

# ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DA HEPATITE C CRÔNICA

CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS OF CHRONIC HEPATITIS C

ROSÂNGELA TEIXEIRA\*

## RESUMO

A hepatite C crônica é um sério problema de saúde pública em todo o mundo. Fatores virais e do hospedeiro parecem influenciar a probabilidade de cura espontânea. A infecção crônica pode evoluir para a cirrose hepática e suas complicações em 20% dos casos, após 10-20 anos de infecção. Os fatores de risco potencialmente modificáveis são a ingestão de bebidas alcoólicas, o ferro aumentado, a co-infecção com o HBV e o HIV, a obesidade e a esteatose. A progressão para a insuficiência hepática ocorre em cerca de 30% dos cirróticos no período de 10 anos. A incidência anual de carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos varia de 1,4% a 6,9%. O tratamento da hepatite C tem evoluído significativamente nos últimos 12 anos, desde a adoção do interferon como monoterapia até o tratamento atual, que combina interferon peguillado com ribavirina. O objetivo do tratamento é a erradicação sustentada do vírus C e a prevenção da evolução da fibrose para a cirrose e suas complicações. Os fatores associados aos baixos índices de resposta virológica sustentada incluem infecção com o genótipo 1, idade acima de 40 anos, obesidade, fibrose avançada e raça negra. O estágio da fibrose avaliado na biópsia hepática oferece informação prognóstica útil que poderá influenciar a decisão terapêutica. A resposta virológica precoce com 12 semanas de tratamento é fator preditivo de resposta virológica sustentada. A resposta favorável ao tratamento resulta em benefícios clínicos que incluem a redução da inflamação e da fibrose hepática. Estudos recentes sugerem que pequena, porém significativa, proporção de pacientes que não responderam ao tratamento inicial com interferon isolado ou associado à ribavirina poderá se beneficiar do retratamento com os interferons peguillados, associados à ribavirina.

**Palavras-chave:** Hepatite C crônica/complicações; Hepatite C crônica/prevenção & controle; Hepatite C crônica/quimioterapia; Interferons/uso terapêutico; Ribavirina/uso terapêutico.

## INTRODUÇÃO

As hepatites virais representam, na atualidade, o maior problema mundial de saúde pública. Estima-se prevalência global média da hepatite C próxima de 3% (variando entre 0.1% e 5.0% em diferentes países).<sup>1,2</sup> Calcula-se que haja de 150 a 200 milhões de portadores do vírus C (HCV) em todo o mundo<sup>3</sup>, sendo quatro milhões distribuídos nos EUA, cinco milhões na Europa Ocidental e dois a três milhões no Brasil. Em países industrializados, o HCV contribui para 20% dos casos de hepatite aguda, 70% dos casos de hepatite crônica, 40% dos casos de cirrose hepática, 60% dos casos de carcinoma hepatocelular (HCC) e 30% a 50% dos transplantes hepáticos.

Os portadores crônicos do HCV representam quatro vezes a população acometida pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Estima-se que o número anual de mortes

por cirrose e HCC atribuídas ao vírus C poderá superar o do HIV.<sup>2</sup> Portanto, a hepatite C é considerada, na atualidade, a principal causa de morbidade e mortalidade por doenças do fígado em todo o mundo<sup>1-8</sup> e, por essa razão, é um desafio científico mundial.

As duas principais fontes de infecção do HCV são o uso de drogas intravenosas e a administração de produtos derivados do sangue, feita antes de 1992.<sup>2</sup> O risco de transmissão por transfusões sanguíneas reduziu-se drasticamente a partir de 1992 com a introdução dos testes sorológicos em bancos de sangue. A transmissão sexual do vírus C, diferente do vírus da hepatite B (HBV) e do HIV, é incomum.<sup>1-8</sup> A prevalência da infecção pelo HCV mantém-se baixa entre os parceiros homossexuais estáveis e entre os indivíduos heterossexuais, porém se eleva na população com múltiplos parceiros.<sup>1-3</sup>

A despeito da queda significativa de novas infecções nos últimos anos, atribuída ao maior conhecimento dos potenciais fatores de risco, às mudanças nos hábitos dos usuários de drogas injetáveis e ao menor risco de transmissão por hemotransfusões, os modelos matemáticos predizem que o número de casos de cirrose descompensada e de HCC associado ao vírus C irá duplicar nos próximos 20 anos em razão do envelhecimento da população infectada, aumentando assim o tempo de infecção e favorecendo o aparecimento de complicações.<sup>9</sup>

## HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE C

A evolução da infecção pelo HCV é sujeita a considerável variabilidade. O curso natural da hepatite C crônica é lento e progressivo. A hepatite C aguda é assintomática e silenciosa na maioria dos casos. Os índices relatados de eliminação espontânea do HCV variam de 14% até 46%.<sup>11-16</sup> A maioria dos pacientes com evidência bioquímica de hepatite crônica evolui com atividade necroinflamatória leve ou moderada e fibrose hepática mínima, de prognóstico incerto e pouco conhecido. Entretanto, 20% dos pacientes com hepatite crônica desenvolvem cirrose e suas complicações, cerca de 10 a 20 anos após a infecção.

\*Prof. Adjunta do Departamento de Clínica Médica  
Coordenadora do Ambulatório de Hepatites Virais do Grupo de Fígado, Vias Biliares, Pâncreas e Baço do Instituto Alfa de Gastroenterologia - Hospital das Clínicas da UFMG  
Endereço para correspondência:  
Faculdade de Medicina da UFMG, Departamento de Clínica Médica  
Avenida Alfredo Balena, 190 - 4 andar. CEP: 30.130-100. Belo Horizonte - MG  
Email: teixeira@medicina.ufmg.br  
Apoio: FAPEMIG, CNPq

Data de submissão: 07/01/04  
Data de aprovação: 20/10/04

Fatores virais e do hospedeiro têm sido identificados como possíveis responsáveis pelo clareamento ou a persistência da infecção. Em geral, mulheres e indivíduos jovens apresentam evolução mais favorável e maiores chances de eliminar espontaneamente o vírus. Certos tipos de HLA também têm sido relatados como associados ao processo de cura espontânea, o que é consistente com o papel da imunidade mediada por células no processo de cura. O papel da imunossupressão não está bem definido, a despeito de se verificar maior índice de cronicidade da hepatite C em situações de imunossupressão, como a induzida por drogas ou na co-infecção pelo HIV.

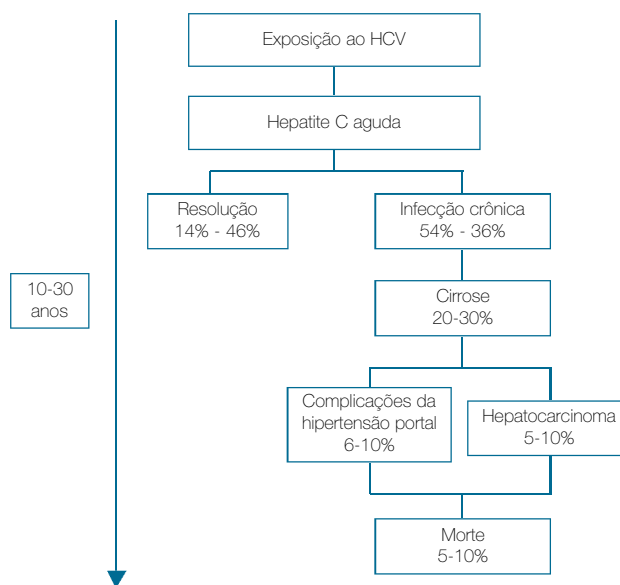
A evolução da doença crônica e as conseqüentes manifestações clínicas resultam da progressão silenciosa da fibrose hepática. Ambos, fatores virais e do hospedeiro, estão implicados nessa progressão (Tabela 1). É possível que a transfusão sanguínea contribua para o aporte de maior carga viral para o fígado no momento da infecção, e esta tem sido uma provável explicação para maiores índices de cronicidade em pacientes que adquiriram a infecção através de hemotransfusões, quando comparados aos usuários de drogas injetáveis.<sup>17</sup> Contudo, diversos fatores do hospedeiro, como idade à época da infecção, sexo masculino e uso concomitante de álcool, têm sido considerados como os principais fatores associados à evolução desfavorável da doença crônica.<sup>18</sup> Fatores adicionais incluem a esteatose hepática<sup>19</sup>, a sobrecarga hepática de ferro<sup>20</sup> e a co-infecção com o HIV.<sup>21</sup>

