

Hepatite C Crônica: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Hepatologia
Sociedade Brasileira de Infectologia
Sociedade Brasileira de Clínica Médica*

Elaboração Final: 7 de julho de 2009

Participantes: Strauss E, Sette Jr H, Nobre MRC, Barros MFA,
Pessoa MG, Lopes E, Oliveira CPMS, Araújo ESA,
Oliveira MB, Galizzi Filho J, Lopes AC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Pesquisa nas bases de dados do PubMed, EMBASE, LILACS e Cochrane. Foram utilizados descritores relativos ao paciente quanto à condição de portador crônico do vírus da hepatite C, carga viral, genótipo, biópsia hepática, associação com esteatose e uso de bebidas alcoólicas. Também foram utilizados descritores relativos ao uso de interferon e ribavirina, suas dosagens, tempo de administração, contraindicações ao tratamento e efeitos colaterais.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Oferecer orientação, adaptada à realidade brasileira, destacando a melhor evidência disponível relacionada ao tratamento da hepatite crônica pelo vírus da hepatite C. Os objetivos do tratamento são: reduzir a progressão da doença, prevenir as complicações da cirrose, reduzir o risco de carcinoma hepatocelular e tratar eventuais manifestações extra-hepáticas da hepatite C.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 10.

INTRODUÇÃO

A hepatite crônica pelo vírus da hepatite C acomete cerca de 180 milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se que no Brasil entre 1% e 3% da população estejam contaminados, sendo que a maioria desconhece esse diagnóstico. Sem sintomas específicos, a hepatite C evolui de forma arrastada durante décadas. Além do desenvolvimento de cirrose, apresenta acentuada morbimortalidade devido às suas descompensações, e eventual evolução para o carcinoma hepatocelular, constituindo a causa mais frequente de indicação de transplante hepático.

No presente, o tratamento antiviral é eficaz em pouco mais da metade dos pacientes que o recebem, havendo fatores preditivos de resposta virológica sustentada, ligados às características do hospedeiro ou ao vírus. São fatores relacionados ao hospedeiro: idade, gênero, etnia, peso, ativação basal de determinados genes hepáticos, adesão à terapia, alcoolismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas, grau de fibrose hepática e comorbidades, como resistência à insulina e coinfeção com o HIV. Os fatores ligados ao vírus podem ser subdivididos em fatores basais, avaliados no pré-tratamento, como genótipo e carga viral.

Durante o tratamento antiviral, as determinações quantitativas do HCV-RNA, por meio da cinética viral, são também fatores preditivos tanto de resposta satisfatória, como da ausência de resposta. Recentemente, a resposta virológica rápida se consolidou como um potente preditor positivo de resposta virológica sustentada.

Os objetivos do tratamento são: reduzir a progressão da doença, prevenir as complicações da cirrose, reduzir o risco de carcinoma hepatocelular e tratar as manifestações extra-hepáticas. Todos os pacientes são, teoricamente, potenciais candidatos ao tratamento antiviral.

A resposta ao tratamento pode ser medida bioquimicamente, pela normalização dos níveis séricos de ALT, virologicamente pela redução ou desaparecimento no soro do HCV-RNA e histologicamente pela regressão da inflamação e da fibrose. Entre elas, a resposta virológica é o parâmetro mais seguro e consistente

na monitorização e na avaliação da eficácia do tratamento.

Assim, define-se o tipo de resposta virológica como:

- Resposta virológica rápida (RVR): HCV-RNA < 50 UI/ml na 4ª semana após o início do tratamento;
- Resposta virológica precoce (RVP) ou RVP parcial (RVPp): redução do nível basal do HCV-RNA em pelo menos 2 \log_{10} , na 12ª semana após o início do tratamento;
- Resposta virológica precoce completa (RVPc) – HCV-RNA qualitativo indetectável (50UI/ml) na 12ª semana após início do tratamento;
- Resposta ao final do tratamento (RFT): HCV-RNA indetectável (< 50 UI/ml) ao terminar o tratamento;
- “*Breakthrough* virológico”: ressurgimento de carga viral detectável durante o tratamento, após seu desaparecimento em qualquer etapa;
- Resposta virológica sustentada (RVS): HCV-RNA indetectável (< 50 UI/ml) 24 semanas após o término do tratamento;
- Recidiva ou Resposta Virológica Não-Sustentada: viremia indetectável ao término do tratamento, mas detecção do HCV-RNA após o final da terapia;
- Não resposta ao tratamento: ausência da redução do HCV-RNA em pelo menos 2 \log_{10} , na 12ª semana após o início do

