



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Flavia Ferreira Fernandes

**Fatores prognósticos e de efetividade
do tratamento da hepatite C crônica**

Rio de Janeiro

2008

Flavia Ferreira Fernandes

**Fatores prognósticos e de efetividade
do tratamento da hepatite C crônica**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Maurício Campanha Lourenço

Rio de Janeiro
2008

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/C

F363 Fernandes, Flavia Ferreira.
Fatores prognósticos e de efetividade do tratamento da hepatite C
crônica / Flavia Ferreira Fernandes. – 2008.
48f.

Orientador: Paulo Maurício Campanha Lourenço.
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Instituto de Medicina Social.

1. Hepatite C – Teses. 2. Hepatite C – Tratamento – Teses. 3.
Hepatite C – Prognóstico– Teses. I. Lourenço, Paulo Maurício
Campanha. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de
Medicina Social. III. Título.

CDU 616.36-002

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou
parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Flavia Ferreira Fernandes

**Fatores prognósticos e de efetividade
do tratamento da hepatite C crônica**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 14 de agosto de 2008.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Paulo Maurício Campanha Lourenço (Orientador)
Instituto de Medicina Social da UERJ

Prof. Dr. José Uéleres Braga
Instituto de Medicina Social da UERJ

Prof. Dr. Eduardo Faerstein
Instituto de Medicina Social da UERJ

Prof.^a Dra. Renata Perez
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ

Rio de Janeiro

2008

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Paulo Maurício Campanha Lourenço. Sua atenção e críticas foram fundamentais no meu aprendizado de epidemiologia, bem como à construção deste trabalho.

Ao Professor José Ueleres Braga, leitor desta dissertação, por sua valiosa contribuição.

Ao meu chefe no Serviço de Hepatologia do Hospital Geral de Bonsucesso, Dr. João Luiz Pereira, sempre disposto a dividir seu conhecimento, por seu incentivo e vibração a cada nova etapa.

Aos demais médicos do ambulatório de hepatite C do Hospital Geral de Bonsucesso, cujo coleguismo e compreensão, principalmente em relação às dificuldades de horário, me possibilitaram concluir este mestrado.

À Daniela Mariz e Gustavo Henrique, em especial, pois é muito bom trabalhar com amigos.

À minha amiga Daniela Peyneau, companheira de mestrado e de tantas outras etapas da vida, sem a qual, literalmente, esta dissertação não existiria.

À Tia Alpha e a minha prima Daniela, por seu carinho e apoio constantes.

Aos meus pais, Carlos e Regina, e a minha irmã Carla, por constituírem a base para minhas realizações, profissionais e pessoais.

RESUMO

FERNANDES, Flavia Ferreira. *Fatores Prognósticos e de Efetividade do Tratamento da Hepatite C Crônica*. 2008. 48f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

A hepatite C é uma doença recentemente reconhecida cujo tratamento é de eficácia aquém da desejável. O objetivo deste estudo é conhecer os fatores prognósticos de resposta virológica sustentada (RVS) e de efetividade do tratamento da hepatite C crônica e propor um modelo teórico que contenha as principais relações identificadas. A prevalência do HCV no Brasil é estimada entre 0,94% a 1,89%, com tendência a aumentar. Há populações especificamente sob maior risco como detentos, usuários de drogas e renais crônicos em diálise. Devido ao seu caráter crônico e progressivo estima-se que as complicações relacionadas aumentem nas próximas décadas caso não haja tratamento efetivo. O tratamento é caro, com efeitos colaterais importantes e promove RVS apenas em uma parcela dos indivíduos, mesmo sob condições ideais. São descritos como fatores prognósticos para RVS: genótipo, carga viral pré-tratamento, cinética viral, transaminases, estágio de fibrose, sexo, idade, peso, raça, esteatose e aderência ao tratamento. Dispensado de acordo com critérios do Ministério da Saúde, o tratamento utiliza interferon peguilado para o genótipo 1 e interferon convencional para os genótipos 2 e 3, associado à ribavirina. Associados a RVS, além do custo, outros fatores concorrem para a efetividade do tratamento: diagnóstico precoce dos casos, implementação de pólos de aplicação, qualidade e disponibilidade da medicação, critérios e interrupção precoce através da cinética viral, redução da necessidade de re-tratamento e de transplante hepático. Para aumentar a efetividade do tratamento concluímos ser necessário melhor rastreamento dos casos de infecção pelo VHC, disseminação de pólos de aplicação dos medicamentos e viabilizar exames para cinética viral.

Palavras-chave: Hepatite C. Fatores prognósticos. Tratamento. Efetividade.

Aderência. Custo-efetividade. Pólos de aplicação.

ABSTRACT

Chronic C hepatitis is a recently recognized entity which treatment efficacy is not definitely established. The aim of this study is to know the prognostic factors for sustained virologic response and effectiveness of the treatment, as well as propose a theoretical model concerning its main issues. Brazilian prevalence of hepatitis C is around 0,94% to 1,89%, with an increasing tendency. Prisoners, drug addicts and patients in dialysis are at greater risk of infection. Related complications tend to increase in the next decades due to the chronic and progressive disease's character. Only part of treated patients obtain virologic sustained response even in optimal conditions. VHC genotype, pretreatment viral load, viral kinetic, aminotransferases levels, fibrosis, gender, age, body weight, race, steatosis and treatment adherence are prognostic factors associated with a sustained virologic response. According to the Brazilian control strategy pegylated interferon is used for treatment of genotype 1 and conventional interferon for genotypes 2 and 3. Other factors act along virologic sustained response for treatment effectiveness, such as related costs, early diagnosis, quality and availability of medication, "pólos de aplicação", early stop criteria implementation, reduced number of retreatments and liver transplantations. In conclusion, to improve hepatitis C treatment effectiveness is necessary to optimize screening programs, implement more "pólos de aplicação" and make viral kinetic viable.

Keywords: Hepatitis C. Treatment. Effectiveness. Prognostic factors. Adherence. Cost-effectiveness.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1	Epidemiologia da hepatite C crônica	8
2.2	O tratamento da hepatite C crônica	13
2.3	Fatores associados à efetividade de tratamento da hepatite C crônica	15
3	MODELO TEÓRICO PROGNÓSTICO E DE EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA	24
3.1	Fatores Individuais	25
3.2	Sexo/ peso/ esteatose/ idade e raça	25
3.3	Fatores relacionados à história natural do VHC	28
3.4	Fatores virais	29
3.5	Fatores relacionados ao tratamento	31
4	DISCUSSÃO	33
5	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	42
	ANEXO A – Diagrama dos fatores prognósticos do tratamento da hepatite C crônica	48

1 INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) foi identificado em 1989 e é responsável por cerca de 90% das hepatites que, até aquele momento, eram classificadas como não-A e não-B. Trata-se de um retrovírus da família *Flaviviridae* e do gênero *Hepacivirus*⁽¹⁾. A detecção do VHC é feita inicialmente com pesquisa de anticorpos (anti-VHC) que, se positivos, devem ser confirmados através da documentação de viremia por técnica de amplificação, sendo a mais utilizada a PCR (*polymerase chain reaction*)⁽²⁾. Sua transmissão ocorre principalmente através de sangue contaminado⁽¹⁾. Estima-se que no Brasil a prevalência do VHC seja de 0,94% a 1,89%.

Estudos de história natural da hepatite C mostram que 55 a 85% dos pacientes que apresentam hepatite C aguda permanecem infectados e 20% desenvolvem cirrose^(3,4). Na prática clínica dificilmente a doença é identificada na sua fase aguda, sendo a maior parte dos casos detectados quando já há hepatite crônica. Nestes indivíduos com doença persistente a principal preocupação é a prevenção de suas complicações, ou seja, cirrose e hepatocarcinoma⁽²⁾. Para evitá-las é necessária a erradicação viral, que clinicamente corresponde à resposta virológica sustentada (RVS) ao tratamento, ou seja, não detecção do VHC após 24 semanas do término do tratamento⁽⁵⁾.

Os objetivos desse estudo foram conhecer os fatores prognósticos de RVS e associados à efetividade do tratamento da hepatite C crônica e propor um modelo teórico que contenha as principais relações identificadas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Este estudo consiste de uma revisão narrativa da literatura sobre a epidemiologia da hepatite C crônica, os fatores prognósticos da resposta virológica sustentada e da efetividade do tratamento. Os artigos relevantes foram identificados pelo processo de busca eletrônica nas bases de referências bibliográficas MEDLINE e LILACS. Apenas as publicações em inglês e português foram incluídas. Adicionalmente, as listas de referência dos estudos relevantes foram consultadas.

2.1 Epidemiologia da Hepatite C Crônica

Em todo o mundo a prevalência do VHC é de 170 milhões de infectados e cerca de 3 a 4 milhões de novas infecções ocorrem a cada ano⁽⁶⁾. No Brasil, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), de 2,5% a 4,9% da população encontra-se infectada⁽⁷⁾. Estudo de base populacional realizado na cidade de São Paulo em 1998 estimou a prevalência de 4,2% de sorologia positiva para VHC (ELISA)⁽¹⁾. Se esta prevalência fosse aplicada à população brasileira, haveria cerca de dois milhões de pessoas com sorologia positiva para VHC no país. Os resultados iniciais do inquérito nacional de base populacional nas capitais brasileiras sobre a prevalência da hepatite C indicaram a prevalência de 0,94% a 1,89% de anti-VHC na faixa etária entre 10 e 69 anos⁽⁸⁾.

A principal fonte de dados sobre a prevalência da hepatite C no Brasil têm sido os estudos em doadores de sangue. Nestes estudos a prevalência de anticorpos anti-VHC varia de 0,65%⁽⁹⁾ a 1,7%⁽¹⁰⁾. Contudo, o grupo de doadores de sangue não representa a população como um todo, pois questionários aplicados antes da doação excluem mais de 90% dos indivíduos potencialmente expostos a fatores de risco para VHC^(11,12). Conseqüentemente, tais estudos avaliam a prevalência em indivíduos não-expostos aos fatores de risco para hepatite C.

O NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), um inquérito de abrangência nacional realizado nos EUA entre 1988 e 1994, estimou a prevalência da hepatite C nos EUA em 1,8%, o que a tornou a infecção mais comumente causada por hemoderivados naquele país. Esta prevalência era maior na faixa etária entre 30 e 49 anos, 20% mais prevalente entre homens e entre negros não-hispânicos (3,2%), e não refletia a situação de grupos específicos de indivíduos como os usuários de drogas endovenosas, população carcerária e população de rua⁽¹³⁾. Em comparação, estimou-se que na Europa cerca de 3% da população esteja infectada⁽¹⁴⁾.

O número de infectados por transfusão de sangue e derivados contaminados pelo VHC tem diminuído constantemente desde 1985, quando protocolos para avaliação de doadores de sangue foram estabelecidos, de 1989 quando o primeiro teste laboratorial de rastreamento foi desenvolvido e, em seguida, pela segunda geração de testes em 1992⁽¹⁰⁾. Estima-se que atualmente o risco de contaminação pelo VHC seja de 1:103.000 hemotransfusões⁽¹⁵⁾. Além do rastreamento nos bancos

de sangue, a divulgação de práticas seguras de uso de seringas e de outros instrumentos, como os utilizados em consultórios dentários, em boa parte difundidas devido à epidemia da AIDS, colaborou para reduzir a incidência do VHC⁽¹¹⁾.

A incidência de novas infecções pelo VHC dificilmente é estimada com acurácia. Em parte porque uma fração significativa dos pacientes é assintomática e não procura atendimento e também porque há subnotificação de novos casos. Há ainda um fator limitante do ponto de vista biológico: a inexistência de um marcador específico da fase aguda da infecção. Além disso, indivíduos de alto risco, como usuários de drogas e a população de rua, não têm acesso ao serviço de saúde⁽¹⁰⁾. Strazza et al⁽¹⁶⁾ ao estudarem detentas de um presídio em São Paulo encontraram prevalência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pelo VHC de 13,9% e 16,2%, respectivamente. Eles observaram que esta prevalência estava associada ao uso de drogas endovenosas e a parceiros sexuais usuários de drogas endovenosas. Paradoxalmente, cerca de 22% das detentas infectadas consideravam não estarem expostas ao risco de infecção pelo HIV.

O principal fator de risco para contaminação pelo VHC é ter contato com sangue infectado, o que pode ocorrer por: compartilhar agulhas durante uso de drogas, transfusão de hemoderivados até 1992 (inclusive), procedimentos médicos e odontológicos não seguros, transplante de órgãos, exposição ocupacional, transmissão vertical, atividade sexual de risco e compartilhar instrumentos utilizados para inalar cocaína⁽¹³⁾.

De acordo com o CDC (*Center for Disease Control and Prevention* dos Estados Unidos) o principal fator de risco para a infecção pelo VHC tem sido o uso de drogas endovenosas, que correspondeu a 60% dos casos naquele país⁽¹⁷⁾. Embora a prevalência de VHC seja elevada em pessoas com múltiplos parceiros sexuais, a transmissão do VHC entre parceiros monogâmicos tem sido rara⁽¹¹⁾. Há estudos que demonstraram que a transmissão vertical tem variado de 4,5% a 6,0%, sendo ainda maior quando em co-infecção com HIV, e que depende da carga viral da mãe no momento do nascimento⁽¹²⁾. Outras situações que potencialmente apresentam risco para transmissão de VHC são tatuagens, *piercings*, acupuntura e manicure⁽²⁾.