**TABELA 1** - Fatores que podem influenciar na evolução da hepatite C crônica

Hospedeiro	Idade à infecção	muito consistente
	Raça	muito provável
	HLA-DR	
Vírus C	Genótipo	necessitam confirmação
	Carga viral	controversos
Co-fatores	Álcool	muito consistente
	HBV	consistente
	HIV	consistente
	HGV	não-comprovado
	Ferro	comprovado

A infecção crônica tem um curso assintomático ou evolui com sintomas inespecíficos na maioria dos casos. Contudo, uma vez estabelecida a cirrose, os pacientes estão sujeitos ao aparecimento das complicações da insuficiência hepática e da hipertensão portal, incluindo a ascite, o sangramento por varizes de esôfago e as conseqüências da disfunção da síntese hepática. A progressão para a insuficiência hepática ocorre em aproximadamente, 30% dos pacientes num período de 10 anos.<sup>22</sup> Não obstante, o HCC é a complicação devastadora da cirrose pelo vírus C, com uma incidência anual variável de 1,4% a 6,9% entre os pacientes cirróticos.<sup>23</sup> Tem-se sugerido

que o desenvolvimento do HCC está associado à transformação displásica nodular do fígado e que o alcoolismo<sup>24</sup>, a sobrecarga de ferro<sup>25</sup> e a co-infecção com o vírus B<sup>26</sup> contribuem para o seu aparecimento.



**Figura 1** - Linha de tempo da miocardite viral experimental em ratos

## TRATAMENTO DA HEPATITE C: ESTADO ATUAL E PERSPECTIVAS

O tratamento da hepatite C visa eliminar o HCV com o objetivo de interromper o processo inflamatório e fibrótico do fígado e prevenir o desenvolvimento de cirrose e HCC.<sup>7,9,10</sup>

A última década tem testemunhado os avanços no tratamento da hepatite C crônica, apesar de a eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis ser ainda muito modesta. Contudo, os estudos têm comprovado os inequívocos benefícios do tratamento atual em curto e médio prazos.<sup>8,9, 27-32</sup>

Dois agentes, o interferon alfa, ou interferon peguilado alfa, e a ribavirina têm sido empregados no tratamento da hepatite C crônica.<sup>9,30-33</sup> O interferon alfa tem atividade antiviral e potente ação imunomoduladora. A conjugação da molécula de polietileno glicol ao interferon alfa através de uma ligação covalente (peguilação) produziu um interferon modificado, com meia-vida e duração de ação mais prolongada do que o interferon convencional.<sup>34-35</sup> A molécula peguilada é um polímero não-tóxico, metabolizada prima-

riamente pelo fígado, e sua excreção não é afetada na insuficiência renal.<sup>36</sup> Essa modificação na farmacodinâmica permitiu otimizar tanto a absorção quanto a distribuição da droga, o que resultou em concentração sérica mais constante de interferon, permitindo a administração semanal.

A ribavirina é um análogo nucleosídeo que inibe vírus RNA e DNA. Os mecanismos antivirais dessa droga incluem a depleção intracelular do trifosfato de guanosina, através da inibição direta da monofosfato de iosina desidrogenase, da interrupção da síntese do RNA mensageiro viral e da inibição direta da RNA polimerase viral.

Historicamente, a monoterapia com interferon por seis meses resultava em baixos índices de resposta virológica, cerca de 10% a 12%<sup>37</sup>, seis meses após o término do tratamento, o que caracteriza a chamada resposta virológica sustentada (RVS). A expansão do tratamento para 12 meses aumentou esses índices para 20%<sup>38</sup>. Em 1998, dois ensaios clínicos comprovaram o maior benefício do tratamento combinado de interferon alfa mais ribavirina por 48 semanas em portadores de genótipo 1, e 24 semanas em portadores de genótipos 2 ou 3, quando comparado à monoterapia com o interferon alfa.<sup>37-38</sup>

