

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

Alexandro Vaesken ALVES¹, Andrea Prates da Cunha de AZEVEDO¹, Chistiano PERIN¹, Gabriel Zatti RAMOS¹, Ajacio Bandeira de Mello BRANDÃO¹, Angelo Alves de MATTOS¹ e Paulo Roberto Leiria de ALMEIDA²

RESUMO – *Racional* – A infecção crônica pelo vírus da hepatite C é importante problema de saúde pública. *Objetivos* – Analisar os resultados do tratamento combinado interferon- α /ribavirina e identificar fatores preditivos de resposta em pacientes adultos com hepatite crônica C de um programa público de fornecimento de medicamentos. *Pacientes e Métodos* – Estudo retrospectivo de registros consecutivos de 400 pacientes com hepatite crônica C tratados com interferon/ribavirina em programa estabelecido pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, no período de 1999 a 2000. *Resultados* – A distribuição entre homens e mulheres foi similar, e a média de idade foi de $46,5 \pm 10,3$ anos. Observou-se resposta ao final do tratamento e resposta sustentada em 49% e 32% dos pacientes, respectivamente. Resposta sustentada foi significativamente maior nas mulheres e em pacientes infectados com genótipos não-1, não se tendo observado diferença quando avaliada a idade e o grau de atividade e estágio histológico. *Conclusão* – Em pacientes adultos com hepatite crônica C, a resposta ao tratamento combinado interferon- α /ribavirina foi observada em um terço deles. Taxas maiores de resposta foram observadas em mulheres e em pacientes infectados com genótipos não-1.

DESCRITORES – Hepatite C. Interferon-alfa. Ribavirina.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é um problema mundial de saúde pública. Dados da Organização Mundial da Saúde estimam que 2,5% a 4,9% da população brasileira esteja infectada pelo VHC⁽²²⁾, o que significa 3,9 a 7,6 milhões de pessoas com risco de desenvolver cirrose ou hepatocarcinoma. Apontou-se também que, no Brasil, 20% a 58% dos pacientes com hepatopatia crônica têm anticorpos contra o VHC (anti-VHC)⁽⁸⁾. Assim como em outras partes do mundo, na América Latina, as doenças hepáticas terminais associadas ao VHC constituem-se na principal indicação de transplante hepático em adultos*.

Os fatores de risco fortemente associados à infecção são uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea antes da introdução da pesquisa do anti-VHC em doadores de sangue e, em menor escala, acidentes de punção^(1, 11). A maioria dos pacientes infectados (70% a 80%) evolui para hepatite crônica; destes, 20% – se a contaminação ocorreu após os 40 anos de idade – desenvolverão cirrose em duas décadas⁽²⁰⁾. Em cirróticos, o risco anual de desenvolver hepatocarcinoma varia de 1% a 4%^(1, 4, 10, 11).

Até meados da década de 1990, a única medicação disponível para o tratamento da hepatite crônica C era o interferon- α . Contudo, após 48 semanas de tratamento, resposta virológica, ou seja, negatificação do RNA do VHC

¹Disciplina de Gastroenterologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e ²Assessoria de Medicamentos Especiais da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência: Dr. Alexandro Vaesken Alves – Rua São Mateus, 784 – Jardim do Salso – 91410-030 – Porto Alegre, RS.

* Villamil F (Fundación Favalaro, Buenos Aires, Argentina). Encuesta de Transplante Hepático, 1985-1997. [Apresentada no XV Congresso da Associação Latino-americana para o Estudo do Fígado, Simpósio da Sociedade Brasileira de Hepatologia e I Congresso da Associação Paulista para o Estudo do Fígado, Simpósio da Sociedade Brasileira de Hepatologia e I Congresso da Associação Paulista para o Estudo do Fígado, São Paulo, SP, 1998].

por PCR “polymerase chain reaction” era observada em apenas 5% a 20% dos pacientes^(3,9,12,16,17,21). Esse insucesso, apesar das diversas dosagens, preparações e esquemas terapêuticos utilizando monoterapia com interferon, estimulou a realização de estudos com terapia combinada, sendo a mais avaliada a associação de interferon- α com ribavirina, um análogo nucleosídeo sintético.

Em 1998, foram publicados dois trabalhos de grande impacto, comparando os resultados da terapêutica com uso isolado interferon- α ou associado com ribavirina em pacientes com hepatite crônica C^(13,18). Ambos demonstraram que a taxa de resposta virológica sustentada (ou seja, persistência de negatificação do RNA do VHC 24 semanas após o término do tratamento) foi significativamente maior nos pacientes que usaram a combinação, quando comparados aos tratados apenas com interferon. Por tais razões, a Reunião de Consenso, realizada posteriormente, recomendou que portadores de hepatite crônica C, com alterações persistentes das aminotransferases, sem terapia prévia ou contra-indicações, deveriam ser tratados com a combinação interferon- α e ribavirina⁽⁶⁾.

Este estudo teve como objetivo analisar os resultados do tratamento combinado interferon- α /ribavirina em um grupo de pacientes adultos, com hepatite crônica pelo VHC, que participaram de um programa de fornecimento de medicamentos pelo Estado do Rio Grande do Sul.

PACIENTES E MÉTODOS

A Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, através da Assessoria de Medicamentos Especiais (AME), estabeleceu em 1995, protocolo de fornecimento de interferon- α para tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo VHC. A partir de setembro de 1999, foi incluído também o fornecimento de ribavirina.

