico de consenso, usando como medicamentos recomendados interferon e ribavirina.

Houve uma queda muito acentuada após as primeiras doses e em seguida mais lenta até negativar, ou seja, até a quantidade viral se tornar inferior a 600 UI/ml, limite de sensibilidade do exame. Além disso, observou-se a diminuição das quantidades de leucócitos e de plaquetas. Isto significa que a resposta do paciente ao tratamento foi muito boa, pois na 11ª semana após o tratamento, não se detectou vírus no exame realizado com a sensibilidade de carga viral de HCV de 600 UI/ml. Isto não significa que o HCV se erradicou. O protocolo médico indica que o tratamento deveria ser mantido até a 24ª semana após a negativação para garantir a erradicação, o que acontece na grande maioria dos casos, segundo as pesquisas [4].

Uma primeira abordagem para modelar este caso é começar fazendo algumas hipóteses para poder simular o tempo de tratamento até atingir a erradicação do HCV do paciente.

Observando que o decaimento na fase inicial foi de 1479680 UI/ml para 80900 UI/ml em 48 dias, e em seguida para menos de 600 UI/ml em mais 31 dias de tratamento, verificamos que um modelo linear não se aplicava neste caso.

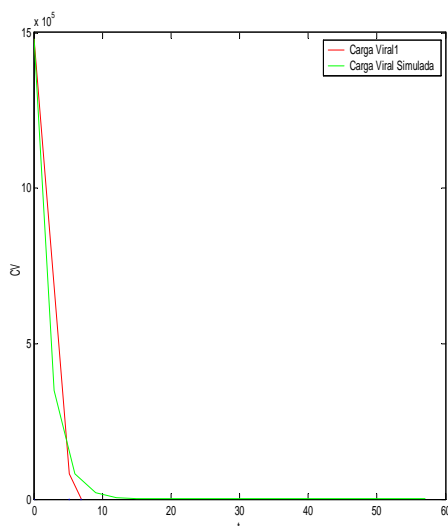


Figura 2. Ajuste Discreto pela Taxa Média de Decaimento da Carga Viral com o Tempo.

Considerando que a taxa de decaimento relativa média de HCV seja mantida a 0.9689, teríamos num

modelo discreto a erradicação do HCV cerca de 26 semanas após a negativação do exame com a sensibilidade de 600UI/ml. Supondo que o HCV negativou pela primeira vez com uma carga viral não detectável alta como 599UI/ml, e considerando que, a partir daí, com o tratamento contínuo, a quantidade viral decaísse sempre com a maior taxa relativa 0.9925, ou seja, numa situação mais otimista possível, teríamos a eliminação do HCV após 7 semanas da negativação. Isto nos leva a concluir que num determinado momento após o segundo exame com negativação o medicamento realmente foi suspenso, como suspeitava o paciente.

Se considerarmos um simples modelo de decaimento exponencial $V=a*\exp(-b*t)$, em que V representa a carga viral e t o tempo, a e b parâmetros a serem ajustados, observamos que $a = 1479680$ e $b = 0.06054931881$, conforme Figura 2. Teríamos uma eliminação do vírus após 27 semanas da negativação.

No caso de um ajuste hiperbólico do tipo $V = 1/(a1 + a2*t)$, o decaimento da carga viral seria ainda mais lento. Nas simulações contínuas o tempo de tratamento obtido é maior do que na simulação discreta.

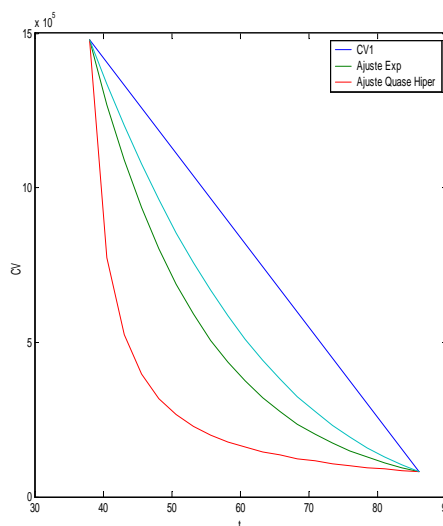


Figura 3. Ajustes Exponencial e Quase Hiperbólico.