A partir de 2001, os resultados de dois ensaios clínicos de fase III<sup>39-40</sup> demonstraram que o tratamento combinado de interferon peguilado e ribavirina é mais eficaz do que o tratamento com cominterferon alfa convencional e ribavirina ou com o interferon peguilado isoladamente. Contudo, os índices globais de RVS com ambas as formas de interferon peguilado (alfa-2a e alfa-2b) foram semelhantes (Tabela 2). Os fatores preditivos de melhor resposta terapêutica foram a infecção pelo genótipo não-1, a baixa carga viral, o estágio da fibrose e a ausência de obesidade. Os índices de RVS não foram diferentes nos pacientes infectados com os genótipos 2 ou 3 com os esquemas de interferon alfa mais ribavirina ou interferon peguilado mais ribavirina, sugerindo que os pacientes portadores desses genótipos podem ser tratados com o interferon convencional e ribavirina.

Portanto, com base nesses estudos, os consensos estabeleceram que os portadores de genótipos 2 ou 3 devem ser tratados com interferon alfa mais ribavirina por 24 semanas, enquanto pacientes portadores de genótipo 1 requerem 48

semanas de tratamento com interferon peguilado mais ribavirina. Outro estudo<sup>41</sup> demonstrou que altas doses de ribavirina – 1.000mg/dia a 1.200mg/dia – são superiores a 800mg/dia para o tratamento dos portadores de genótipo 1.

Esses estudos demonstraram claramente que a determinação do genótipo é crítica para as decisões a respeito da duração do tratamento e da dose da ribavirina. Mais recentemente, outro importante ensaio clínico introduziu o conceito de resposta virológica precoce (RVP) como preditor de RVS para os pacientes portadores de genótipo 1. Conceitualmente, a RVP é definida como a negatificação do HCV RNA ou a queda maior ou igual a duas unidades logarítmicas na carga viral do HCV RNA na 12ª semana de tratamento.<sup>40</sup> Em ensaios terapêuticos recentes com interferon peguilado alfa-2a ou alfa-2b mais ribavirina, a ausência de RVP é altamente preditiva de ausência de RVS (valores preditivos negativos de 97% e 100%). Contudo, o valor preditivo positivo, ou a possibilidade de alcançar a RVS após a RVP, não foi demonstrado com muita evidência nesses estudos.<sup>41,42</sup>

Conceitualmente, pacientes recidivantes são aqueles que alcançam a RVP e a negatificação da reação em cadeia da polimerase (PCR) ao término do tratamento, mas não apresentam RVS no sexto mês após o tratamento. Não-respondedores são os pacientes que não apresentam, ao final do tratamento, negatificação da PCR nem RVS. Alguns pacientes não-respondedores apresentam redução substancial na carga viral (1 log ou mais) durante o tratamento e podem ser categorizados como respondedores parciais.

As recomendações atuais priorizam o tratamento dos pacientes com risco aumentado de desenvolver cirrose, ou seja, os pacientes que apresentam, na biópsia hepática, fibrose portal ou em ponte, ou, pelo menos, inflamação moderada e necrose.<sup>43</sup> Embora o tratamento possa ser indicado para os pacientes com elevações de alanina aminotransferase (ALT) e alterações inflamatórias mínimas ou leves na biópsia hepática, os estudos demonstram que o risco de progressão da doença neste grupo é baixo e, portanto, pode-se optar pelo seguimento clínico com exames bioquímicos e biópsia hepática a cada 3-5 anos. Não se recomenda, na atualidade, o tratamento para os pacien-

**Tabela 2** - Percentual de resposta virológica sustentada com a combinação de interferon alfa ou interferon peguilado mais ribavirina (RBV) no tratamento da hepatite C crônica – estudos de fase III

Interferon	RBV	Resposta global	Genótipo 1	Genótipo não-1	Genótipo não-1 e alta carga viral	Fibrose avançada F3-F4
Manns, 2001						
• PEGINF $\alpha$ 2b 1,5 mg/kg/sem.	800mg/dia	54	42	75	30	44
• INF $\alpha$ 2b 3MU/TWI	1000-1200 mg/dia	47	33	73	29	41
Fried, 2002						
• PEGINF $\alpha$ 2a 180 mg/kg/sem.	1000-1200 mg/dia	56	46	76	42	43
• INF $\alpha$ 2a 6/3 MU/TWI	1000-1200 mg/dia	45	37	61	33	33

tes com níveis persistentemente normais de ALT e sem alterações na biópsia hepática.