tratamento ou HCV-RNA detectável ao final do tratamento.

Revisão sistemática de 51 ensaios de intervenção envolvendo mais de 7 mil pacientes¹(A) demonstrou que a associação de ribavirina ao interferon convencional aumenta a efetividade do tratamento quanto à resposta viral sustentada. A redução do risco é 25%, com NNT de 4,6 quando comparada ao uso isolado do interferon. A associação também leva à maior frequência de suspensão de tratamento por efeito adverso. Não há evidência de diferenças quanto ao impacto na qualidade de vida dos pacientes, nem quanto à redução da morbidade relevante. O uso associado aponta para a redução da mortalidade por todas as causas, que ainda precisa ser comprovada.

A mesma revisão sistemática¹(A) demonstrou que o uso do interferon peguilado associado à ribavirina, comparado ao interferon convencional associado à ribavirina, é mais efetivo quanto à resposta viral sustentada, com redução de risco absoluto de 7%, ou NNT de 14, estando também associado a maior ocorrência de morbidade relevante, como infecções sérias. Não há evidência quanto à diferença na qualidade de vida dos pacientes, nem quanto à frequência da necessidade de suspender o tratamento. O esquema com interferon peguilado mostra tendência, ainda não comprovada, de reduzir a mortalidade por todas as causas.

As opções terapêuticas para pacientes com hepatite crônica C, virgens de tratamento, são:

- Tratamento padrão usando a associação de interferon peguilado α e ribavirina;

- A dose recomendada do interferon peguilado α -2a é 180 μg /semana e para o interferon peguilado α -2b a dose é de 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /semana, administradas subcutaneamente em combinação com a ribavirina;
- Para pacientes infectados com o genótipo 1, a dose da ribavirina varia com o peso, sendo utilizados 1.000 mg/dia em pacientes com peso corpóreo ≤ 75 kg ou 1.200 mg/dia para paciente com peso corpóreo > 75 kg. Recentemente foi comprovado que doses maiores de ribavirina (15,2 mg/kg/dia *versus* 13,3 mg/kg/dia) melhoraram a RVS com menores índices de recidiva viral; a dose por peso é particularmente relevante em pacientes com mais que 85 kg²(D);
- Para pacientes com infecção pelos genótipos 2 ou 3, a dose recomendada de ribavirina é de 800 mg/dia em combinação com peginterferon α . A recomendação de dose baseada no peso pode ser considerada quando na presença de fatores preditivos de resposta desfavorável como alta carga viral e fibrose hepática avançada.

TEMPO DE TRATAMENTO

No tratamento convencional da hepatite C crônica com interferon peguilado associado à ribavirina, a duração da terapêutica depende dos genótipos dos pacientes. Os pacientes com genótipo 1 devem ser tratados por 48 semanas, usando ribavirina em doses padronizadas, relativas ao peso, enquanto aqueles com genótipos 2 e 3 podem ser tratados com doses menores de ribavirina, por apenas 24 semanas³(A). Pacientes com genótipo 4, menos frequentes, devem ser tratados por 48 ao invés de 24 semanas⁴(A)²(D).