Algumas patologias estão associadas à maior prevalência do VHC, e o destaque entre elas é a insuficiência renal crônica em tratamento dialítico. Estudos nacionais demonstraram que nesta população a prevalência do anti-VHC variava de

29,1%⁽¹⁸⁾ a 52%⁽¹⁹⁾ e que era tanto maior quanto maior o número de anos em diálise e o número de hemotransfusões^(18,19).

Os pacientes portadores de Diabetes Mellitus (DM) não-insulinodependentes também apresentaram prevalência de anti-VHC significativamente maior que a população saudável. Quanto a este fato, especula-se haver uma provável relação causal entre o VHC e o desenvolvimento de resistência periférica à insulina e, conseqüentemente, o desenvolvimento de DM⁽²⁰⁾.

Indivíduos infectados pelo HIV constituem uma população que deve ser cuidadosamente avaliada quanto à co-infecção pelo VHC. No ocidente aproximadamente 25% dos portadores de HIV apresentam hepatite C crônica. Após o advento da terapia anti-retroviral em 1996, a hepatopatia crônica se tornou uma causa importante de morbimortalidade entre os pacientes portadores do HIV. O curso clínico da hepatopatia pelo VHC nos pacientes co-infectados pelo HIV é acelerado, com risco duas vezes maior de desenvolvimento de cirrose havendo menor chance de eliminar o vírus⁽²⁾.

Um estudo que avaliou a prevalência do VHC em pacientes internados em clínicas de desintoxicação por alcoolismo detectou anticorpo anti-VHC em 15% desta população, o que corroborou resultados de estudos prévios de taxas de 12 a 16% em pacientes alcoolistas não pré-selecionados, alcançando a prevalência 36% em pacientes com cirrose por álcool etílico⁽²¹⁾.

Apesar da existência de populações completamente “fora de controle”, como os usuários de drogas e os detentos⁽¹¹⁾, a incidência do VHC está diminuindo. Entretanto, sua prevalência tende a aumentar. A progressão da doença geralmente é lenta e varia de acordo com características demográficas. Todavia estima-se que 85% dos casos de hepatite C aguda tornam-se crônicos⁽¹³⁾. O CDC estima que a mortalidade associada ao VHC deva dobrar ou triplicar nos próximos 10 a 20 anos⁽¹⁷⁾.

Como apenas uma pequena parcela da população infectada é diagnosticada e procura atendimento médico, é difícil estimar a real magnitude da morbidade causada pela hepatite C. Os dados gerados pelos centros de transplante hepático refletem apenas a parcela de pacientes em estágio avançado de doença hepática ou com hepatocarcinoma⁽¹¹⁾. As mortes atribuídas à hepatite C geralmente ocorrem devido à doença hepática crônica e falência hepática. Provavelmente os atestados de óbitos subestimam a real proporção de óbitos causados por complicações de

hepatites virais. Até 1999, quando a Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 10) foi adotada, não havia um código independente para hepatite C como causa de óbito, o que tornava a estimativa da mortalidade pela doença bastante difícil^(ibiidem).

Nos próximos 20 anos, aproximadamente 6% dos pacientes portadores de hepatite crônica pelo VHC deverão desenvolver sinais de descompensação hepática conseqüentes à cirrose, 4% desenvolverão hepatocarcinoma e de 3% a 4% deverão evoluir para óbito ou necessitar de transplante hepático⁽²²⁾. E ainda não é possível prever com acurácia quais pacientes evoluirão para doença hepática avançada⁽¹³⁾.

Inicialmente acreditava-se que a hepatite C crônica, por ser uma doença de evolução lenta e progressiva, não acarretaria impacto significativo na longevidade da população de infectados. Este conceito foi derivado principalmente dos casos de infecção por hemoderivados: afirmava-se que os indivíduos submetidos a hemotransfusão, por terem contraído o vírus na idade adulta em sua maioria, acabariam falecendo por outras patologias não relacionadas ao VHC. Outra suposição equivocada era que mulheres jovens e saudáveis no momento da contaminação teriam baixa probabilidade de chegar aos estágios mais avançados da doença⁽²²⁾.

Na década passada, estudos de hepatologia apresentavam conclusões paradoxais sobre a hepatite C. Enquanto alguns apontavam para uma doença lenta e com pouca relevância clínica, outros destacavam o grande número de pacientes em estágio avançado de falência hepática referenciados a centros de tratamento terciário^(ibiidem).

Atualmente este paradoxo foi em parte esclarecido pelas seguintes constatações. Cerca de 15% dos pacientes conseguem eliminar o VHC e não chegam sequer a desenvolver a forma crônica da doença. Dentre os que desenvolvem a forma crônica da doença, cerca de 30 a 40% mantêm transaminases normais ao longo da vida. A maioria dos que desenvolvem hepatite crônica são assintomáticos por décadas, a despeito de apresentarem transaminases persistentemente elevadas⁽²²⁾. Apenas 20% dos pacientes com doença crônica chegam ao estágio de cirrose^(3,4). Não há como prever quais pacientes evoluirão de uma ou outra forma. Em estudos epidemiológicos, fatores como gravidade da hepatite aguda, nível de transaminases e carga viral não se correlacionam com a gravidade da doença crônica⁽²²⁾.

A fibrose é o principal e mais confiável indicador da progressão da doença e geralmente tem tendência linear. As características individuais que estão associadas à progressão mais acelerada da fibrose são: idade no momento da infecção, sexo masculino, depósito hepático de ferro, consumo de álcool e obesidade⁽²²⁾.

Uma das principais conseqüências da progressão da doença hepática é o desenvolvimento de hepatocarcinoma. Na atualidade é aceito que o VHC não apresenta ação citopática direta. O aparecimento do tumor está diretamente associado à existência de doença no estágio de cirrose ou no mínimo à presença de fibrose avançada⁽²⁾. Tanto estudos de autópsias quanto de explantes hepáticos demonstraram que 10% dos fígados cirróticos alojavam hepatocarcinomas não detectados previamente⁽²²⁾. Na França estimou-se que os óbitos por hepatocarcinoma associados ao VHC aumentarão em 150% nos próximos 30 anos caso não haja tratamento efetivo. Em qualquer faixa etária o risco é dez vezes mais elevado em homens do que em mulheres e entre os homens é mais prevalente na faixa etária de 61- 70 anos⁽²³⁾.

Contudo, as complicações da doença hepática terminal relacionada à hepatite C são relativamente raras, particularmente, se for considerado o elevado número de pacientes portadores do VHC sem doença clinicamente expressiva. Recentemente, o conceito de que a maioria dos pacientes com sorologia positiva é totalmente assintomática foi questionado por estudos que avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde (*health related quality of life – HRQOL*)⁽²⁴⁾. Os sintomas mais comumente relatados pelos indivíduos portadores do VHC são pouco específicos, tais como, fadiga, mialgias, dores articulares, desconforto abdominal e dor no hipocôndrio direito. Apesar de não oferecerem risco à vida produzem desconforto, afetando a sensação de bem-estar, e reduzem a autopercepção do estado de saúde⁽²⁵⁾.

Nos EUA estudos baseados no HRQOL concluíram que portadores de hepatite C crônica apresentavam vitalidade, função social e saúde mental significativamente pior que seus pares portadores de hipertensão arterial sistêmica. A sua percepção de saúde era apenas um pouco melhor que a dos diabéticos⁽²⁵⁾. Esta perda em qualidade de vida, apesar de muitas vezes ser atribuída a manifestações extra-hepáticas do VHC, pode advir de disfunções cognitivas causadas diretamente pelo vírus ou por sinergismo com outras condições psicossociais⁽²⁶⁾.

Portanto, a hepatite C por si só pode reduzir o escore do HRQOL, independentemente da presença de doença hepática avançada. Esta constatação implicou reconhecer que o ônus da hepatite C crônica transcendia o âmbito meramente econômico. Assim, além de avaliar parâmetros estritamente biológicos, tais como, o nível de transaminases e o estágio histológico, tornou-se imperioso analisar os efeitos do VHC sobre a qualidade de vida individual e coletiva.

2.2 O Tratamento da Hepatite C Crônica

O tratamento da hepatite C crônica evoluiu muito ao longo dos últimos anos, principalmente devido ao uso em grande escala do Interferon-alfa (IFN) e a sua associação com a ribavirina (RBV). Quando o VHC ainda não havia sido isolado, o uso de interferon possibilitava a normalização dos níveis de transaminases dos pacientes com hepatite não-A, não-B. Após a identificação do VHC constatou-se que entre os indivíduos que apresentavam resposta bioquímica apenas uma pequena parcela conseguia eliminar o vírus com o tratamento. A experiência clínica evoluiu com a maior duração do tratamento com INF, duplicando o número de indivíduos que eliminaram o VHC. A associação da RBV ao esquema terapêutico tornou a negatificação da carga viral cada vez mais duradoura⁽⁵⁾.

O desfecho desejado do tratamento é a "resposta virológica sustentada" (RVS), denominação para a ausência de detecção do VHC após 24 semanas do término do tratamento⁽⁵⁾.

Com o desenvolvimento da molécula peguilada do interferon (PEGINF) respostas da ordem de 50% de RVS se tornaram possíveis. Atualmente o esquema terapêutico adotado inclui o uso de PEGINF e RBV durante 24 semanas nos pacientes portadores de VHC genótipos 2 e 3 e durante 48 semanas nos portadores do genótipo 1⁽²⁷⁾.

Apesar dos avanços obtidos, o tratamento recomendado pelos *guidelines* internacionais e adotado pelo Ministério da Saúde é complexo e há vários fatores interferindo na adesão e na efetividade. São empregadas duas drogas, uma delas de custo elevado, fornecidas pelo governo. Até pouco tempo atrás a Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro (SESRJ) era responsável pela distribuição dos medicamentos no estado. Recentemente foi publicada portaria pela Secretaria de

Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde que determinou a compra e distribuição dos medicamentos centralizada pelo governo federal⁽⁸⁾.

O INF é uma molécula termolábil de aplicação subcutânea que exige conservação à baixa temperatura. Desde a publicação da portaria nº 863 de 4 de novembro de 2002 foi estabelecido que o PEGIFN deve ser administrado em serviços designados pela SESRJ para tal fim (“Pólos de Aplicação”). Deste modo, as ampolas devem ficar em poder dos serviços cadastrados e não com os pacientes em tratamento⁽²⁸⁾.

De forma geral, o tratamento é disponibilizado à população em hospitais de referência e a medicação é entregue aos pacientes pela SES mediante apresentação de prescrição médica. Cada paciente é responsável pela administração do seu tratamento.

De acordo com o protocolo do Ministério da Saúde de 2002⁽²⁸⁾ são utilizados dois tipos diferentes de IFN: o convencional para pacientes com genótipo 2 e 3 e o PEGIFN para pacientes com genótipo 1. O tratamento é indicado para pacientes com: (i) idade entre 12 e 70 anos para uso do IFN e entre 18 e 70 anos para uso do PEGIFN; (ii) transaminases elevadas (pelo menos uma vez e meia acima do limite da normalidade em, no mínimo, três medidas nos últimos seis meses); (iii) RNA-VHC detectado no soro por técnica de PCR (qualitativo); (iv) biópsia hepática demonstrando fibrose pelo menos estágio 1 pela classificação de Metavir ou da Sociedade Brasileira de Patologia; (v) ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ e de neutrófilos acima de 1500/mm³ para o uso de IFN; para o PEGIFN é necessário que haja plaquetas acima de 75.000/mm³ para cirróticos e de 90.000/mm³ para não cirróticos, além de neutrófilos acima de 1.500/mm³.

Os critérios de exclusão são: (i) tratamento prévio com IFN associado à RBV; tratamento prévio com PEGINF (associado ou não à RBV); (ii) tratamento prévio com monoterapia com IFN, não obtendo resposta bioquímica ou virológica; (iii) pacientes em uso habitual de álcool nos últimos seis meses; (iv) uso de drogas ilícitas nos últimos seis meses; (v) hepatopatia descompensada; (vi) pacientes transplantados (exceto fígado, em protocolos de pesquisa); (vii) cardiopatia grave; (viii) doença da tireóide descompensada; (ix) neoplasias; (x) diabetes tipo I de difícil controle ou descompensada; (xi) convulsões não controladas; (xii) imunodeficiências primárias; (xiii) homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo; (xiv) gravidez⁽²⁸⁾.

O esquema terapêutico consiste em dose de IFN com 3 milhões UI por via sub-cutânea três vezes por semana, e dose de 1.000 mg/dia de RBV por via oral para pacientes com menos de 75 kg e 1.250 mg/dia para aqueles com mais de 75 kg, para os genótipos 2 e 3. Para o genótipo 1 o protocolo preconiza PEGIFN-alfa2b na dose de 1,5 mcg/kg/semana ou PEGIFN-alfa2a na dose fixa de 180 mcg/semana e RBV nas doses acima citadas⁽²⁸⁾.

Para os genótipos 2 e 3 a duração do tratamento é de 24 semanas, devendo ser interrompido quando houver intolerância ou efeitos adversos de relevância clínica. Para o genótipo 1, além da intolerância e dos efeitos adversos, também são critérios de interrupção do tratamento: na 12^a semana não ter negativado a carga viral ou obtido queda de pelo menos 2 log em relação à carga viral pré-tratamento, não ter negativado a carga viral na 24^a semana ou ter completado 48 semanas de tratamento em quaisquer circunstâncias citadas⁽²⁸⁾.