A cirrose hepática descompensada contra-indica o tratamento em razão dos baixos índices de resposta terapêutica e dos riscos de complicações infecciosas e agravamento da condição clínica. Usuários de drogas, alcoolistas, pacientes acima de 70 anos, com co-morbidades clínicas ou condições neuropsiquiátricas são, a princípio, inelegíveis para o tratamento.

A diminuição de leucócitos e de plaquetas ocorre precocemente e, portanto, é prudente que o hemograma seja realizado nas primeiras semanas do início do tratamento e, a seguir, mensalmente. A ribavirina causa anemia hemolítica dose-dependente em quase 100% dos pacientes, de intensidade variável, com queda de 2g% a 3g% nos níveis de hemoglobina basal.

As doses terapêuticas recomendadas<sup>43-44</sup> e os medicamentos atualmente comercializados no Brasil<sup>44</sup> são os seguintes:

- portadores de genótipos 2 ou 3: interferon alfa - três milhões de unidades internacionais (UI), por via subcutânea, três vezes por semana, associado à ribavirina, via oral, na dose de 1000mg/dia (peso abaixo de 75kg) ou 1250mg/dia (peso igual ou acima de 75kg), por 24 semanas.
- portadores de genótipo 1: interferon peguilado alfa-2a na dose única semanal de 180 microgramas, por via subcutânea, ou interferon peguilado alfa-2b, na dose única semanal de 1,5microgramas/kg de peso, associado à ribavirina na dose variável entre 1.000 a 1.250mg/dia, por 48 semanas.

O tratamento deverá ser interrompido na presença de efeitos adversos sérios, nos casos de intolerância ao tratamento, nas citopenias graves e caso não haja RVP na 12a semana de tratamento para os pacientes com genótipo 1.

### RETRATAMENTO DOS PACIENTES NÃO-RESPONDADORES OU RECIDIVANTES AO TRATAMENTO PRIMÁRIO

O crescente contingente de pacientes não-respondedores e recidivantes ao tratamento primário com interferon ou interferon mais ribavirina, particularmente os portadores de fibrose avançada ou cirrose compensada, constitui, neste momento, uma séria preocupação mundial. De acordo com o consenso internacional do *National Institute of Health*<sup>43</sup>, os pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose apresentam maior risco de complicações precoces e devem ser priorizados para o retratamento, especialmente se o tratamento primário foi realizado com interferon convencional em monoterapia.

Os seguintes fatores também devem ser considerados na decisão do tratamento<sup>43</sup>: a) o tipo de resposta prévia ao tratamento primário; b) a diferença entre a potência dos novos tratamentos disponíveis; c) a gravi-

dade da doença hepática; d) o genótipo viral e outros fatores preditivos de resposta terapêutica; e) a tolerância e a aderência ao tratamento prévio.

Vários estudos demonstraram que não há benefícios quando no retratamento se utiliza o mesmo esquema do tratamento primário e, portanto, este não tem sido recomendado na prática. Mais recentemente, novas tentativas de retratamento estão sendo investigadas com os interferons peguilados associados à ribavirina. Não obstante, a despeito da maior eficácia desses novos interferons, os índices de RVS variam entre 8% e 15% em não-respondedores e pacientes do genótipo 1.<sup>45-49</sup> Contudo, índices de RVS entre 20% e 60% têm sido alcançados com o retratamento dos pacientes recidivantes ao tratamento primário.<sup>50-53</sup>

Recentemente, um estudo multicêntrico brasileiro<sup>54,55</sup> demonstrou que os índices de RVS com o interferon peguilado alfa-2a (180microgramas/semana), associado à ribavirina (800mg/dia), são superiores aos relatados na literatura mundial. Nesse estudo prospectivo, que incluiu 137 pacientes, 70% deles portadores de genótipo 1, 83% masculinos e 33% cirróticos, os índices de RVS foram 26% para os não-respondedores e 51% para os recidivantes.

Esses resultados muito satisfatórios foram atribuídos às diferenças nas características dos interferons convencionais comumente fornecidos na rede pública pelas Secretarias Estaduais de Saúde, atribuindo-se a não-resposta ao tratamento primário à duvidosa eficácia do interferon similar distribuído no Brasil.