Visando reduzir efeitos colaterais e custos, a possibilidade de encurtar o tratamento em pacientes com genótipos 2 e 3, sem comprometimento da resposta viral sustentada, foi investigada em cinco estudos prospectivos, quatro dos quais sugerem que a terapêutica por 12-16 semanas pode ser tão eficaz quanto por 24 semanas. A quinta investigação, incluindo 1.469 pacientes com genótipos 2 e 3 tratados com interferon peguilado α -2a e ribavirina, demonstrou que a taxa geral de RVS foi menor para os tratados por 16 semanas em relação a 24 (62% x 70%, $p < 0,001$), sendo maior a taxa geral de recidiva (31% x 18%, $p < 0,001$). Mesmo para pacientes que alcançam resposta viral rápida, 16 semanas possibilitam menor taxa de RVS (79% x 85%, $p = 0,02$), mas entre indivíduos com baixa carga viral prévia (≤ 400.000 UI/ml), não houve diferença (82% x 81%)⁵(A).

A questão é recente e ainda polêmica e os vários estudos diferem nas características basais, nos tipos de interferon peguilado e doses de ribavirina usadas, assim como nos conceitos de “baixa carga viral”. Sugerem, no entanto, que pacientes com genótipos 2 ou 3 apresentam frequentemente RVR, critério essencial para encurtar o tratamento. Nos pacientes com baixa carga viral e genótipo 2, intolerância à terapia e Resposta Viroológica Rápida, a possibilidade de 12 a 16 semanas de terapia pode ser considerada²(D). Quanto ao genótipo 3, mais estudos são necessários⁶(B).

Com relação a pacientes com genótipo 1, aqueles com baixa carga viral prévia (< 600.000 UI/ml) e com RVR podem ser tratados por 24 semanas sem comprometimento da RVS, segundo estudo prospectivo com controle histórico usando

interferon peguilado” α -2b e ribavirina⁷(C). A RVR e a baixa carga viral antes do tratamento (<200.000 UI/ml) foram preditores independentes de RVS em pacientes com genótipo 1 tratados com interferon peguilado α -2a e ribavirina por 24 semanas⁸(C).

Numa tentativa de desenvolver novas estratégias terapêuticas para pacientes “difíceis de tratar”, dois estudos diferentes demonstraram que a extensão do tratamento para pacientes com genótipo 1 deve ser indicada apenas para “respondedores lentos”, com HCV-RNA positivo na 12^a semana, mas negativo na 24^a semana⁹(B). No outro estudo ficou evidenciado que a extensão do tratamento com interferon peguilado e ribavirina aumenta as taxas de RVS em pacientes com viremia detectável na 4^a semana de tratamento¹⁰(A). O primeiro estudo comparou as taxas de resposta sustentada entre pacientes tratados por 48 semanas em um grupo e 72 semanas no outro, não encontrando diferenças significativas entre os grupos (RVS = 53% e 54%, respectivamente). Pacientes com RVR obtiveram excelente RVS, independentemente do tempo de tratamento. Mas os que permaneciam com RNA-HCV positivo na 12^a semana obtiveram maior RVS quando tratados por 72 (29%) que por 48 semanas (17%). O segundo estudo usou o mesmo esquema terapêutico por 48 contra 72 semanas em pacientes que não obtiveram RVR, obtendo RVS em 32% e 45%, respectivamente. Entre os pacientes com genótipo 1, observaram-se taxas de RVS de 28% e 44%, respectivamente. Os efeitos colaterais do tratamento motivaram interrupção do mesmo mais frequentemente (36%) no grupo de 72 semanas, contra 18% no outro grupo.

CONTRAINDICAÇÕES AO USO DA IFN E RIBAVIRINA E EFEITOS ADVERSOS DURANTE O TRATAMENTO

As contraindicações absolutas ao tratamento antiviral da hepatite crônica pelo vírus C são¹¹(D):

- Doença neoplásica não controlada;
- Doença coronariana sintomática;
- Doença pulmonar grave;
- Hemoglobinopatias (anemia falciforme e talassemia);
- Doença psiquiátrica não controlada;
- Gestação;
- Cirrose hepática descompensada, Child C;
- Doenças autoimunes não controladas;
- Transplante de órgão sólido não hepático.