Em 2007 o Ministério da Saúde modificou alguns critérios de inclusão no tratamento, tais como, presença de fibrose no estágio 2 da escala de Metavir ou da Sociedade Brasileira de Patologia e tratamento de pacientes com transaminases normais. Além dos critérios acima mencionados, acrescentou o uso de fatores de crescimento mielóide, como a eritropoetina e os fatores de crescimento de colônias de leucócitos (filgastrim, malgramostim ou lenogratin) para o manejo das complicações resultantes do tratamento⁽⁸⁾.

2.3 Fatores associados à Efetividade do Tratamento da Hepatite C Crônica

Neste cenário epidemiológico e clínico complexo é de suma importância dispor de ferramentas diagnósticas para identificar, antes e durante a terapia, quais pacientes realmente se beneficiarão do tratamento⁽²⁷⁾.

Há na literatura um vasto número de trabalhos que avaliaram quais seriam os fatores virais e individuais determinantes para respostas otimizadas ao tratamento^(25, 27, 29, 30, 31, 32, 33), dentre eles, o genótipo, carga e cinética viral, o estágio de fibrose, a aderência ao tratamento, o nível de transaminases, o sexo, o peso, a dose de RVB, a idade, a ocorrência de esteatose hepática, a raça, a forma de contágio e a duração da infecção.

O genótipo viral é considerado de forma consensual como o principal fator prognóstico para RVS. De acordo com variações na seqüência de nucleotídeos do VHC, existem seis genótipos diferentes e mais de 50 subtipos (por exemplo, 1a ou 1b). O genótipo do VHC é uma característica intrínseca do vírus e não se altera durante o curso da infecção. Em cada indivíduo o VHC circula sob a forma de *quasispecies*, que são populações de genomas semelhantes⁽³⁴⁾. Os genótipos do VHC mais comuns nos EUA e na Europa são o 1, 2, 3 e 4. O genótipo 1 é o mais freqüente, seguido pelos 2 e 3, sendo o 4 o mais raro de todos. No Brasil, a prevalência do genótipo 1 é de cerca de 65% e o genótipo 3 corresponde à cerca de 30% dos infectados. Ao contrário dos países do hemisfério norte, o genótipo 2 é bastante raro, representando apenas cerca de 3% dos casos⁽¹⁾.

Os genótipos 2 e 3 (especialmente o primeiro) estão associados a maiores taxas de RVS, independentemente de qualquer outro fator prognóstico, inclusive presença de cirrose. Uma diferença tão importante de resposta tem justificado a duração diferenciada do tratamento entre os genótipos. Houve estudos que compararam a RVS entre infectados por VHC com genótipos 2 e 3 em grupos tratados por 24 e 48 semanas e não houve acréscimo significativo de resposta com a duração estendida do tratamento⁽³⁵⁾.

A carga viral (unidades de vírus detectadas por técnica de amplificação em cada mililitro de soro) prévia ao tratamento não apresenta associação com a gravidade da lesão hepática induzida pelo vírus^(36,37). Entretanto, a carga viral pré-tratamento, depois do genótipo viral, foi apontada em alguns estudos como o principal fator prognóstico de resposta ao tratamento da hepatite C. Inicialmente os trabalhos consideravam a carga viral como uma variável dicotômica com ponto de corte em 2 milhões de cópias de vírus por milímetro cúbico. Havia, entretanto, grande variabilidade entre os métodos laboratoriais empregados. Mais recentemente há a tendência em serem considerados pontos de corte cada vez mais baixos.

Além de fatores inerentes ao vírus e aos indivíduos, foi observado através de estudos de cinética viral que alterações da carga viral na fase inicial do tratamento poderiam ser empregadas para distinguir os pacientes com maior probabilidade de alcançar RVS.

A utilização do INF no tratamento da hepatite C se baseou em sua potência antiviral capaz de provocar rápida redução da carga viral logo em seguida ao início do tratamento. Dependendo da dose utilizada e do genótipo viral, ocorrerá uma fase

de resposta rápida ao tratamento nas primeiras 24-48 horas^(38,39,40). A taxa de declínio da carga viral nesta primeira fase é 50% maior para os genótipos 2 e 3 do que para o genótipo 1. Nesta fase a eficácia do interferon convencional quando utilizado três vezes por semana é de cerca de 70% enquanto que a eficácia do interferon peguilado uma vez por semana alcança 90%. A associação de ribavirina ao interferon não interfere na fase inicial da cinética viral⁽⁴⁰⁾. No entanto, a rápida resposta observada nos primeiros dias de uso de interferon se correlaciona fracamente com a RVS.

A RVS se correlaciona mais fortemente com uma segunda fase de eliminação viral, mais lenta, de duração mais variável, na qual há destruição dos hepatócitos infectados^(27,40). Esta segunda fase parece ser menos influenciada pela dose dos medicamentos empregados, sendo mais rápida com a forma peguilada do interferon e consideravelmente mais rápida para os genótipos 2 e 3⁽⁴⁰⁾. Há uma importante variabilidade interpessoal de resposta ao interferon na segunda fase. Durante a segunda fase os futuros não-respondedores tipicamente deixam de apresentar uma redução progressiva da carga viral⁽³⁴⁾.

A aferição da taxa de declínio da carga viral em \log_{10} por dia permitiu identificar três padrões diferentes de declínio: “flat”, lento e rápido. Estes padrões estavam associados tanto à resposta obtida ao término do tratamento quanto à RVS. Dentre os pacientes que apresentaram o padrão “flat”, cerca de 31% negativaram o vírus no fim do tratamento e nenhum deles obteve RVS. Já aqueles com padrão lento, apresentaram negatificação ao fim do tratamento e RVS de, respectivamente, 82% e 27% e os indivíduos com padrão rápido de declínio, 78% e 67%.

Estes resultados sugeriram que pacientes com padrão “flat” podiam ter o tratamento interrompido logo que fosse possível a identificação de um padrão, ou seja, com quatro ou doze semanas. A utilização de curvas de carga viral para definição de padrões de resposta virológica não se justificou na prática clínica e ficou restrita ao âmbito dos ensaios clínicos. Entretanto, a identificação do momento exato em que esta segunda queda de carga viral ocorre, no qual é possível identificar os pacientes com maior probabilidade de alcançar RVS, é de grande relevância para a otimização dos esforços do tratamento antiviral⁽⁴⁰⁾.

Davis et al., após avaliarem a carga viral em vários momentos durante as 24 primeiras semanas de tratamento, concluíram que a carga viral na 12ª semana seria a melhor preditora da RVS⁽²⁷⁾. Foi observado que vírus indetectável ou a queda de

pelo menos 2 log₁₀ de carga viral na 12^a semana em relação ao início do tratamento eram os parâmetros clínicos de maior sensibilidade e valor preditivo negativo (VP⁻) para RVS^(30,31,32,36,40). Este resultado preliminar do tratamento foi denominado resposta virológica precoce (RVP).

Davis et al.⁽²⁷⁾ demonstraram que interrupção do tratamento na 12^a semana em pacientes com genótipo viral 1 que não obtiveram RVP comprovado por PCR reduziu em 21,5% o custo total do tratamento porque a proporção de não-respondedores era elevada neste grupo. Caso fossem considerados os custos indiretos relacionados aos efeitos colaterais evitados, o aumento da relação custo-efetividade do tratamento seria ainda mais favorável. Contudo, testar a RVP em pacientes com genótipo viral 2 e 3 não foi custo-efetivo correspondendo a 0,8% de redução dos custos pela redução do período de tratamento⁽⁴⁰⁾.

Estudo de custo-efetividade do MS demonstrou que ao se interromper o tratamento na 12^a semana de acordo com a redução da carga viral, em uma população hipotética de 100.000 indivíduos, foi possível obter reduções de custo da ordem de 16,5% a 28,2%, quando a prevalência de respondedores precoces era de 30% e 20%, respectivamente. Este achado corroborou a relação custo-efetividade desta estratégia⁽⁴¹⁾.

Foi praticamente unânime entre os estudos a conclusão que quanto maior o estágio de fibrose pior a resposta ao tratamento antiviral. A biópsia hepática foi considerada o exame padrão-ouro, não só para o diagnóstico como para a avaliação da gravidade da lesão hepática causada pelo vírus da hepatite C. Na tentativa de classificar a extensão do acometimento hepático de maneira mais uniforme possível e tornar a biópsia um exame diagnóstico comparável e reproduzível, alguns sistemas de classificação foram propostos. Esses sistemas avaliam três aspectos principais da doença hepática: atividade inflamatória, esteatose e estágio de fibrose.

Em 1981, Knodell⁽⁴²⁾ propôs um sistema semiquantitativo que permanece em uso. Desde então outros sistemas foram criados e os mais empregados atualmente são os de METAVIR⁽⁴³⁾ e ISHAK⁽⁴⁴⁾. De acordo com a escala de ISHAK a inflamação varia de 0 a 18 pontos, enquanto a fibrose pode ser classificada de 0 a 6, sendo os dois últimos estágios (5 e 6) equivalentes à cirrose. Já na escala de METAVIR há quatro estágios de fibrose e de inflamação. Muitos autores avaliaram o estágio histológico de forma dicotômica, ou seja, presença ou ausência de cirrose. Outros utilizaram como ponto de corte o estágio de fibrose com formação de pontes entre

os espaços-porta (que equivale ao estágio 4 de ISHAK). Tanto Manns et al.⁽²⁹⁾ quanto Lee et al.⁽³¹⁾ utilizaram a classificação de Knodell e concluíram que ausência de fibrose em ponte ou de cirrose era fator prognóstico para RVS. No estudo de Lee et al., cirrose se correlacionou com idade, níveis de transaminases prévios ao tratamento mais elevados e com maior atividade inflamatória pré-tratamento. McHutchison et al.⁽³⁰⁾ utilizando o sistema de ISHAK concluíram que a ausência de cirrose era fator preditor de RVS.

A aderência ao tratamento, como observado para o peso e dose das medicações, é um fator prognóstico de RVS que pode ser otimizado. O critério de aderência, bastante utilizado em ensaios terapêuticos de hipertensão, anti-HIV e oncológicos, também aplicado ao tratamento da hepatite C, considera aderente o paciente que consumir mais de 80% da dose prescrita ou ideal por mais de 80% do período proposto para o tratamento^(27,45). McHutchinson et al.⁽⁴⁵⁾ observaram que 30% dos pacientes não conseguiram aderir e que dentre os não-aderentes a RVS foi de 34% enquanto que os aderentes obtiveram 51%.

O principal fator para perda de aderência ao tratamento é ocorrência de efeitos colaterais⁽⁴⁵⁾. Por outro lado, fatores que podem aumentar aderência incluem educação e motivação dos pacientes, experiência do médico assistente no manejo dos efeitos colaterais dos medicamentos e encorajamento do paciente por parte de seu médico⁽⁴⁶⁾. Piora da fadiga e dos escores de HRQOL foram fatores preditores significativos de interrupção do tratamento. Manutenção de um HRQOL aceitável durante o tratamento foi fator muito importante para manutenção da aderência adequada⁽⁴⁷⁾.

No passado, somente pacientes com transaminases superiores uma vez e meia o valor normal iniciavam o tratamento para hepatite C. Afirmava-se erroneamente que transaminases normais significavam ausência de fibrose. Esta orientação fez parte do consenso norte-americano sobre o tratamento de hepatite C a partir de 1997 e ao longo dos anos foi sendo ignorada. Contudo, um número crescente de estudos clínicos tem incluído pacientes com transaminases normais. Por exemplo, Bacon et al.⁽⁴⁸⁾ concluíram que, apesar da elevada prevalência de portadores do VHC com transaminases normais apresentarem lesão hepática leve (0 ou 1 de fibrose), havia entre eles pacientes com lesão hepática avançada como demonstrado em vários estudos e que, portanto, níveis normais de transaminases não deviam ser critério de inelegibilidade para o tratamento.

Em diversos estudos^(5,27,28,30), foi demonstrado que o nível de transaminases não era fator prognóstico independente de RVS. Mas, Lee et al.⁽³¹⁾ observaram que o nível de transaminases superior a três vezes o valor normal tinha valor prognóstico de RVS para os genótipos 1 e não-1, mantendo significância estatística quando controlado pela presença de cirrose.

Em alguns estudos o sexo masculino esteve associado à menor chance de obter RVS^(1,3), mas este resultado não foi universal^(5,27,32).

A maneira mais freqüente de inclusão do peso nos estudos tem sido como variável dicotômica com ponto de corte em 75 ou 85 kg. Houve trabalhos que não avaliaram o peso, mas o Índice de Massa Corporal (IMC) também como variável dicotômica com ponto de corte em 27. Neste contexto, vale registrar que o peso dos brasileiros portadores de hepatite C crônica (70,6 kg, em média) é inferior ao observado em estudos internacionais (médias entre 73 e 82 kg), segundo Focaccia et al.⁽¹⁾.

O peso inferior a 75 kg foi preditivo de RVS no estudo de Fried et al.⁽⁵⁾. Porém, em outros estudos, o peso não foi variável prognóstica independente de RVS^(30,37,49). Após a constatação do valor prognóstico independente do peso para RVS, foram realizados estudos sobre o efeito das doses das drogas ajustadas ao peso dos indivíduos. Manns et al.⁽²⁹⁾ observaram que a dose de ribavirina por peso era um fator independente para RVS. Eles identificaram o intervalo de doses que possibilitava uma interpretação adequada de segurança e eficácia do medicamento entre 11 e 15 mg/kg. As taxas de RVS geralmente aumentavam conforme a dose aumentava além dos 13 mg/kg. De forma dicotômica, a taxa de RVS foi maior nos grupos tratados com doses acima de 10,6 mg/kg.