Neste momento, dois estudos multicêntricos internacionais estão em andamento (EPIC e HALT C), com o objetivo de investigar se o uso prolongado do interferon peguilado em doses reduzidas (três anos para pacientes com fibrose hepática F2 e F3 e cinco anos para cirróticos) é capaz de prevenir a evolução da fibrose hepática, a descompensação da cirrose ou o HCC. No Brasil, estudo multicêntrico em andamento (RETRAT) visa avaliar a eficácia da combinação de interferon peguilado alfa-2a, ribavirina e amantadina em pacientes não-respondedores ou recidivantes ao tratamento prévio com qualquer esquema de interferon convencional.

Os resultados desses estudos multicêntricos nos próximos cinco anos deverão contribuir para o maior conhecimento a respeito de alternativas mais eficazes e das vantagens do retratamento dos pacientes não-respondedores ou recidivantes.

### INTERFERON – BENEFÍCIOS ALÉM DA AÇÃO ANTIVIRAL?

Os estudos recentes que projetam, através de modelos matemáticos, as futuras complicações da hepatite crônica pelo vírus C não são otimistas. Um substancial contingente de pacientes atualmente assintomáticos, infectados pelo HCV, deverá evoluir para a cirrose hepática e o HCC nos próximos anos, e estima-se um aumento de 180% no

número de mortes associadas a estas complicações.<sup>8,56</sup> Além disso, tem-se observado um aumento significativo na prevalência do HCC atribuído à cirrose pelo vírus C nos países ocidentais.<sup>56</sup>

Há um crescente conjunto de evidências científicas que demonstram, em estudos humanos e experimentais, a interrupção da progressão da fibrose hepática nos pacientes que permanecem negativos<sup>57</sup>, em virtude da propriedade antifibrótica do interferon convencional<sup>58-61</sup> ou do interferon peguado.<sup>62</sup> Contudo, há evidências científicas que sustentam a melhora histológica e a interrupção da progressão da fibrose mesmo nos pacientes sem RVS.<sup>58, 61, 63</sup>

Esses estudos são muito importantes, pois introduzem o conceito de reversibilidade da fibrose e da cirrose hepática. De fato, os esforços mundiais têm-se concentrado na busca de recursos que visam reverter a fibrose hepática, através da erradicação do agente causal, ou impedir a sua progressão, quando não for possível eliminar totalmente o vírus.

Há crescentes evidências que sugerem também a ação antitumoral do interferon contra o desenvolvimento do HCC em pacientes cirróticos. O interferon tem sido empregado também como tratamento coadjuvante após a ressecção cirúrgica<sup>64</sup> ou a ablação etanólica<sup>65</sup> do HCC.

O potencial anticarcinogênico do interferon poderá beneficiar especialmente os pacientes cirróticos não-respondedores, uma vez que há evidências científicas que comprovam a diminuição da incidência de HCC mesmo nos pacientes com resposta virológica ou bioquímica incompleta ou transitória.<sup>57, 59, 61, 66</sup> Por essas razões, há crescente interesse no emprego do interferon como quimioprofilaxia ou prevenção secundária contra o HCC em pacientes cirróticos pelo vírus C.<sup>66, 69, 70</sup>

Com base nessas evidências, pode-se inferir que as propriedades antiviral, antifibrótica e antitumoral dos interferons poderão contribuir para significativa redução nos índices de morbidade e mortalidade atribuídos à hepatite crônica pelo vírus C e suas complicações. Contudo, mais estudos e seguimentos de pacientes por períodos mais longos são necessários para confirmar todos esses benefícios.

## ABSTRACT

Chronic hepatitis C is a serious public health problem in the world. Both viral and host factors appear to influence the likelihood of viral clearance. Once chronic infection is established, there appears to be an overall risk of cirrhosis as high as 20% over the first 10-20 years. Potentially modifiable risk factors include alcohol ingestion, iron loading, co-infection with HBV and HIV, obesity and steatosis. Progression to liver failure occurs in approximately 30% of patients with cirrhosis during a 10-year period. The annual incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients is between 1.4% and 6.9%. The treatment of hepatitis C has evol-