Durante o tratamento com IFN e ribavirina são necessários controles periódicos dos pacientes, tanto em termos clínicos como laboratoriais. Os efeitos colaterais mais frequentes (>20%) são: fadiga, cefaléia, febre, mialgia, artralgia, insônia, náuseas, alopecia, irritabilidade, depressão, anorexia e perda de peso^{12,13}(A). Efeitos adversos menos frequentes (<1%), porém com maior morbidade ou dano orgânico grave, descritos em relatos de casos, principalmente com o uso de interferon são: retinopatia, alterações visuais e auditivas, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca,

pneumonite intersticial, insuficiência renal, infecções bacterianas, indução de doenças autoimunes como hipotireoidismo, hipertireoidismo e diabetes, além de psicose, depressão grave e suicídio¹⁴(C).

Dentre os controles laboratoriais, deve-se dar destaque ao hemograma, pois o surgimento de anemia, neutropenia ou plaquetopenia exige modificações de conduta. Para o caso de anemia, os níveis de hemoglobina a serem considerados limítrofes dependem da situação cardiovascular do paciente. Na presença de doença cardiovascular, as doses de ribavirina devem ser reduzidas à metade em qualquer queda de hemoglobina maior do que 2g/dl, ou iniciar precocemente o uso de eritropoietina. Como a redução da ribavirina pode comprometer a resposta sustentada ao tratamento, existe uma tendência atual a utilizar eritropoietina sempre que quedas acentuadas indiquem redução de doses de ribavirina. O objetivo é preservar as chances de obtenção de RVS, embora inexista comprovação de que o uso de estimuladores da medula óssea incrementa a chance de RVS²(D). Plaquetopenias abaixo de 50.000/mm³ exigem redução do IFN à metade da dose, sendo que abaixo de 25.000/mm³ é aconselhável sua suspensão. Para os casos de neutropenia relevante, entretanto, o uso da filgrastima frequentemente permite a manutenção de doses eficazes do IFN, sendo que nos estudos controlados de registro a conduta foi em neutrófilos < 750/mm³ reduzir 50% da dose e quando < 500/mm³ interromper o tratamento^{12,13}(A).

Controle dos hormônios tireoidianos, assim como dos níveis glicêmicos, e do ácido úrico pode ser particularizado, conforme o caso clínico ou serem feitos de rotina a cada três meses¹⁵(D).

As condutas terapêuticas para os efeitos colaterais mais importantes são:

- Sintomas constitucionais (fadiga, cefaléia, febre e mialgia): paracetamol, com doses máximas de 2g/dia ou eventualmente dipirona. O uso de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não é recomendado;
- Anemia: iniciar eritropoietina 40.000UI SC/semana até Hb ≥ 10g/dl;
- Neutropenia: iniciar filgrastima (300 mg) 1 ampola SC 1-3x/sem até Neutrófilos ≥ 800 cel/mm³;
- Distúrbios psiquiátricos: usar paroxetina, fluoxetina ou sertralina.

O PAPEL DO HCV-RNA QUALITATIVO E QUANTITATIVO

HCV-RNA QUALITATIVO

Os métodos de detecção qualitativa do HCV-RNA são geralmente mais sensíveis que os métodos quantitativos, com limites de detecção entre 10 e 50 UI/ml. Nas seguintes situações clínicas a solicitação do HCV-RNA qualitativo se faz necessária:

- Na confirmação e monitoramento da infecção aguda pelo vírus C, onde o exame deve ser solicitado em pelo menos duas ocasiões com intervalo de seis meses, não só pela possibilidade de flutuação, bem como pela chance elevada de clareamento espontâneo do vírus. O HCV-RNA pode estar positivo entre uma e duas semanas depois de ocorrida a infecção, quando a soroconversão do anti-HCV por ELISA ainda não ocorreu¹⁶(D);

- Na avaliação da transmissão materno-fetal do vírus C, após 6 a 12 meses do nascimento. O anti-HCV detectado nos primeiros 12 meses ou mais pode ser proveniente da mãe, portanto, não reflete infecção do neonato¹⁷(B);
- Na confirmação de infecção suspeita em indivíduos imunossuprimidos, como os hemodialisados, transplantados, onde o anti-HCV pode ser negativo¹⁸(D);
- Na avaliação da resposta virológica ao final do tratamento, semana 24 para genótipos 2 e 3, e semana 48 para genótipo 1, assim como na avaliação da resposta virológica sustentada (RVS) 24 semanas após a finalização do tratamento¹³(A);
- Na avaliação da resposta virológica rápida (RVR), conceito recente de negatificação do HCV-RNA qualitativo na quarta semana de tratamento⁸(C).