É reconhecido que a idade em que o indivíduo é contaminado pelo HCV pode ser fator de mau prognóstico para desenvolvimento de lesão hepática. A maioria dos estudos avaliou a idade como variável dicotômica com ponto de corte em 40 anos. Houve estudos nos quais a idade foi significativa apenas na análise univariada⁽⁵⁰⁾, mas de forma geral a idade pode ser considerada um fator prognóstico independente para RVS^(29,34,51). Mesmo quando considerada a cinética viral como fator prognóstico, a idade manteve-se estatisticamente significativa como preditora de RVS⁽³⁰⁾.

Esteatose hepática é um achado bastante prevalente nos pacientes portadores de hepatite C crônica, principalmente naqueles com o genótipo 3⁽⁵²⁾.

Apesar de correlacionar-se com vários outros fatores individuais e virais, ausência de esteatose antes do início do tratamento se associa à RVS⁽³⁷⁾.

Estudos norte-americanos e europeus consideraram a raça como variável independente no prognóstico de RVS. Alguns estudos classificaram a raça baseado na autodefinição^(53,54) e outros só consideraram elegíveis os “brancos não-hispânicos”⁽⁵⁴⁾. No meio científico a distinção de raça entre os humanos é discutível e geralmente a autodefinição não é consistente.

A forma de contágio e a duração da infecção foram variáveis examinadas entre os dados demográficos na maioria dos trabalhos^(3,5,29,32,34,49,53,54), porém quando avaliadas como fatores prognósticos não apresentaram significância estatística^(49,50,53,54).

Alguns trabalhos dividiram as formas de contágio em três grupos: transfusão de hemoderivados, uso de drogas e “esporádica/desconhecida”. Outros incluíram a categoria “outros procedimentos”, referentes à manipulação cirúrgica, procedimentos dentários, tatuagens e outros. Cerca de 30% dos pacientes estavam na categoria de contaminação desconhecida, o que talvez explique em parte a ausência de valor prognóstico desta variável.

Apesar de ter sido demonstrado que o estágio de fibrose hepática apresenta expressiva força de associação com a duração da infecção pelo VHC⁽²²⁾, pois quanto maior a duração da infecção mais avançado o estágio, o tempo de duração da infecção não tem valor prognóstico isolado para RVS.

Atualmente a análise da cinética viral é considerada como a melhor estratégia para otimizar a resposta ao tratamento da hepatite C crônica. Tentativas de adequação do tratamento com aumento da dose de INF e RBV para pacientes não-respondedores não lograram êxito em obter maiores taxas de RVS entre os portadores de genótipo viral 1 mas têm sido promissoras em negros e cirróticos⁽⁵⁵⁾.

Como mencionado, a maioria dos portadores de hepatite C mantém-se praticamente assintomática por período variado até o surgimento de complicações devidas à doença hepática. Desse momento em diante, os pacientes passam a necessitar de atenção médica, procedimentos diagnósticos e tratamentos freqüentes. Atualmente nos países desenvolvidos⁽¹⁴⁾ e no Brasil, cirrose e hepatocarcinoma secundários a hepatite C são as principais indicações para transplante hepático. A escassez de órgãos para transplante já é um problema e

tende a se agravar pelo aumento contínuo da demanda e porque o *pool* de doadores é limitado^(ibidem).

Considerando a elevada prevalência de portadores do VHC, os atuais custos com o tratamento da doença são baixos porque uma grande parcela mantém-se assintomática por longo período e, proporcionalmente, poucos são tratados. Certamente estes custos tendem a aumentar nos próximos anos apesar da dificuldade de estimar a proporção dos portadores de hepatite C elegíveis para o tratamento antiviral. Estimou-se que cerca de 30 a 40% dos infectados seriam ótimos candidatos ao tratamento^(ibidem).

Aplicando as taxas de erradicação do VHC obtidas em alguns estudos (54 a 61%), o tratamento com PEGINF e RBV reduziria a prevalência de pacientes com complicações futuras por cirrose e aumentaria a expectativa de vida em 4-5 anos. Este resultado tem relevância epidemiológica superior a de muitas intervenções em saúde⁽⁵⁶⁾. Em comparação com a hemodiálise ou cirurgia de revascularização miocárdica, o tratamento da hepatite C se mostrou dez vezes mais custo-efetivo em termos de anos de vida saudável ganhos.^(ibidem) Outros autores também demonstraram a custo-efetividade do tratamento do VHC quando comparado ao de outras patologias como hipertensão arterial sistêmica e uso de Trastuzumab no câncer de mama⁽⁴⁶⁾.

Siebert et al.⁽⁵⁷⁾ estimaram que para evitar a progressão para cirrose em um paciente com hepatite C crônica dois destes pacientes precisariam ser tratados, enquanto que para evitar um caso de cirrose descompensada ou óbito seria necessário que quatro pacientes fossem tratados.

Projeções baseadas em modelos como o de Markov demonstraram que a identificação e tratamento de pacientes infectados com o VHC reduziriam o número de casos de cirrose descompensada em uma proporção praticamente direta em relação à coorte identificada e tratada: o tratamento de 10%, 50% ou 70% da totalidade dos portadores de hepatite C com doença hepática compensada reduziria o número de casos de complicações da cirrose após 20 anos em, respectivamente, 5%, 24% e 34%⁽⁵⁸⁾.

Buti et al.⁽¹⁴⁾ baseados em estudo de custo-efetividade estimaram que a taxa de mortalidade relacionada ao VHC aumentará até 2011, enquanto que a taxa de morbidade como um todo sofrerá redução devido ao declínio da população sobrevivente. Estimou-se que nos próximos 30 anos, dentre os portadores de

hepatite C crônica que sobreviverem, haverá um aumento no número de cirróticos de cerca de 14% e os gastos acumulados com hepatite C atingirão 2,7 bilhões de euros em 2030.

Buti et al.⁽¹⁴⁾ demonstraram que o tratamento de uma pequena parcela dos infectados era capaz de reduzir a morbidade e a mortalidade causadas pela hepatite C e que devia ser considerada como uma intervenção custo-efetiva^(ibidem). Um estudo de farmacoeconomia concluiu que o tratamento de VHC genótipo 1 com PEGINF foi custo-efetivo quando analisado sob o critério de qualidade de anos de vida (QALY), mas não para o genótipo 3⁽⁵⁹⁾.

Tratamento com doses ajustadas ao peso e aderência otimizada foram fatores que aumentaram a RVS e o custo-efetividade^(14,47). O aumento da aderência estava associado ao aumento da expectativa de vida, redução dos custos totais do tratamento do VHC durante a vida e aumento do custo-efetividade⁽⁴⁷⁾. Outros fatores considerados foram a seleção adequada dos pacientes (não tratar os não-aderentes) e a determinação de regras de interrupção do tratamento para não-respondedores⁽¹⁴⁾. O uso de protocolos de tratamento também ajudou a reduzir custos, principalmente para os pacientes portadores de genótipos 2 e 3⁽⁴⁷⁾. Na Inglaterra, estudos que interromperam o tratamento com 12 ou 24 semanas de acordo com a resposta virológica obtiveram uma redução média na duração total da terapia de cerca de 39%. Quando a RVP foi utilizada como critério de interrupção houve uma queda de aproximadamente 44% no custo do tratamento antiviral^(ibidem).

Paradoxalmente os melhores resultados do tratamento foram em mulheres e jovens que não consumiam álcool, grupo com melhor história natural da infecção. Portanto, os pacientes tratados com maior sucesso não foram necessariamente os que mais se beneficiam da erradicação viral^(ibidem). Buti et al.⁽¹⁴⁾ discordaram do conceito previamente estabelecido de que o tratamento de jovens fosse mais custo-efetivo do que o de pacientes mais idosos. Isto porque incluíram em sua análise a informação que pacientes mais jovens apresentam taxas mais lentas de progressão da doença. Foi mencionado também que o tratamento foi custo-efetivo quando considerado o custo por anos de vida ganhos.

Davis et al.⁽⁵⁸⁾ estudaram o efeito das complicações a longo prazo comparando dois cenários distintos: tratar apenas os pacientes cirróticos ou exclusivamente os não-cirróticos. Desta forma concluíram que a melhor maneira de reduzir as complicações hepáticas e os óbitos seria tratar todos os pacientes,

independente do estágio de doença hepática. Como a descompensação hepática ocorre apenas em cirróticos, seu tratamento reduziria em curto prazo a frequência de complicações e óbitos, uma redução de 88% em média durante os primeiros cinco anos após o término do tratamento. Não oferecer tratamento a estes pacientes reduziria o benefício potencial do tratamento nos primeiros 10 anos após seu término. Por sua vez o tratamento de pacientes com fibrose moderada produziria pouco impacto sobre a morbimortalidade a curto prazo. Nos primeiros 10 anos representaria uma redução de apenas 11%, mas nos 20 anos seguintes reduziria em 31,9% e, em 40 anos, 58,5%. O tratamento de pacientes com transaminases persistentemente normais pouco reduziria a incidência de complicações (2% nos primeiros 10 anos e 6,7% após 40 anos). O tratamento deste grupo de pacientes diminuiria o número de cirróticos nos próximos 20 anos em cerca de 2,1%⁽³⁸⁾. Contudo os estudos citados não levaram em consideração a associação com outras situações que na prática provocam a progressão mais rápida da hepatite C, tais como: obesidade, consumo de álcool e co-infecção pelo HIV e o vírus da hepatite B (HBV)⁽⁶⁰⁾.

O elevado custo de tratamento de cerca de 50% da população infectada seria parcialmente compensado pela economia em gastos futuros devidos a complicações relacionadas ao VHC⁽¹⁴⁾. Pressupondo que cerca de 50% dos pacientes poderiam ser identificados e tratados, o tratamento adequado com doses e duração ideais poderia reduzir a incidência de cirrose descompensada em 24% dos tratados nos próximos 20 anos. Os custos de triagem do VHC e de seu tratamento certamente não ultrapassariam os gastos com as complicações da cirrose, estimados em cerca de um bilhão de dólares por ano. Os custos não estão relacionados apenas à assistência médica. Nos EUA, as perdas indiretas devidas à aposentadoria precoce são de 54,2 bilhões de dólares para cirrose e 21,3 bilhões de dólares para hepatocarcinoma⁽⁵⁸⁾.

3 MODELO TEÓRICO PROGNÓSTICO E DE EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

Por ser o objetivo final do tratamento da hepatite C crônica, é fundamental conhecer os fatores determinantes da RVS, seu comportamento e suas inter-relações. Na primeira parte deste artigo foram identificados os principais fatores que

interferem na evolução clínica e na resposta ao tratamento. A seguir será apresentado um modelo teórico baseado nas interrelações conhecidas desses fatores visando dar fundamento a propostas de intervenção para melhorar as taxas de RVS e, conseqüentemente, aumentar a efetividade do tratamento da hepatite C crônica.

De forma esquemática, os fatores prognósticos e de efetividade do tratamento da hepatite C podem ser classificados em quatro grupos principais:

- Fatores individuais: sexo, peso, esteatose, idade e raça.
- Fatores relacionados à história natural da infecção pelo HCV: diagnóstico, tempo de infecção e fibrose.
- Fatores virais: genótipo, carga viral pré-tratamento, cinética viral.
- Fatores relacionados ao tratamento: aderência, dose de ribavirina, pólos de aplicação, medicamento utilizado.

3.1 Fatores Individuais

Os fatores individuais além de manterem relações entre si estão fortemente envolvidos na história natural da hepatite C crônica de cada indivíduo e interferem no resultado do tratamento.

3.2 Sexo/ Peso/ Esteatose/ Idade e Raça

O sexo foi citado em alguns trabalhos como fator prognóstico independente de RVS^(1,30), inclusive no consenso norte-americano de 2002⁽³⁾. Entretanto esta relação não foi observada em todos os estudos^(5,31,32), e a associação com a RVS esteve influenciada por outros fatores. McHutchinson et al.⁽⁴⁵⁾, por exemplo, sugeriram que a RVS era maior em mulheres devido ao menor IMC médio do sexo feminino e em indivíduos com menor IMC haveria maior biodisponibilidade dos medicamentos. Manns et al.⁽²⁹⁾ observaram que, quando a dose de ribavirina era ajustada pelo peso do indivíduo, tanto o peso quanto o sexo deixavam de ser fatores prognósticos de RVS. Esta evidência corroborou a impressão de que, pelo menos em parte, a pior RVS encontrada no sexo masculino seria explicada pelo seu maior peso médio⁽²⁹⁾. Além disso, o consumo de álcool é um fator associado à menor resposta ao tratamento, favorece maior viremia, acelera a evolução para cirrose⁽⁶¹⁾, e

é mais difundido entre os homens.⁽⁶²⁾ Davis et al. ao avaliar a cinética viral concluíram que o sexo não era determinante de RVP⁽²⁷⁾.

O peso entre os fatores individuais pré-tratamento é o mais suscetível a ajustes voluntários. Estudos demonstraram os efeitos benéficos da redução de peso e da atividade física sobre os marcadores de atividade de lesão hepática^(63, 64). Entretanto ainda são conflitantes os resultados sobre seu valor como variável prognóstica independente para RVS. Em alguns estudos foi observada associação independente do peso com a RVS⁽⁵⁾, enquanto que em outros tal associação não esteve presente^(30,50,49) ou esteve apenas para os portadores de genótipo 1⁽³¹⁾. O peso não foi fator prognóstico para obtenção de RVP⁽²⁷⁾.