Nas condições normais com o tratamento convencional aplicado são realizados exames periódicos para acompanhamento e avaliação do paciente. Geralmente para pacientes que não apresentam complicações extras, a recomendação médica é que o tratamento não seja interrompido antes de 27 semanas depois que ocorreu a negativação do HCV.

Não se detecta mais carga viral no paciente com um limite de sensibilidade do exame de 600 UI/MI como aconteceu cerca de 3 meses da dose inicial do medicamento, não significa que o vírus tenha sido erradicado.

A recidiva

Aproximadamente 2 meses depois observar a negatificação da carga viral, num exame periódico de acompanhamento se detectou a presença de vírus novamente no paciente, o que não é comum num tratamento contínuo, considerado eficaz para a grande maioria de casos nessas mesmas condições. O paciente suspeita que devido ao alto custo do medicamento, as doses de medicamento injetadas após a negatificação foram bem inferiores às recomendadas ou mesmo suspensas, um problema para a clínica de tratamento. Mais sofrimento, angústia e desespero do paciente que nos procurou com os dados iniciais.

Dado a recidiva, reiniciou-se o tratamento, e o que se observa é que o decaimento da carga viral a partir daí foi mais lento. Então surgem algumas questões: Quando se deve realmente suspender o medicamento? Que modelos matemáticos podem ser considerados úteis na previsão do tempo adequado de tratamento? O que os médicos sugerem?

Uma comparação do decaimento da carga viral nas duas fases de tratamento nos mostra que segunda fase a taxa de decaimento relativa média foi muito menor, 0.7783164974.

A detecção de vírus após 8 semanas de negatificação contraria o fato de que ao longo do tratamento a carga viral continua decaindo, a menos que o tratamento tenha sido interrompido.

A recidiva invalidou o tratamento inicial. Assim, o tratamento foi reiniciado com doses de medicamento um pouco maiores, mesmo tendo um efeito de curto prazo, verificou-se que a taxa de decaimento foi menor do que na primeira fase do tratamento, provavelmente devido à resistência adquirida pelas cepas virais.

Na simulação discreta, admitindo a hipótese da taxa de decaimento relativa média dos dois primeiros intervalos de observação, sem interromper o tratamento, a erradicação total da quantidade viral

seria após a 30^a. semana, ou seja, na 22^a. semana após a negatificação dado que a quantidade viral inicial foi bem menor do que na primeira fase.

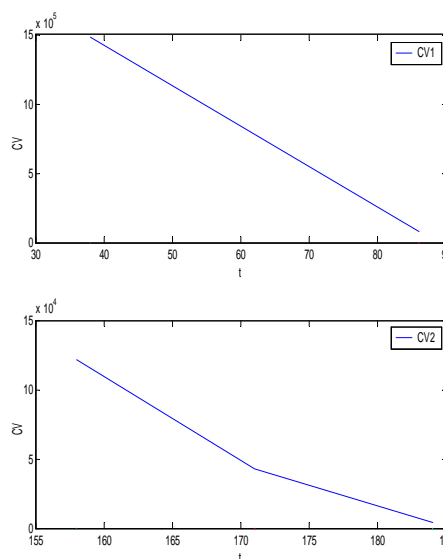


Fig. 4 Comparação do decaimento da Carga Viral Viral nas duas fases de tratamento

Entretanto, se considerarmos a pior das hipóteses, em que o decaimento da quantidade viral ocorre com a menor taxa de decaimento relativa 0.6461067, teríamos a erradicação cerca de 39 semanas após o reinício da medicação ou 31 semanas após a negatificação.

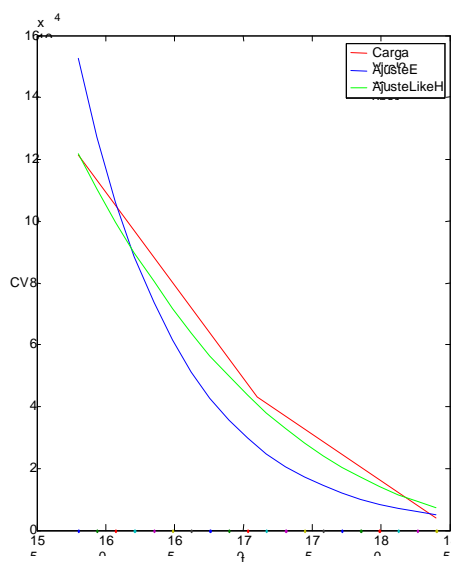


Figura 5: Comparação dos Ajustes Exponencial e Quase Hiperbólico com os Dados

Os ajustes exponencial e hiperbólico também nos mostram que podemos estimar um tempo de tratamento

maior.