HCV-RNA QUANTITATIVO

- A quantificação da carga viral HCV-RNA tem valor prognóstico de resposta a tratamento e deve ser solicitada antes do início do mesmo^{12,13}(A), entretanto como não tem valor preditivo de progressão da doença hepática, não precisa ser solicitada quando não houver intenção de tratamento¹⁹(B). A quantificação por metodologia de elevada linearidade e reprodutibilidade (por exemplo, *Real Time PCR*) é recomendável.

Na avaliação da resposta virológica precoce (RVP), na 12ª semana de tratamento, quando comparamos o valor obtido com a quantificação

basal antes do início do tratamento, e devemos esperar uma queda de pelo menos 2 logarítmicos de 10. O valor preditivo negativo da RVP é de aproximadamente 98%¹³(A).

PAPEL DOS GENÓTIPOS NO TRATAMENTO DA HEPATITE C

Considerando os fatores preditivos de resposta virológica sustentada ao tratamento, temos que eles podem estar ligados basicamente às características do hospedeiro anteriormente enumeradas. Dentre os fatores ligados ao vírus temos os genótipos e a carga viral. Enquanto os genótipos estão entre os fatores basais, ou seja, avaliáveis no pré-tratamento, outros fatores preditivos ligados ao vírus surgem durante o tratamento, avaliados pelas informações da cinética viral²⁰(D), que é a expressão da interação entre o paciente, o vírus e os medicamentos utilizados na terapia.

O vírus da hepatite C tem seis tipos e centenas de subtipos, de acordo com a diferença em mais de 8% na completa sequência nucleotídica viral. A heterogeneidade da infecção pelo vírus apresenta distribuição geográfica universal variável, sendo o principal fator que define significância no percentual de resposta ao tratamento específico.

Em dois estudos prospectivos controlados, peginterferon α associado à ribavirina foi mais eficaz que interferon α mais ribavirina em pacientes infectados com genótipo 1, e no mínimo igual para os outros tipos de genótipos. A resposta virológica sustentada (RVS) com peginterferon α mais ribavirina foi observada em 42% a 46% para a infecção com genótipo 1 e em 76% a 82% para infectados com genótipos 2 ou 3. Dessa forma, a infecção pelo

genótipo tipo 1 é considerada o fator mais importante para prever que não haverá resposta virológica sustentada (RVS), quando comparado aos outros genótipos^{12,13}(A).

IMPORTÂNCIA DA BIÓPSIA HEPÁTICA NO TRATAMENTO DA HEPATITE C

A importância da biópsia hepática para auxiliar na determinação de quem deve ou não ser tratado foi bem estabelecida. Estudo prospectivo baseado em biópsias demonstrou que, mesmo nos pacientes com doença hepática pelo vírus C aparentemente discreta quando de sua apresentação, a progressão da fibrose pode ocorrer²¹(C).

A diferença no prognóstico de resposta, por sua vez, depende, dentre outros fatores, do genótipo, existindo baixa porcentagem de resposta no genótipo 1, bem como alta incidência de efeitos adversos durante o tratamento. Esses fatos impedem que a biópsia seja indicada indiscriminadamente a todos os portadores do vírus C³(A).

Há casos em que a biópsia pode ser dispensável, seja porque o tratamento já está indicado independentemente do resultado, seja pela presença de contraindicações formais ao tratamento atualmente disponível. Assim, desde que uma resposta favorável à terapia antiviral atual ocorre em 80 por cento dos pacientes infectados com genótipo 2 ou 3, a biópsia pode não ser sempre necessária, devendo-se indicá-la apenas nos casos em que o resultado poderá alterar a conduta²²(C).