Uma maneira de analisar a natureza conflitante das evidências sobre a interferência do peso na RVS é considerando as doses de medicamentos ajustadas pelo peso. Estudos demonstraram que quando a dose de RBV era ajustada pelo peso do indivíduo não havia valor prognóstico independente para o peso⁽²⁹⁾. A indústria farmacêutica mantém este debate sobre a importância do peso como critério de posologia do interferon peguilado. Para o interferon peguilado de 12 kDa (PEG INF alpha-2b) a dose é ajustada pelo peso, mas para a molécula maior do interferon peguilado alpha-2a (40kDa), teoricamente, não há necessidade de ajuste da dose pelo peso devido ao menor espaço de distribuição, limitado ao espaço vascular⁽⁴⁵⁾. Há a tendência em reconhecer a dose ajustada pelo peso como mais eficaz. Contudo, indivíduos com IMC mais elevado parecem apresentar pior resposta ao tratamento que seus pares, mesmo quando são utilizadas doses ajustadas dos medicamentos⁽⁴⁵⁾. Entretanto, não há na literatura ensaio clínico independente e randomizado que tenha comparado os dois critérios de posologia.

Outra maneira pela qual o peso interfere na RVS é através da esteatose hepática. No estudo sobre esteatose hepática como fator prognóstico de RVS, Zeuzem et al.⁽³²⁾ concluíram que o peso não era fator prognóstico independente, mas se correlacionava com genótipo 3 e presença de esteatose, mesmo quando controlado pela dose de ribavirina ajustada ao peso.

A ausência de esteatose prévia ao início e ao término do tratamento está associada à maior RVS⁽⁶⁵⁾. Em estudos que quantificaram a esteatose, a presença de menos de 5% de esteatose, em portadores de genótipo 2 e 3, foi fator prognóstico independente para RVS^(32,50). A esteatose estava presente em cerca de 50% dos portadores de hepatite C crônica e quando controlados outros fatores como

obesidade, diabetes e consumo de álcool, a esteatose estava presente em 30 a 40% dos casos⁽⁶⁵⁾. IMC, idade, sexo masculino e consumo de álcool também estão associados a esteatose nos portadores de VHC, inclusive nos portadores do genótipo 1^(37,49,52,65).

Nos portadores do genótipo 2 e 3, a carga viral elevada pré-tratamento estava relacionada à esteatose^(32,65). Há grande concordância na literatura sobre a associação entre genótipo 3 e esteatose e sobre seu efeito citopático^(32,37,49,52,65). Um forte argumento a favor deste efeito direto é a resolução da esteatose quando se erradica o VHC nos pacientes portadores do genótipo 3 e não naqueles com o genótipo 1⁽⁶⁵⁾. Outra evidência neste sentido é a correlação existente entre o grau de esteatose e os títulos intra-hepáticos de HCV RNA do genótipo 3. Especula-se que o genótipo 3 influencie o fluxo lipídico nos hepatócitos, o que também poderia explicar a maior ocorrência de esteatose neste grupo⁽⁴⁹⁾.

A esteatose hepática pode ser um fator que influencia a fibrogênese nos portadores de VHC e, embora haja certa controvérsia, estudos afirmaram que esta influência estava presente apenas nos pacientes portadores do genótipo 3^(66,67). Há estudos, no entanto, que atribuem a maior gravidade da fibrose encontrada em pacientes portadores de esteatose com qualquer dos genótipos virais, à atividade pró-inflamatória proporcionada pela esteatose^(ibidem).

A idade no momento do contágio pelo VHC associada ao consumo de álcool e pertencer ao sexo masculino são fatores para progressão mais acelerada da hepatite C crônica⁽²²⁾. Assim sendo, homens infectados mais tardiamente tendem a chegar ao tratamento em estágios mais avançados de fibrose. Por sua vez, há autores que especulam que a duração maior da doença possa explicar uma pior RVS, mas esta relação não está provada⁽³⁴⁾. Lee et al. observaram que pacientes mais velhos tendem a ter maior peso e mais frequentemente estão em estágio de cirrose ao iniciar o tratamento⁽³¹⁾.

Estima-se que a probabilidade de obtenção de RVS diminui em cerca de 5% a cada década de vida, independente do momento do contágio. Parece não haver explicação farmacológica para este efeito⁽⁴⁵⁾. Alguns autores afirmaram que a idade era fator prognóstico independente para obtenção de RVS^(1,29,34,68). E o valor prognóstico foi mantido mesmo com o controle pela dose ajustada de ribavirina por peso⁽²⁹⁾. Outros não encontraram tal associação^(30, 50). Houve estudo em que a idade

abaixo de 40 anos foi fator prognóstico para RVS quando associada ao peso inferior a 75 kg⁽⁴⁸⁾. Idade não é fator prognóstico independente para RVP⁽²⁷⁾.

Estudos que avaliaram raça como fator prognóstico inicialmente encontraram maior prevalência do genótipo 1 do VHC entre os não-caucasianos, o que poderia explicar a menor taxa de RVS neste grupo^(53,54). Contudo, Muir et al.⁽⁵⁴⁾ concluíram que ser não-caucasiano representava fator prognóstico independente para RVS após controlar pelo genótipo viral. Por sua vez, Conjeevaram et al.⁽⁵³⁾ observaram que a RVS é pior entre os não-caucasianos quando o fator está associado a elevadas cargas virais pré-tratamento, mas que para cargas virais inferiores a 10⁵ cópias por milímetro cúbico a RVS para caucasianos e não-caucasianos é semelhante. Não foi observada relação da raça com outros fatores, tais como, aderência, sexo, idade ou peso.

3.3 Fatores relacionados à história natural do VHC

3.3.1 Diagnóstico /Tempo de Infecção/ Fibrose

Cerca de 30%⁽²⁾ a 50%⁽⁶⁹⁾ dos indivíduos portadores de hepatite C desconhecem como foram infectados. O fato de uma fração expressiva dos indivíduos portadores do VHC não ter sido submetida a hemotransusão ou a outra prática de risco tem implicado em não reconhecê-la como grupo de risco levando ao diagnóstico tardio após maior período de exposição ao VHC.

Entre os indivíduos com origem provável da infecção, o intervalo de tempo entre o evento responsável pelo contágio e o início do tratamento tem sido superior em média a duas décadas⁽¹⁴⁾. Estudo da história natural da hepatite crônica pelo VHC⁽²⁰⁾ demonstrou que este intervalo de tempo é suficiente para o desenvolvimento de fibrose e até mesmo cirrose. É aceito que a evolução clínica pode ser influenciada por co-fatores que aceleram a progressão da lesão hepática provocada pelo vírus, tais como idade em que ocorreu a infecção pelo VHC, obesidade, co-infecção pelo HIV e VHB e consumo de álcool⁽⁶¹⁾.

A expressiva proporção de casos diagnosticados em estágio avançado de fibrose pode em parte ser explicada pelo fato que apenas em 1992 tornou-se possível a detecção do VHC. O controle de qualidade dos hemoderivados diminuiu expressivamente a incidência de contágio por esta fonte. Desde 1992, quando a

pesquisa de HCV em doadores de sangue tornou-se obrigatória, a incidência de hepatite C pós-transfusional diminuiu para menos de 1%, mas não foi completamente erradicada. A primeira geração de testes apresentava baixa sensibilidade pois a detecção do vírus somente era possível após alguns meses de infecção, problema em parte resolvido⁽⁷⁰⁾.

Assim, os novos casos oriundos de outras fontes de infecção ou pelo uso de hemoderivados contaminados não-detectados, devem ser precocemente diagnosticados para tratamento em estágios iniciais de lesão hepática.

O estágio de fibrose hepática no momento inicial do tratamento é, em seguida ao genótipo viral, o mais importante fator prognóstico da RVS. É bastante consistente, dentre os estudos publicados, a evidência de que quanto mais avançado o estágio de fibrose pior a RVS^(28,34,45,51). McHutchinson et al.⁽³⁰⁾ e Manns et al.⁽²⁹⁾ afirmaram que a ausência de cirrose é fator prognóstico para RVS. A fibrose não se correlaciona com a RVP⁽²⁷⁾, tampouco com o genótipo viral⁽³⁾. Lee et al. observaram que cirróticos tendem a ser mais idosos e ter a doença por mais tempo⁽³¹⁾.

3.4 Fatores virais

3.4.1 Genótipo/ Carga viral pré-tratamento/ Cinética viral

O curso clínico da hepatite C, incluindo as complicações de longo prazo, é independente do genótipo viral⁽³⁴⁾. A importância dos genótipos se torna evidente quando do início do tratamento anti-viral pois todas as fases da cinética viral durante a exposição ao interferon se correlacionam diretamente com o genótipo⁽⁴⁰⁾. Em todos os estudos que utilizaram o interferon convencional ou peguilado associado ou não a ribavirina, os indivíduos que apresentaram maior RVS foram os portadores do genótipo 2 seguidos pelos do genótipo 3. Contudo, a maior parte da população mundial de infectados é pelo genótipo de pior resposta ao tratamento, o genótipo 1⁽⁴⁵⁾. Não está bem estabelecida a razão pela qual é mais difícil erradicar o VHC genótipo 1. Aparentemente o genótipo 1 apresenta maior taxa de replicação o que explicaria também a existência de maior variedade de *quasispecies*⁽³⁸⁾. Estudos de cinética viral demonstraram que os hepatócitos infectados pelo genótipo 1 apresentam resposta mais lenta após a introdução do IFN justificando a necessidade

de tratamento antiviral mais agressivo e prolongado⁽³⁴⁾. A ação antiviral mais uniforme do PEGIFN explicaria as taxas mais elevadas de RVS obtidas em comparação ao interferon tradicional no tratamento do genótipo 1^(34, 38). Os genótipos 2 e 3 são mais sensíveis ao interferon e apresentam quedas mais rápidas da carga viral após início do tratamento⁽⁴⁰⁾. A RVP está negativamente correlacionada ao genótipo 1⁽⁴⁰⁾.

Alguns autores afirmaram que os genótipos 1 e 4 associados à carga viral elevada seriam os principais preditores de RVS⁽³⁴⁾. Heathcote et al. observaram que para obtenção da RVS, quando o tratamento era menos eficaz, mais importante era a carga viral inicial. Mas a introdução da molécula peguilada trazendo a possibilidade de manutenção de elevados níveis séricos de interferon diminuiu a importância relativa da carga viral como preditora de RVS⁽⁷¹⁾. Por sua vez Zeuzem et al.⁽³⁴⁾ consideraram significativo o valor prognóstico da carga viral em indivíduos tratados seja com interferon convencional seja pelas duas formas de PEGIFN (alpha-2a e alpha-2b).

Não há estudo que claramente estabeleça associação entre carga viral e estágio de fibrose⁽³⁷⁾. No entanto a carga viral foi preditora de RVS em vários estudos^(29,30,31,32,50), inclusive naqueles que avaliaram a população de não-caucasianos separadamente^(53,54). Vale lembrar que a carga viral do genótipo 3 está associada ao grau de esteatose hepática⁽³²⁾.

O estudo da cinética viral, ou seja, o estudo do comportamento do VHC no indivíduo em tratamento, considera a obtenção de RVS como o único objetivo válido para o sucesso do tratamento da infecção pelo VHC⁽⁴⁰⁾. Davis et al.⁽²⁷⁾ observaram que a RVP estava correlacionada negativamente ao genótipo 1 e à carga viral superior a 2 milhões de cópias por milímetro cúbico prévia ao tratamento. A RVP é fator prognóstico independente de RVS mesmo nos casos de fibrose avançada, co-infecção pelo HIV e raça não-caucasiana⁽⁴⁰⁾. Zeuzem et al.⁽³⁴⁾ afirmaram que a cinética viral excedia os demais fatores virais e individuais em termos de predição de RVS. Seu valor preditivo está bem estabelecido apenas para tratamentos que utilizam interferon peguilado.

3.5 Fatores relacionados ao tratamento

3.5.1 Aderência/ Dose de ribavirina/ Pólos de aplicação/Medicamento

Ferenci et al.⁽⁵⁶⁾ observaram que 75% dos pacientes que completaram pelo menos 80% da dose de ambos os medicamentos durante as primeiras 12 semanas de tratamento alcançaram a RVS, enquanto que apenas 48% dos não-aderentes obtiveram RVS. Logo concluíram que os pacientes com RVP na 12ª semana deveriam ser encorajados a prosseguir o tratamento, mesmo que com doses ajustadas, pois seria elevada a probabilidade de obter RVS (67 a 75%).

Ference et al.⁽³³⁾ concordaram com McHutchison et al.⁽⁴⁵⁾ quando demonstraram que quanto maior a aderência maior a taxa de RVS. Contudo, eles também comprovaram que a obtenção de Resposta Viroológica Rápida (RVR), isto é, a negativação do vírus na 4ª semana, foi o fator mais importante para alcançar a RVS. Logo, eles concluíram que a manutenção de doses adequadas e plenas dos medicamentos desde o início do tratamento era mais importante que qualquer outro valor arbitrário de aderência. McHutchison et al.⁽⁴⁵⁾ constataram que os pacientes que não aderiam ao tratamento desde as primeiras semanas dificilmente se tornavam aderentes nas semanas seguintes. Particularmente em portadores do genótipo1, a manutenção da aderência após a RVP era importante para otimizar as chances de RVS⁽³³⁾. A incapacidade de aderir à terapia resultou em perda de RVS mais significativa para o genótipo 1⁽⁴⁵⁾.