ved significantly over the last 12 years from the use of standard interferon monotherapy to the current standard of care with pegylated interferon combined with ribavirin. The goal of treatment is sustained eradication of HCV virus to prevent fibrosis progression to cirrhosis and its complications. Factors that are associated with lower rates of sustained virological response include infection with genotype 1, age over 40 years, obesity, advanced fibrosis and black race. Staging fibrosis by liver biopsy provides useful prognostic information that may influence the decision of treatment. Early virological response assessed after 12 weeks of therapy is predictive factor of sustained virological response. Response to therapy is associated with clinical benefits, including reduction in hepatic inflammation and fibrosis. Several studies involving retreatment have established that a small but significant proportion of patients previous non responders to interferon isolated or associated with ribavirin might have benefits with retreatment with newer peginterferons associated with ribavirin.

**Key words:** Hepatitis C, Chronic/complications; Hepatitis C, Chronic/prevention & control; Hepatitis C, Chronic/drug therapy; Interferons/therapeutic use; Ribavirin/therapeutic use.

## REFERÊNCIAS

1. Alter M, Kruszon-Moarn D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *New England Journal of Medicine* 1999;341:556-62.
2. World Health Organization. Global Surveillance and control of hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 1999, 6:35-47.
3. Lauer GM, Walker BD. Medical Progress: Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 41-52.
4. Bizollon T, Ducerf C, Trepo C. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Gut* 1999;44:575-8.
5. El-Ahmady O, Halim A, Mansour O, Salman T. Incidence of hepatitis C virus in Egyptians. *Journal of Hepatology* 1994; 21:687.
6. Perfil epidemiológico da infecção pelo HCV no Brasil. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 1999;18 supl.1: S3-S8.
7. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998;282:103-7.
8. Cheney CP, Chopra S, Graham C. Hepatitis C. *Infectious Diseases Clinics of North America* 2000;14:633-67.
9. Davis GL, Albright JE, Cook SE, Rosenberg D. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transplantation* 2003;9:331-8.
10. Berstein D. Diagnosis and management of hepatitis C. *Gastroenterology Clinical Management Modules*. [Citado em: out.2004] <http://gastroenterology.medscape.com>

11. Alter HJ, Conry-Cantilena C, Melpolder J, et al. Hepatitis C in asymptomatic blood donors. *Hepatology* 1997; 26(suppl 1): 29S-33S.
12. Thomas DL, Asemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C infection: host, viral and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-6.
13. Sheef KB, Hollinger FB, Alter HJ, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B and type C hepatitis: a National Heart, Lung and Blood Institute Collaborative Study Team. *Hepatology* 2001;33:450-6.
14. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *New England Journal of Medicine* 1992;327:1899-905.
15. Locasciulli A, Testa M, Postisso P, et al. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured in childhood leukemia. *Blood* 1997;90:4628-33.
16. Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A, Bowden S, Brown T, Crofts N. Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. *Hepatology* 2000;32:582-7.
17. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, et al. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6.664 patients. *Hepatology* 1997;26:485-90.
18. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, META-VIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
19. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotypes and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-64.
20. Smith BC, Grove J, Guzail MA, et al. Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1695-9.
21. Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2003;36(suppl.1):S201-9.
22. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463-72.
23. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:34S-8S.
24. Tagger A, Donato F, Ribero ML, et al. Case-control study on hepatitis C virus as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. *Internal Journal of Cancer* 1999;81:695-9.
25. Turlin B, Juguet F, Moirand R, et al. Increased liver iron stores in patients with hepatocellular carcinoma developed on a noncirrhotic liver. *Hepatology* 1995;22:446-50.
26. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J. The relative roles of hepatitis B and C virus in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology* 1997;112:184-7.
27. Murakami C, Hino K, Korenaga M, et al. Factors prediction progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with transfusion-associated hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:148-52.
28. Noda K, Yoshihara H, Suzuki K, et al. Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma – its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. *Alcoh Clin Exp Res* 1996;20:95A-100A.
29. Gramenzi A, Andreoni P, Fiorino S, et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut* 2001;48:843-8.
30. Poynard T, McHutchison J, Davies GL, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131-7.
31. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *Journal of Hepatology* 1999;30:956-61.
32. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an “A la carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-8.
33. MS, Portaria n.863, Publicada no Diário Oficial em 12 de novembro de 2002.
34. Reddy KR. Controlled-release, pegylation, liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Ann Pharmacother* 2000;34:915-23.
35. Algranati NE. A branched methoxy 40 Kda polyethylene glycol (PEG) moiety optimizes the pharmacokinetics (PK) of peginterferon alpha 2b (PEG-IFN) and may explain its enhanced efficacy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30 (suppl.):190A.
36. Martin P. Pegylated (40Kda) interferon alfa-2b is unaffected by renal impairment. *Hepatology* 2000; 32(4):223A.
37. Mc Hutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1458-92.
38. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised controlled trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998;352:1426-32.
39. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C – a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
40. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
41. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, et al. Peginterferon alfa-2a (40Kd) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and ribavirin dose. *J Hepatol* 2002;36(suppl.1):3.
42. Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, Manns MP, Harvey J, Albrcht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.

43. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002—June 10-12, *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
44. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais. MS, SAS – Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais; 2002.
45. Shiffman ML, Retreatment of HCV non-responders with peginterferon and ribavirin: results from the lead – in phase of the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C trial). *Hepatology* 2002;36:295A.
46. Jacobson IM, Ahmed F, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in prior non-responders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: final results. DDW 2003, abstract 504.
47. Gaglio JP, Brown, M, et al. Treatment with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin produces significant sustained virologic responses in HCV infected patients who failed prior therapy. DDW 2003, abstract 1210.
48. Teuber G, Kallinowski B, et al. Retreatment with pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C non-responding to a previous antiviral treatment with standard interferons combined with ribavirin. DDW 2003, abstract 1216.
49. Lawitz EJ, Bala NS, et al. Pegylated interferon alpha-2b and ribavirin for hepatitis C patients who were non-responders to previous therapy. DDW 2003, abstract 1293.
50. Herrine SK, Brown R, Bernstein DE, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a combination therapy in patients who relapsed on rebetron therapy. *Hepatology* 2002;36:358A.
51. Jacobson I, Russo MW, Brown RS, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in prior non-responders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers. *Hepatology* 2002;36:358A.
52. Portal I, Botta-Frodçim D, Rotily M, et al. Treatment with pegylated interferon alpha-2b in relapsers to standard interferon + ribavirin in chronic hepatitis C: efficacy and safety results from a randomized multicentric French study. *Hepatology* 2003;38(suppl 1):311A.
53. Shiffman ML, Bisceglie AMD, Lindsay KL, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23.
54. Parisi E, Meirelles A, Martinelli A, et al. Avaliação prospectiva da resposta virológica à terapêutica com interferon peguilado alfa 2a e ribavirina em portadores de hepatite crônica C recidivantes e não respondedores ao tratamento com interferon alfa e ribavirina. *Gastroenterol Endosc Dig* 2003;22(supl. 3):S12.
55. Parisi, E, Meirelles A, Lacet C, et al. Prospective evaluation of peginterferon alpha-2a (40KD)/ribavirin in CHC, IFN/ribavirin nonresponders/relapsers. *J Hepatol* 2003;38 (suppl.2):161.
56. Yao F, Terrault N. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:473-83.
57. McHutchison JG, Davis, GL, Esteban R, Poynard T, et al. Durability of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C after treatment with Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin. *Hepatology* 2001;34:244A.
58. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban R, Goodman Z, Bedosa P, et al. Impact of interferon and ribavirin on the liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131-7.
59. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, et al. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2002;122:1303-13.
60. Arif A, Levine RA, Sanderson SO, Bank L, et al. Regression of fibrosis in chronic hepatitis C after therapy with interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2003;48:1425-30.
61. Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:S185-94.
62. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, et al. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-13.
63. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:748-55.
64. Hoshida Y, Shiratori Y, Omata M. Cost-effectiveness of adjuvant interferon therapy alter surgical resection of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Liver* 2002;22:479-85.
65. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003;138:299-306.
66. Hino K, Kitase A, Satoh Y, Fujiwara D, et al. Interferon retreatment reduces or delays the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2002;9:370-6.
67. Mallat DB, El-Serag HB. Interferon: benefit beyond hepatitis therapy. *The American Journal of Gastroenterology* 2001;96:3435-6.
68. Okita K, Sakaida I, Hino K. Current strategies for chemoprevention of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002; 62:24-8.
69. Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T, et al. Interferon inhibits