A biópsia é importante na definição do tratamento da maioria dos casos de hepatite C crônica.

É possível dispensar a biópsia nas seguintes condições:

- Genótipo 2 ou 3 em que o tratamento já tenha sido decidido pelo paciente juntamente com o médico;
- Presença de fibrose “no mínimo” grau 3 ou 4, conforme determinada por métodos indiretos, ou seja, exame de imagem com alterações hepáticas de textura ou forma. Ou ainda pela presença de hipertensão porta, demonstrada nos exames de imagem, ou pela presença de varizes gastroesofágicas ou de outros vasos colaterais;
- Presença de contraindicações formais à utilização de interferons, tais como gravidez, depressão grave, doenças autoimunes, hipotireoidismo não-tratado.

A utilização de métodos indiretos para avaliação da fibrose, como a elastografia associada a testes sorológicos específicos, poderá substituir a indicação da biópsia para efeito de indicação de tratamento em algumas situações²²(C).

ESTEATOSE E HEPATITE C

Pacientes obesos com hepatite C estão mais propensos a desenvolver resistência insulínica e comorbidades relacionadas à presença de esteatose ou esteatohepatite e fibrose avançada. Meta-análise de 3068 pacientes portadores de hepatite C confirmados com biópsia hepática, recrutados de 10 centros na Itália, Suíça, França, Austrália e Estados Unidos, confirma que a presença de esteatose constitui fator preditivo da presença de fibrose²³(B). Nesse

estudo, a análise de regressão logística demonstrou que a esteatose está associada independentemente a genótipo 3, presença de fibrose, diabetes, inflamação lobular, índice de massa corpórea (IMC) elevado, abuso de álcool com mais de 40g por dia, sexo masculino e idade superior a 45 anos.

A perda de peso em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C melhora a resistência insulínica e está associada à redução da esteatose e fibrose²⁴(B). A resistência insulínica está associada com baixa resposta virológica sustentada quando ajustados todos os fatores preditores de resposta²⁵(B). Existe associação inversa entre resposta virológica sustentada e IMC elevado²⁶(B). O controle desses fatores metabólicos, como a perda de peso, e modificações dos hábitos de vida, sem dúvida, são importantes no tratamento de pacientes com hepatite C.

HEPATITE C E ALCÓOL

Meta-análise confirma que o consumo alcoólico em pacientes com hepatite C piora a progressão da doença hepática²⁷(A). No entanto, a hipótese de que o alcoolismo provoca aumento dos níveis circulantes do vírus da hepatite C, demonstrada em alguns estudos clínicos^{28,29}(B), não foi confirmada em ampla meta-análise mais recente³⁰(A), sugerindo que a piora da injúria hepática seja puramente aditiva, sem efeito sinérgico anteriormente sugerido, mas não demonstrado³¹(B). Estudo prospectivo avaliando o efeito de dose única de 50 gramas de etanol em pacientes com hepatite C não demonstrou efeitos deletérios em termos de aumento de enzimas hepáticas ou níveis do RNA do vírus C³²(A).

Pacientes com hepatite C que ingerem álcool têm sido excluídos de estudos prospectivos randomizados^{12,13}(A), dificultando a avaliação do impacto do uso de álcool durante seu tratamento. Em estudo prospectivo, o consumo alcoólico menor que 30 g por dia foi um dos fatores preditores de resposta sustentada ao tratamento antiviral³³(B). Recentemente, um estudo multicêntrico avaliando a resposta terapêutica em pacientes com hepatite C não selecionados verificou que o uso ou abuso de álcool no passado não afetou a resposta sustentada ao tratamento. Entretanto, o uso recente de álcool aumentou os índices de descontinuidade terapêutica, com menores índices de resposta virológica sustentada³⁴(B). Assim, pacientes com hepatite C são aconselhados a abster-se de ingestão alcoólica³⁵(D).