Davis et al.⁽⁴⁷⁾ observaram que os pacientes capazes de manter 80% da dose do medicamento prescrito durante pelo menos 80% do período de tratamento apresentaram 80% de chance de obter RVP. Naqueles que conseguiram manter mais de 80% da dose do PEGINF, mas não da RBV, a RVP foi 60%. Por outro lado, quando era mantida 80% da dose de RBV, mas não a de PEGINF, a RVP alcançava 70%. No pior dos cenários, quando nenhum dos medicamentos era utilizado em mais de 80% da dose prescrita, por pelo menos 80% do período de duração do tratamento, a RVP era cerca de 30%. McHutchison et al.⁽⁴⁵⁾ observaram que quando os pacientes eram aderentes o eram às duas drogas, e não a uma ou outra, e que os menos aderentes tendiam a ser mais idosos e mais freqüentemente apresentavam fibrose avançada ou cirrose.

Como apresentado acima, dose de RBV foi fator importante na obtenção de RVP e conseqüentemente de RVS. Em estudo de Hadziyannis et al.⁽³⁵⁾, realizado com o intuito de determinar a duração e a dose de ribavirina mais adequadas para o tratamento, foram encontrados dados contrastantes de acordo com o genótipo. Para o genótipo 1 doses maiores de ribavirina se correlacionavam com melhores taxas de RVS. Para o genótipo 3, não houve associação estatisticamente significativa entre dose de ribavirina e RVS.

Quando a dose de ribavirina era ajustada por peso, sexo e peso perdiam o valor prognóstico independente, porém idade e estágio de fibrose mantinham-se significativos⁽²⁹⁾.

As “Diretrizes para Tratamento da Hepatite C” propostas pelo MS⁽²⁸⁾ em 2002 visavam a superar as dificuldades técnicas que afetavam a aderência e, conseqüentemente, a obtenção de RVS. A normatização da administração do tratamento em pólos de aplicação do interferon possibilitaria aferir de fato a aderência ao tratamento, pois muitos pacientes não seguem as orientações possivelmente por dificuldade de compreender o tratamento. Além disso, as ampolas de interferon poderiam ser compartilhadas. Atualmente, no Rio de Janeiro, existe apenas um pólo de aplicação, cujo funcionamento ainda é incipiente. O primeiro grupo de pacientes ainda está em curso de tratamento não sendo possível avaliar o impacto desta medida na RVS. Há relatos em outros estados brasileiros de obtenção de melhores taxas de RVS com a implantação dos pólos de aplicação.

Contudo, o funcionamento dos pólos de aplicação não é garantia da qualidade do tratamento. De acordo com estudo apresentado no XIX Congresso Brasileiro de Hepatologia em outubro de 2007, houve diferença na RVS obtida em grupos comparáveis tratados com interferon de duas origens distintas: o denominado “de marca” produzido e comercializado em larga escala pela indústria farmacêutica e o interferon distribuído pelo governo. A RVS do grupo tratado com interferon “de marca” foi 34%, enquanto que no outro grupo apenas 18% apresentou RVS. Em estudo conduzido na Universidade Federal do Paraná, houve distribuição de tipos diferentes de interferon para o grupo estudado e, em alguns casos, o mesmo indivíduo utilizou diferentes tipos de interferon durante o tratamento, sem que este fator tenha reduzido a chance de RVS⁽⁷²⁾. Segundo a Câmara Técnica de Hepatites Virais do Rio de Janeiro, o interferon distribuído pelo governo é aprovado pela Agência de Vigilância Sanitária - Anvisa.

A existência de pólos de aplicação que atendessem uniformemente à população reduziria a discrepância de RVS observada quando comparadas populações tratadas em hospitais públicos de referência e clínicas privadas⁽⁷³⁾. Não há estudo nacional publicado que tenha avaliado, com metodologia adequada, a influência de fatores sócio-culturais na obtenção da RVS.

4 DISCUSSÃO

A hepatite C é uma doença de descoberta recente sobre a qual há muitas lacunas no conhecimento científico. O seu impacto na qualidade de vida varia de sintomas inespecíficos que afetam a sensação de bem-estar até complicações graves como o hepatocarcinoma e o óbito relacionado à falência hepática por hepatopatia crônica. Apesar de haver tratamento específico contra o VHC sua eficácia é relativa obtendo-se a cura apenas em uma parcela dos casos, mesmo quando em situações de tratamento consideradas ideais. No país o tratamento é realizado em centros de referência de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde utilizando os medicamentos dispensados pela secretarias estaduais e exames complementares realizados por laboratórios conveniados.

Foi demonstrado que mesmo em pacientes não-respondedores ao tratamento há melhora da atividade inflamatória e até redução do estágio de fibrose^(2,3,37). Há relatos de estudos japoneses nos quais pacientes tratados com IFN têm menor incidência de hepatocarcinoma. Não está bem estabelecido se esta redução da incidência se aplica também aos caucasianos⁽⁴⁷⁾. E, se a redução do estágio histológico se reverte em benefício clínico, é um ponto controverso.

Está em curso um estudo envolvendo dez centros de tratamento de hepatite C nos Estados Unidos, o HALTC, desenhado para incluir apenas pacientes com fibrose em ponte ou cirrose previamente tratada que não responderam ao tratamento. Seu objetivo é avaliar se o tratamento com interferon peguilado pode reduzir a velocidade de progressão clínica e histológica da hepatite C crônica e se estes benefícios justificam os riscos, efeitos colaterais e custos gerados. Foram incluídos 1.145 pacientes dos quais 662 foram randomizados para o tratamento de manutenção. Desenhado para durar nove anos, está no sexto ano e ainda não publicou resultados⁽⁷⁴⁾.

Na literatura mundial atualmente há consenso que a RVS é o objetivo do tratamento da hepatite C crônica. No Brasil a RVS é o objetivo preconizado pelo Ministério da Saúde⁽⁸⁾. Alguns autores observaram que a RVS está associada à resposta bioquímica, virológica e histológica e quando mantida por cinco anos teoricamente é considerada como critério de cura da hepatite C. Entre os pacientes que alcançam a RVS, 90% preenchem este critério de cura⁽³⁸⁾.

Apesar de o genótipo viral ser o principal determinante da RVS, até o momento não há intervenção possível que altere sua distribuição na população.

O estágio de fibrose hepática no momento inicial do tratamento é o segundo mais importante fator prognóstico da RVS e, em comparação aos estudos internacionais, a prevalência de fibrose em ponte é mais elevada nos estudos nacionais^(75,76). Devido à sua prevalência e importância prognóstica será discutida em detalhes.

Parise et al.⁽⁷⁶⁾ concluíram que o genótipo viral e o estágio inicial de fibrose (F0-F2) eram os únicos fatores independentes de predição de RVS. Como o genótipo viral isoladamente é o maior preditor de RVS, o estágio da doença foi a característica individual que mais influenciou na RVS: 75,7% dos pacientes com fibrose inicial e apenas 38,6% daqueles com formação de pontes ou cirrose obtiveram RVS. Este estudo sugere que a oferta de tratamento com o interferon peguilado deveria estar baseada principalmente em características individuais como o estágio de fibrose e não apenas no genótipo viral.

Entretanto, no estudo de custo-efetividade do Ministério da Saúde (MS)⁽⁴¹⁾, o interferon peguilado apresentou relação custo-efetividade claramente desfavorável, com difícil equilíbrio entre os gastos excedentes com o tratamento e a economia proporcionada por ele. O custo do medicamento representou 93,2% do custo total do tratamento, incluindo a análise de carga viral. Portanto, é necessária uma política de medicamentos de médio e longo prazo que oriente a negociação com fornecedores, estimule a produção nacional e busque outras alternativas terapêuticas, sob risco de inviabilização do tratamento da população a médio prazo.

Outro aspecto importante é a intolerância ao interferon peguilado entre pacientes com fibrose moderada e cirrose. Pacientes cirróticos sob uso de interferon, associado ou não a ribavirina, podem ter agravadas a neutropenia e a pancitopenia⁽⁴⁶⁾, além de estarem mais suscetíveis a infecções e a descompensações hepáticas abruptas.

No entanto estudos comprovaram ser viável o uso de interferon peguilado em cirróticos^(77,78). Heathcote et al.⁽⁷⁷⁾ demonstraram que o interferon peguilado era significativamente mais efetivo que o interferon convencional em pacientes com fibrose em ponte ou cirrose. Di Marco et al.⁽⁷⁸⁾ e o estudo HALTC⁽⁷⁹⁾ concluíram que um grupo de “difícil tratamento” composto por pacientes cirróticos, com plaquetopenia, doença avançada e hipertensão porta, poderia ser tratado com interferon peguilado.

É consensual que melhores resultados são obtidos quando o tratamento da hepatite C ocorre desde os estágios iniciais de lesão hepática. O único tratamento para pacientes com cirrose e disfunção hepatocelular até recentemente era o transplante hepático. Mas, em pacientes transplantados com viremia detectável, a recidiva viral é universal e ocorre acelerada lesão hepática pelo HCV no pós-transplante. Cerca de 50% dos pacientes transplantados em vigência de viremia apresentaram recidiva histológica e 10% deles evoluiu para perda do enxerto e/ou morte no prazo de cinco anos⁽⁷⁸⁾. Além disso, nos últimos anos a demanda por transplante aumentou muito em centros transplantadores de todo o mundo. A crise gerada pela demanda não atendida prontamente pelos programas de transplante motivou a pesquisa clínica do tratamento de pacientes com cirrose descompensada.

Em estudo prospectivo que avaliou a história natural de pacientes com VHC e cirrose compensada foi observado que, após o primeiro episódio de descompensação, a mortalidade era de 50% no período de cinco anos. Apesar de ser um grupo de pacientes com baixa resposta ao tratamento, a sobrevida observada foi considerada suficiente para intervenções que alterassem sua história natural⁽³³⁾.

Everson et al.⁽⁸⁰⁾ abordaram o tratamento de cirróticos com episódio prévio de descompensação da função hepática ou com citopenias que impossibilitavam o tratamento convencional, excluindo aqueles com história de tratamento anterior. Utilizaram doses crescentes de interferon convencional e ribavirina, conforme a tolerância individual. Tinham três objetivos principais: oferecer uma possibilidade de tratamento aos intolerantes ao protocolo usual; interromper a progressão da cirrose e se possível obter remissão clínica e evitar o transplante hepático; ou que os cirróticos fossem submetidos ao transplante com carga viral indetectável, evitando a recidiva viral e a cirrose pós-transplante. Ao término do tratamento o VHC estava indetectável em 46% dos pacientes e 24% obtiveram RVS; dentre os pacientes

transplantados com carga viral indetectável no momento da cirurgia (n=47), 80% não apresentaram recidiva viral; dentre os 32 transplantados em vigência de viremia, a recidiva viral foi universal; dentre os 124 pacientes tratados, apenas 15 (12%) chegaram ao transplante com carga viral indetectável. E ainda, os 124 pacientes tratados corresponderam à cerca de um quarto a um sexto dos pacientes com cirrose avançada referendados ao serviço no período do estudo. Houve 22 ocorrências de efeitos adversos significativos, incluindo dois óbitos, durante o tratamento. Como ressaltou Wright⁽¹³⁾, não havia um grupo controle de pacientes não-tratados para comparar e inferir sobre a importância do tratamento em relação aos óbitos ou se esses eventos seguiram apenas o curso natural do cirrótico descompensado.

Outros pesquisadores trataram cirróticos em fase de descompensação clínica. Forns et al.⁽⁸¹⁾ utilizou IFN em doses mais elevadas que o grupo de Everson et al. Praticamente todos os pacientes apresentaram efeitos colaterais e 63% necessitaram de redução de doses. Nove pacientes chegaram ao transplante com carga viral indetectável e destes 20% se mantiveram em remissão viral após a cirurgia.

Thomas et al.⁽⁸²⁾ utilizaram o mesmo protocolo de doses de Forns et al.⁽⁶⁸⁾ no tratamento de 20 pacientes e também obtiveram 20% de remissão viral mantida após o transplante. Já Crippin et al.⁽⁸³⁾ trataram 12 pacientes com cirrose mais avançada (Child médio de 12) e disfunção renal moderada. Apenas 33% obtiveram resposta virológica durante o tratamento. Dois destes pacientes foram submetidos ao transplante hepático e sofreram recidiva do VHC. Este estudo foi interrompido por efeitos adversos (dois casos de infecções seguidas por óbito).

Di Marco et al.⁽⁷⁸⁾ trataram com interferon peguilado, associado ou não à ribavirina, indivíduos que além de cirrose apresentavam hipertensão porta caracterizada por varizes esofagianas ou plaquetas abaixo de 100.000/dl. Para os genótipos 2 e 3, a RVS foi de 66,7%, com tendência maior a RVS, não significativa, quando associada à ribavirina. Em relação aos genótipos 2 e 3, eles concluíram que o interferon peguilado deveria ser utilizado por seis meses independentemente do estágio da doença. Em relação ao genótipo 1, a taxa de RVS foi cerca de 10% para os ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa para o uso de ribavirina. Neste grupo, a carga viral pré-tratamento e a resposta virológica precoce foram significativamente determinantes para a RVS. Assim, eles propuseram que

fosse realizado o tratamento completo apenas em pacientes com hipertensão portal que apresentassem características favoráveis quanto à carga viral antes do tratamento e à resposta virológica nas 12 primeiras semanas.