Numa análise geral dos dados observamos a quantidade viral diminuindo e também a variação da carga viral tendendo a zero conforme Figura 6, o que nos leva a afirmar que ocorrerá a eliminação do HCV do paciente em quaisquer dos modelos utilizados .

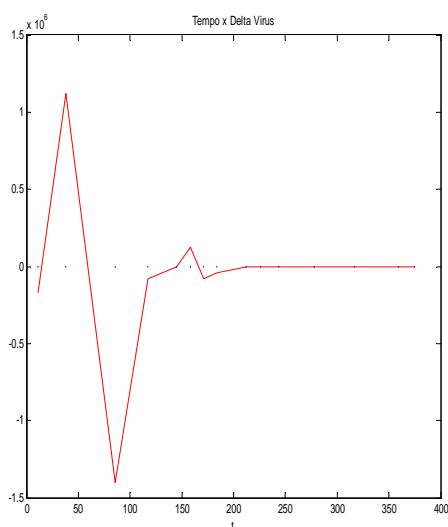


Figura 6: Variação da Carga Viral

Conclusão

Uma previsão da quantidade da carga viral é apenas um meio de se obter informações para orientar o paciente e o médico a tomarem uma decisão de quando suspender o medicamento. Além disso, é conveniente analisar outros elementos do exame sanguíneo correlacionados com a quantidade viral. Observamos outros dados dos exames de sangue do paciente e as suas correlações com a quantidade viral, como a correlação da quantidade viral com plaquetas (0.67) e a correlação da quantidade viral com hemácias (0.5), e a correlação da quantidade viral com leucócitos (0.7) se mostraram fatores importantes que também devem ser considerados na tomada de decisão.

Neste trabalho apresentamos uma análise preliminar apenas do comportamento da quantidade viral. O médico havia proposto para o paciente o tempo de parada do medicamento na segunda fase de 38 semanas, tempo um pouco superior ao que realizamos na simulação discreta considerando a menor taxa de decaimento relativa média que foi de

31 semanas. O paciente seguiu a orientação médica e não teve mais recidiva.

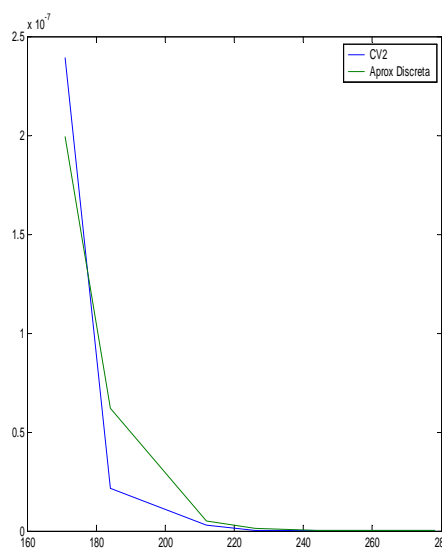


Figura 7. Ajuste Discreto da Carga Viral com Taxa de Decaimento

Agradecimentos: Os autores agradecem gentilmente os dados dos exames cedidos por A.H.C.G. Kaiserman.

Referências

- [1] M. J. ALTER, Epidemiology of hepatitis C, Hepatology, 26: 65-5 (1977).
- [2] R. C. BASSANEZI, Ensino-aprendizagem com modelagem matemática, Contexto (2002).
- [3] C. CONRY-CANTINELA, M. VANRADEN, J. MELPORDER et al, Routes of infection viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection, New England Journal of Medicine, 334 (26) 1991-6 (1996).
- [4] G. M. FIGUEIREDO, Guia de Orientações Técnicas Hepatite B e C, Secretaria de Estado da Saúde (2002).
- [5] X. FORNS, R. H. PURCELL, J. BUSH, Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus, Trends Microbiology, 7: 402-10 (1999)
- [6] L. J. VAN DORN, Review: Molecular biology of the hepatitis C virus; J Med Virol, 43: 345-56 (1994)
- [7] H. M. YANG, Epidemiologia Matemática: estudos dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta, Unicamp (2001).
- [8] <http://www.hepato.com.br/>