CONFLITO DE INTERESSE

Strauss E: recebeu financiamento para viagens ao exterior para comparecer a congressos internacionais de Hepatologia nos últimos cinco anos das empresas Schering-Plough, Roche e Glaxo Smith Kline. Sette Jr H: recebeu honorários por participação em estudos como investigador principal das empresas Bristol Myers-Squibb, Roche e Shering Plough; é consultor científico da Bristol Myers-Squibb desde 2007. Pessoa MG: recebeu honorários para pesquisa das empresas Roche, Bristol Myers-Squibb e Novartis; recebeu honorários como consultor e palestrante das empresas Roche, Bristol Myers-Squibb, Glaxo Smith-Kline e Novartis. Lopes EPA: recebeu honorários por participação em estudos como investigador principal das empresas Bristol-Myers Squibb, Roche e Schering-Plough;

recebeu reembolso por comparecimento a congressos das empresas Bristol-Myers Squibb, Roche e Schering-Plough. Oliveira MB: recebeu honorários para inscrição em cursos e congressos da especialidade das empresas Roche, Schering-Plough, Novartis, Bristol-Myers Squibb e Medley. Galizzi Filho J: recebeu honorários como palestrante na 1ª Conferência Nacional de AIDS e Hepatites Virais da empresa

Bristol-Myers Squibb e em eventos das empresas Roche e Schering-Plough. Araújo ESA: recebeu honorários por consultoria técnica junto aos laboratórios Bristol-Myers Squibb e Schering-Plough; recebeu honorários relacionados a pesquisa clínica e aulas dos laboratórios Bristol-Myers Squibb, Roche e Schering-Plough, além de apoio para participação em congressos médicos internacionais também do Laboratório GSK.

REFERÊNCIAS

1. Brady B, Siebert U, Sroczynski G, Murphy G, Husereau D, Sherman M, et al. Clinical and cost-effectiveness of interferon-based therapies for chronic hepatitis C virus infection. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. Disponível em: www.cadth.ca/media/pdf/463_HepC_ov_e.pdf
2. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
3. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
4. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, et al. Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut* 2005;54:858-66.
5. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34.
6. Andriulli A, Dalgard O, Bjoro K, Mangia A. Short-term treatment duration for HCV-2 and HCV-3 infected patients. *Dig Liver Dis* 2006;38:741-8.
7. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
8. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-60.
9. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-97.
10. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-60.
11. United States Department of Veterans Affairs. National Hepatitis C Program. Practice Recommendations. Disponível em <http://www.hepatitis.va.gov/vahep?page=prtp04-gd-2006-t03> Acesso em de 28 de julho de 2008.

12. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
14. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-44.
15. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124(1 Suppl): 1711-9.
16. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *J Hepatol* 2006;44:S35-9.
17. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, Gotta C, Bentivoglio G, Ragni N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:229-34.
18. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S65-73.
19. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349: 825-32.
20. Mihm U, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1043-54.
21. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC; Trent Hepatitis C Study Group. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 2004;53: 451-5.
22. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
23. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130: 1636-42.
24. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, Hoofnagle JH, Zacks S, Afdhal NH, et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:80-7.
25. Soresi M, Tripi S, Franco V, Giannitrapani L, Alessandri A, Rappa F, et al. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int* 2006;26:1119-25.

26. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639-44.
27. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1150-9.
28. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Mita E, Naito M, et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:1115-20.
29. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717-22.
30. Anand BS, Thornby J. Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta-analysis. *Gut* 2005;54:1468-72.
31. Donato F, Gelatti U, Limina RM, Fattovich G. Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene* 2006;25:3756-70.
32. Manolakopoulos S, Economou M, Bethanis S, Mathou N, Triantos C, Vlachogiannakos J, et al. A single alcohol ingestion does not affect serum hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2006;26:1196-200.
33. Chang A, Skole K, Gautam M, Schmutz J, Black M, Thomas R, et al. The impact of past alcohol use on treatment response rates in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:701-6.
34. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607-16.
35. Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:305-15.