Uma vez que o tratamento de pacientes com cirrose em fase de descompensação clínica se provou seguro, novos estudos surgiram visando avaliar o efeito do tratamento na sobrevida desse grupo de pacientes. Iacobellis et al ⁽⁸⁴⁾ compararam a sobrevida de cirróticos com episódios prévios de descompensação tratados com um grupo controle não-tratado. A taxa geral de RVS encontrada foi semelhante à de outros estudos (19,7%), enquanto para o genótipo 2 foi de 41% e para o genótipo 1 apenas 7%. No seguimento médio de 30 meses, o número de descompensações clínicas, óbitos e transplantes foram significativamente maiores nos controles e não-respondedores do que nos pacientes que obtiveram RVS. Os autores salientaram que a opção de tratamento para os indivíduos em estágio de cirrose com descompensação clínica é de relevância clínica principalmente para aqueles que não estão habilitados ao programa de transplante hepático, como aqueles acima de 65 anos. Eles destacaram que na análise multivariada os fatores que se associaram à infecção nestes pacientes foram: ser classificado no estágio C de Child e apresentar contagens de neutrófilos inferiores a $900/\text{mm}^3$ durante o tratamento. Eles sugeriram que pacientes Child C não deveriam ser incluídos nos protocolos de tratamento e que fatores estimuladores de colônias de neutrófilos fossem utilizados mais amplamente. Além disso, os autores concluíram que não havia comprovação clínica do benefício do tratamento para pacientes portadores de VHC genótipo 1 em estágios avançados de cirrose.

Não tem sido possível prever a cinética viral a partir das características dos indivíduos infectados, mas a aderência ao tratamento aumenta a chance de produzir uma cinética favorável a RVS. A cinética viral medida pelos exames de PCR possui expressivo valor preditivo negativo para RVS permitindo, pela interrupção precoce do tratamento nos não-respondedores, reduzir significativamente o período de exposição à medicação e, conseqüentemente, a densidade dos efeitos colaterais. Trata-se de intervenção comprovadamente custo-efetiva quer pela economia de recursos, tais como, medicação, consultas médicas e exames laboratoriais, quer pela reintegração precoce do indivíduo às suas atividades cotidianas.

Não estão acessíveis aos indivíduos em tratamento no Estado do Rio de Janeiro os exames de PCR na 12^a semana necessários para a caracterização da RVP, apesar de previstos pelo MS desde 2002.

Nos estudos que avaliaram a aderência não foram citados instrumentos desenvolvidos especificamente para aferi-la. Geralmente foi considerada a aderência relatada durante as consultas ambulatoriais. Uma forma sugerida de melhor avaliação da aderência ao IFN seria o regime de doses assistidas. Para a RBV contadores de comprimidos auxiliariam neste controle. Além disso, são consideradas maneiras de melhorar a aderência: que o tratamento seja iniciado em um momento de vida considerado adequado pelo indivíduo para que haja maior motivação; que haja uma atitude preventiva do médico em relação aos efeitos colaterais da medicação e que as doses sejam prontamente corrigidas, quando necessário, para minimizar os efeitos colaterais ⁽⁴⁵⁾.

No caso do interferon não basta que o paciente esteja motivado para que o uso da medicação seja adequado. O transporte do medicamento do local de fornecimento até o domicílio ou até o local de sua administração (muitos pacientes procuram postos de saúde para a administração do medicamento) e sua conservação em baixa temperatura são pontos críticos ao pleno resultado do tratamento. Não é raro observar que, mesmo após várias semanas de tratamento, alguns pacientes ainda não compreenderam a maneira correta de conservar e administrar o interferon.

A normatização da administração do tratamento em pólos de aplicação de interferon possibilitaria enfrentar diversos aspectos técnicos que têm influenciado a efetividade do tratamento. Primeiramente, seria possível aferir a aderência de fato ao tratamento, pois muitos pacientes não seguem orientações possivelmente por dificuldade de compreensão.

Com os pólos de aplicação concentrando a distribuição dos medicamentos, o fator sócio-cultural não teria influência tão marcante no resultado do tratamento, desde que garantido o acesso com o fornecimento, por exemplo, de vale-transporte. Atualmente a hepatite C crônica não está entre as condições crônicas de saúde que garantem aos seus portadores o direito a transporte gratuito.

Nos pólos de aplicação os indivíduos entrariam em contato freqüente com profissionais de saúde capacitados a orientar quanto às peculiaridades do tratamento. Conseqüentemente, poderiam sanar dúvidas quanto aos efeitos

colaterais com maior presteza e seria possível obter melhor monitoramento da realização dos exames laboratoriais, o que poderia reduzir efeitos colaterais e as interrupções do tratamento. Além disso, o manuseio e aplicação do interferon por profissionais treinados garantiriam o uso de doses adequadas e vias de administração corretas.

Outro aspecto importante seria a redução do custo financeiro relacionado ao desperdício de medicamento, pois as ampolas de interferon poderiam ser compartilhadas. Com esta economia um maior número de pacientes poderia ser tratado.

Como analisado acima, o tratamento de pacientes em fases avançadas de fibrose ou com cirrose não apresenta taxas significativas de RVS, está relacionado a complicações potencialmente graves e é muito oneroso do ponto de vista financeiro.

A detecção precoce da infecção e o conseqüente tratamento em fases iniciais da lesão hepática é uma forma de intervenção que pode em médio prazo contribuir para elevar as taxas de RVS.

Como referido no estudo “Análise de custo-efetividade de procedimentos relacionados à hepatite C no SUS” (Sistema Único de Saúde)⁽⁴¹⁾, não há consenso sobre as estratégias de identificação dos portadores de doenças infecciosas crônicas assintomáticas. Há o seguinte dilema: o diagnóstico tardio impede o acesso ao tratamento precoce de melhor prognóstico ou cura, mas a triagem sorológica indiscriminada para hepatite C na população não é um procedimento de relação custo-efetividade favorável em geral devido à sua baixa prevalência. Portanto, a estratégia ideal para o diagnóstico precoce dos casos de hepatite C crônica permanece por ser estabelecida.

Os fatores prognósticos individuais de RVS, que não o peso, geralmente não são passíveis de modificação. O nível de transaminases prévio ao tratamento é um fator de natureza estritamente biológica e sem expressão relevante quando associado a outros fatores determinantes de resposta ao tratamento, como a fibrose.

Sexo e idade no momento da infecção, embora com valor prognóstico independente em alguns estudos, como fatores individuais não podem ser modificados pela intervenção do sistema de saúde.

A raça, além de inerente ao indivíduo, é de difícil determinação científica, principalmente em populações como a brasileira, não devendo ser considerada variável independente de prognóstico.

A adequação do peso do indivíduo prévia ao início do tratamento é medida de promoção simples, dependente da boa relação médico-paciente. Dada a progressão relativamente lenta da hepatite C crônica, é válida a tentativa de otimizar o peso visando melhorar as chances de RVS.

Atualmente não há opção terapêutica alternativa para os indivíduos tratados com interferon peguilado, associado ou não a ribavirina, que não obtiveram RVS. Esses indivíduos em número cada vez maior nos centros de referência aguardam o surgimento de novas opções de terapêuticas. Entre eles, alguns em estágio avançado de fibrose evoluirão para cirrose e transplante hepático.

Indivíduos tratados com interferon convencional associado ou não a ribavirina, independente do genótipo viral, não-respondedores e recidivantes, de acordo com as “Diretrizes Terapêuticas para Hepatite viral C” do MS de 2007 ⁽⁸⁾, têm direito a novo tratamento. Nesse re-tratamento deverá ser utilizado PEGIFN associado a ribavirina por no máximo 48 semanas, independente do genótipo viral, desde que haja RVP.

De acordo com a literatura⁽⁸⁵⁾, no re-tratamento de indivíduos não-respondedores ou que não obtiveram resposta virológica durante nenhum momento do tratamento, ocorreu RVS em cerca de 12% dos casos. Entre os recidivantes com interferon peguilado e ribavirina, obtiveram RVS cerca de 40-50%. Semelhante à população ainda não tratada, são fatores prognósticos de RVS no re-tratamento: genótipo 2 e 3, ausência de fibrose e carga viral baixa antes do tratamento⁽²⁾.

Dadas as dificuldades existentes, ainda não há estudo que esclareça se os não-respondedores no país se assemelham aos não-respondedores dos estudos internacionais. O re-tratamento é medida recente e não é conhecida ainda a taxa de resposta alcançada com ele. Teoricamente poderá ser igual ou superior a da literatura, no caso de o tratamento inicial não ter sido realizado em condições ideais.

5 CONCLUSÃO

O perfil do indivíduo elegível para o tratamento da hepatite C crônica com melhor prognóstico de obter RVS é ser do sexo feminino, com idade inferior a 40 anos, peso adequado, portador do genótipo viral 3, com fibrose leve, aderente ao tratamento e que apresente cinética viral favorável. Contudo, devem ser tratados

todos os indivíduos que preencherem os critérios de elegibilidade ao tratamento e não apresentarem contra-indicações.

Para aumentar a cobertura de tratamento de maneira mais efetiva para o controle da hepatite C, as seguintes ações de saúde devem ser consideradas: determinar a população que se beneficiaria com o rastreamento do VHC e realizá-lo, implementar a disseminação dos pólos de aplicação, disponibilizar exames de cinética viral e colocar em prática as demais diretrizes de tratamento da hepatite C crônica preconizadas pelo Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

1. ALVES AV, AZEVEDO APC, PERIN C, RAMOS GZ, BRANDÃO ABM, MATTOS AA, et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon- α e ribavirina: a experiência da secretaria de saúde do Rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol* 2003;40(4):227-232.
2. STRADER DB, WRIGHT T, THOMAS DL, SEEFF LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
3. SEEFF LB, HOOFNAGLE JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *HEPATOLOGY* 2002;36(suppl 1):S1–S2.
4. STRADER DB, SEEFF LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:324–328.
5. FRIED MW, SCHIFFMAN ML, REDDY KR, COLEMAN S, MARINOS G, GONÇALES FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
6. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepatol* 1999;6:35-47.
7. HEPATITIS C – global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75(3):18-19.
8. PORTARIA no 34. Dispõe sobre protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C. *Diário Oficial da União* 2007; out.1.
9. GRUPO DE ESTUDO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 1999;18:S3-S8.
10. ALMEIDA PRL, MATTOS AA, ULBRIH-KUTCZYNSKI J, CERSKI CT, GEYER G. Prevalência e impacto histopatológico da infecção pelo vírus C em doadores de sangue. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 1998;17:121-8.
11. KIM WR. The Burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36:S30-S34.
12. PEIXOTO MF, MATTOS AA, REMIÃO JOR, ALEXANDRE COP, LEMOS SK, AZEVEDO AMP. Vertical transmission of hepatitis C vírus in a hospital in southern Brazil. *Arq Gastroenterol* 2004;2:84-87.
13. WRIGHT TL. TREATMENT of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36(5):S185-S194.
14. BUTI M, MIGUEL RS, BROSA M, CABASE´s JM, MEDINA M, CASADO MA, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2005;42: 639–645.
15. CHIARAMONTE M, STROFFOLINI T, CAPORASO N, COPPOLA R, CRAXI A, GAETA GB, et al. Hepatitis-C virus infection in Italy: a multicentric sero-epidemiological study (a report from the HCV study group of the **Italian** Association for the Study of the Liver). *Ital J Gastroenterol* 1991;23(9):555-8.
16. STRAZZA L, MASSAD E, AZEVEDO RS, CARVALHO HB. Estudo de comportamento associado à infecção pelo HIV e HCV em detentas de um presídio de São Paulo, Brasil.
17. CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic liver diseases. *MMWR.* 1998;47:1-39.

18. GOMES M, GIGANTE LP, GOMES J, BOSCHETTI J, CARVALHO G. Prevalência da soropositividade do anti-HCV em pacientes dialisados. *Rev Saúde Pública* 2006;40(5):931-4.
19. MEDEIROS MTG, LIMA JMC, LIMA JWO, CAMPOS HH, MEDEIROS MMC, COELHO FILHO JM. Prevalência e fatores associados à hepatite C em pacientes de hemodiálise. *Ver Saúde Pública* 2004;38(2):187-93.
20. PAROLIN MB, RÉA R, VARGAS RM, ALMEIDA ACR, BALDANZI GR, LOPES RW. Prevalência de infecção pelo Vírus da hepatite C em paciente com diabetes melito tipo 2. *Arq Gastroenterol* 2006;43(2):77-80.
21. GALPERIM B, CHEINQUER H, STEIN A, FONSECA A, LUNGE V, IKUTA N. Prevalence of hepatitis c vírus in alcoholic patients: role of parenteral risk factors. *Arq Gastroenterol* 2006;43(2):81-84.
22. DIBISCEGLIE AMD. Natural history of hepatitis C: Its impact on clinical management. *Hepatology* 2000;31:1014-18.
23. DEUFFIC S, BUFFAT L, POYNARD T, VALLERON AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999;29:1596-1601.
24. SPIEGEL BMR, YOUNOSSI ZM, HAYS RD, REVICKI D, ROBBINS S, KANWAL F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005; 41: 790-800.
25. WARE JR JE, BAYLISS MS, MANNOCHIA M, DAVIS GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: Impact of disease and treatment response. *Hepatology* 1999;30:550-555.
26. KRAMER L. Subclinical impairment of brain function in chronic HCV infection. *J Hepatol* 2002;37:349-54.
27. DAVIS GL, WONG JB, MCHUTCHISON JG, MANNS MP, HARVEY J, ALBRECHT J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(3):645-652.
28. PORTARIA no 863. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Hepatite viral crônica C. *Diário Oficial da União* 2002;nov.
29. MANNS MP, MCHUTCHISON JG, GORDON SC, RUSTGI VK, SHIFFMAN M, REINDOLLAR R. Peg-Interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet* 2001; 358:958-965.
30. MCHUTCHISON JG, GORDON SC, SCHIFF ER, SCHIFFMAN ML, LEE WM, Rustgivk, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
31. LEE SS, HEATHCOTE EJ, REDDY KR, ZEUZEM S, FRIED MW, WRIGHT TL, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J Hepatol* 2002;37:500–506.
32. ZEUZEM S, HULTCRANTZ S, BOURLIERE M, GOESER T, MARCELLIN P, SANCHEZ-TAPIAS J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993–999.
33. FERENCI P, FRIED MW, SHIFFMAN ML, SMITH CI, MARINOS G, GONÇALES FL, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *J Hepatol* 2005;43:425-433.

34. ZEUZEM S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004;140:370-381.
35. HADZIYANNIS SJ, SETTE Jr H, MORGAN TR, BALAN V, DIAGO M, MARCELLIN P, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-355.
36. 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;130:1636–1642.
37. POYNARD T, RATZIU V, MCHUTCHISON J, MANNS M, GOODMAN Z, ZEUZEM S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(1):75-85.
38. LAM NP, NEUMANN AU, GRETCH DR, WILEY TE, PERELSON AS, LAYDEN TJ. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 Virus with interferon alfa. *Hepatology* 1997;26(1):226-231.
39. ZEUZEM S, SCHMIDT JM, LEE JH, RUSTER B, ROTH WK. Effect of interferonalpha on the dynamics of hepatitis C virus turnover in vivo. *Hepatology* 1996;23:366-371.
40. DAVIS GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S145-S151.
41. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Políticas de Saúde, Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Análise de custo-efetividade de procedimentos relacionados à hepatite C no SUS. Janeiro de 2003
42. KNOPELL KG, ISHAK KG, BLACK WC, CHEN TS, CRAIG R, KAPLOWITZ N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
43. BEDOSSA P, POYNARD T. An Algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24(2):289-293.
44. ISHAK K, BAPTISTA A, BIANCHI L, CALLEA L, GROOTES JD, GUDAT F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
45. MCHUTCHISON JG, MANNS M, PATEL K, POYNARD T, LINDSAY K, TREPO C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1–infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061–1069.
46. SANGIK O, AFDHAL NH. Antiviral therapy for treatment naive patients with hepatitis C virus. *Gastroenterol Clin N Am* 2004;33:497–511.
47. MANNS MP. Adherence to combination therapy: influence on sustained virologic response and economic impact. *Gastroenterol Clin N Am* 2004;34:S11–S24.
48. BACON BR. Treatment of Patients With Hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002;36(5):S179-S184.
49. MANGIA A, SANTORO R, MINERVA N, RICCI G, CARRETTA V, PERSICO M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609-17.

50. ZEUZEM S, BUTI M, FERENCI P, SPERL J, HORSMANS Y, CIANCIARAJ, 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 pre treatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
51. POYNARD T, RATZIU V, MCHUTCHISON J, MANNS M, GOODMAN Z, ZEUZEM S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(1):75-85.
52. KUMAR D, FARRELL GC, FUNG C, GEORGE J. HEPATITIS C Virus Genotype 3 Is Cytopathic to Hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002;1266-72.
53. CONJEEVARAM HS, FRIED MW, JEFFERS LJ, TERRAULT NA, WILEY-LUCAS TE, Afdhain, et al. Peginterferon and ribavirin treatment in african american and caucasian american patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology* 2006;131:470-477.
54. MUIR AJ, BORNSTEIN JD, KILLENBERG PG. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-hispanic whites. *N Engl J Med* 2004;350:2265-71.
55. DAVIS GL. Tailoring antiviral therapy in hepatitis C. *Hepatology* 2006;43(5):909-911.
56. FERENCI P, SHIFFMAN ML, FRIED MW, SULKOWSKI MS, HAUSSINGER D, ZARSKI JP, et al. Early prediction of response to 40 KDa peginterferon alfa-2a (Pegasys) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C [Abstract]. *Hepatology* 2001;34:351 A.
57. SIEBERT U, SROCZYNSKI G, ROSSOL S, WASEM J, RAVENS-SIEBERER U, KURTH BM, et al. Group Cost effectiveness of peginterferon α -2b plus ribavirin versus interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52:425-432.
58. DAVIS GL, ALBRIGHT JE, COOK SF, ROSENBERG DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003;9:331-338.
59. TATSCH FF, SETTE Jr H, VIANNA D. Pharmacoeconomics applied to chronic hepatitis C. *Brazilian J Infect Diseases* 2006;10(1):51-54.
60. WONG JB, MCQUILLAN GM, MCHUTCHISON JG, POYNARD P. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000;10:1562-69.
61. SHEPARD CW, FINELLI L, ALTER MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet* 2005;5:558-567.
62. LEE SS, HEATHCOTE EJ, REDDY KR, ZEUZEM S, FRIED MW, WRIGHT TL, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J Hepatol* 2002;37:500-506.
63. HICKMAN IJ, JONSSON JR, PRINS JB, ASH S, PURDIE DM, CLOUSTON AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53:413-419.
64. HICKMAN IJ, CLOUSTON AD, MACDONALD GA, PURDIE DM, PRINS JB, Ash S, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94.

65. RUBBIA-BRANDT L, QUADRI R, ABID K, GIOSTRA E, MALE PJ, MENTHA G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000;33:106–115.
66. CASTERA L, HEZODE C, ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, ZAFRANI ES, PAWLOTSKY JM, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003;52:288–292.
67. RUBBIA-BRANDT L, FABRIS P, PAGANIN S, LEANDRO G, MALE P-J, GIOSTRA E, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004;53:406–412.
68. POYNARD T, MCHUTCHINSON, GOODMAN z, LING MH, ALBRECHT J. Is an ‘À la Carte’ combination interferon Ila-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-218.
69. MEMON MI, MEMON MA. HEPATITIS C: an epidemiological review. *J Viral Hepatitis* 2002; 9:84-100.
70. FERENCI P, FRIED MW, SHIFFMAN ML, SMITH CI, MARINOS G, GONÇALES FL, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *J Hepatol* 2005;43:425-433.
71. HEATHCOTE J, MAIN J. Treatment of hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2005; 12:223-235.
72. ACRAS RN, PEDROSO MLA, CAUM LC, PISANI JC, AMARANTE HMBS, CARMES ER. 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* 2004; 41:3-9.
73. FERNANDES FF, PEREIRA GHS, MARTINS DS, VEIGA ZST, FLAUSINO KCG, AHMED EO, et al. Resposta Viroológica Sustentada na Hepatite C: Comparação de Resultados de Clínica Privada e Hospital Público no Rio de Janeiro. *GED* 2007; 26 (supl1): S 1-101.
75. MENDES CGF, MELLO CEB, PINTO PTA, CASTRO EJ, PERNAMBUCO C, CARDOSO ACFN. Eficácia do tratamento de hepatite c com interferon alfa 2ª ou 2b e ribavirina entre pacientes de hospitais públicos da cidade do Rio de Janeiro. *Moderna Hepatologia* 2004; 30:33-38.
76. PARISE ER, OLIVEIRA AC, CONCEIÇÃO RDO, AMARAL AC, LEITE K. Response to treatment with interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3 depends on the degree of hepatic fibrosis. *The Brazilian J Infect Diseases* 2006;10(2):78-81.
77. HEATHCOTE EJ, SHIFFMAN ML, COOKSLEY GE, DUSHEIKO GM, LEE SS, BALART L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1678-80.
78. DI MARCO V, ALMASIO PL, FERRARO D, CALVARUSO V, ALAIMO G, PERALTA S, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: A randomized controlled trial. *Journal of Hepatology* 2007;47: 484–491.
79. LEE WM, DIENSTAG JL, LINDSAY KL, LOK AS, BONKOVSKY HL, SHIFFMAN ML, et al. Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders. *Controlled Clinical Trials* 2004;25:472–492.

80. EVERSON GT, TROTTER J, FORMAN L, KUGELMAS M, HALPRIN A, FEY B, et al. Treatment of Advanced Hepatitis C With a Low Accelerating Dosage Regimen of Antiviral Therapy. *Hepatology* 2005;42:255-262.
81. FORNS X, GARCIA-RETORTILLO M. Prevention and treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2004; 41: 2-10.
82. THOMAS RM, BREMS JJ, HARTAM GG, YONG S, CAVALIERE P, THIEL DHV. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver transplantation* 2003; 9:905-915.
83. CRIPPIN JS, MCCASHLAND T, TERRAULT N, SHEINER P, CHARLTON MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002; 8: 350-355.
84. IACOBELLIS A, SICILIANO M, PERRI F, ANNICCHIARICO BE, LEANDRO G, CARUSO N. PegInterferon alfa-2b in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: acontrolled study. *Journal of Hepatology* 2007;46: 206-212.
85. SHIFFMAN ML. Retreatment of patients with chronic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36 (5) S128-134.

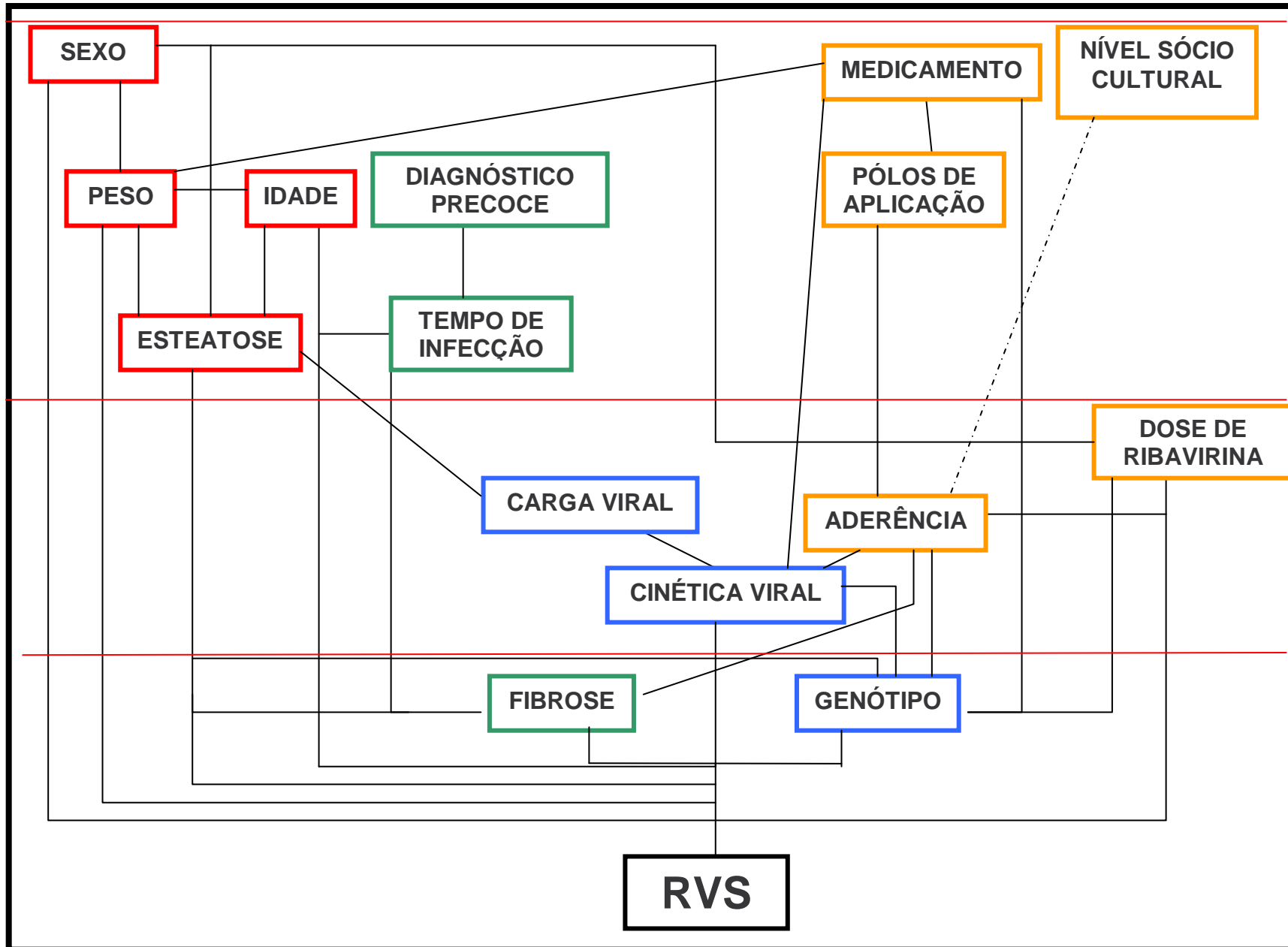


Diagrama dos Fatores Prognósticos do Tratamento da Hepatite C Crônica

* RVS= resposta virológica sustentada