Fluxo de atendimento

Todo paciente com hepatite crônica C, atendido em qualquer idade, pública ou privada, estava apto a solicitar o fornecimento de interferon- α e ribavirina ao governo do Estado do Rio Grande do Sul. Para tanto, deveria ser encaminhado à AME por seu médico-assistente (responsável pelo estabelecimento do diagnóstico, avaliação dos riscos/benefícios do tratamento e posterior acompanhamento), com pedido de inclusão no programa e cópias dos exames (ver Protocolo de inclusão). Na ocasião, era aberto processo administrativo. Este, posteriormente, era analisado por médicos-peritos, que se baseavam para a tomada de decisão (atender ou negar o pedido), na documentação apresentada, identificando pacientes que preenchiam os critérios de inclusão/exclusão do protocolo. Analisado o pedido, pacientes e médicos-assistentes eram informados da decisão e, no caso de inclusão no programa, da necessidade de entregarem à AME

os resultados da pesquisa do RNA do VHC a ser realizada no final do tratamento e 6 meses após seu término.

Para cada paciente era aberto um prontuário contendo os dados fornecidos à AME. Para o presente estudo, utilizaram-se esses apontamentos (nem sempre todos os campos estavam preenchidos). Quando necessário, entrou-se em contato telefônico com os pacientes e médicos-assistentes para informações complementares.

Protocolo de inclusão

Em resumo, um paciente, para receber interferon- α e ribavirina para tratamento de hepatite crônica pelo VHC, deveria preencher os critérios de inclusão do protocolo e apresentar os resultados dos exames listados abaixo.

Os critérios de inclusão compreendiam: paciente com 1) infecção pelo VHC (anti-VHC reagente/RNA do VHC positivo), 2) alterações persistentes de aminotransferases e 3) biopsia hepática, realizada até 6 meses antes da inclusão, compatível com hepatite crônica, com atividade moderada a grave e/ou fibrose.

Os exames solicitados pela AME eram: pesquisa do anti-VHC e do RNA do VHC por PCR, genotipagem do VHC, hemograma, plaquetas, creatinina, tempo de protrombina, fosfatase alcalina, alanino aminotransferase, aspartato aminotransferase, hormônio tireoestimulante, tiroxina, anti-HIV, fator antinuclear, antimúsculo liso e biopsia hepática. Esta última, eventualmente, era dispensada, desde que houvesse elementos clínicos para tanto (por exemplo, doenças da coagulação ou evidências clínicas, laboratoriais e de imagem de cirrose com contra-indicação para realizar biopsia hepática).

Eram excluídos do protocolo os pacientes que apresentassem: 1) co-infecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV) (critério posteriormente retirado), 2) insuficiência renal (creatinina > 1,5 mg/dL), 3) doença auto-imune (os critérios clínicos de contra-indicação de tratamento com interferon- α /ribavirina eram discutidos com o médico-assistente, quando necessário) e 4) tratamento prévio com essa associação de drogas.

Esquema de tratamento

A AME disponibilizou os seguintes esquemas terapêuticos:

Pacientes com genótipo 2 e 3: interferon- α , 3 milhões de unidade, 3 vezes por semana, mais ribavirina (1,0 ou 1,25 g/dia, para pacientes com até 75 kg ou mais, respectivamente), por 6 meses.

Pacientes com genótipo 1: a mesma combinação de drogas, por 12 meses, desde que houvesse comprovação da negatividade da pesquisa do RNA do VHC no 6º mês de tratamento. Nos demais, considerados não-respondedores, o fornecimento era suspenso.

Critérios de resposta virológica

Resposta ao final do tratamento: negatificação do RNA do VHC por PCR.

Resposta sustentada: manutenção da negatificação do RNA do VHC 6 meses após o término do tratamento.

Não-responder: persistência do RNA do VHC 6 meses após o início do tratamento independentemente do genótipo.

Recidivante: surgimento do RNA do VHC após o término do tratamento em paciente com resposta completa ao final do tratamento.

Análise estatística

O programa SPSS 10.0 foi utilizado para base de dados e cálculo do Qui-quadrado, sendo aceito $P < 0,05$ como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Características da amostra

Entre maio de 1999 e dezembro de 2000, 665 pacientes tiveram aprovados seus pedidos de inclusão no programa. Entretanto, por se tratar de estudo retrospectivo, nem sempre todos os dados dos prontuários foram recuperados, razão pela qual foram analisadas informações sobre 400 pacientes (60,1%). A média de idade dos pacientes foi de 46,5 anos (DP $\pm 10,3$ anos), tendo a maioria deles (71,7%) mais de 40 anos (Tabela 1). Duzentos e dois casos (50,5%) eram do gênero masculino.

TABELA 1 – Características demográficas, virológicas e histológicas dos pacientes

Variável	n* (%)
Gênero	
Masculino	202 (50,5)
Feminino	198 (49,5)
Idade	
≤ 40 anos	101 (28,5)
> 40 anos	253 (71,7)
Genótipo	
1	149 (41,3)
2	18 (5,0)
3	193 (53,7)
Atividade inflamatória	
Mínima/leve	170 (50,2)
Moderada/grave	168 (49,8)
Fibrose portal	
Sem fibrose/expansão fibrosa	185 (54,7)
Pontes/cirrose	153 (45,3)

*Em alguns prontuários não havia registro de todas as variáveis

Destaca-se, na Tabela 1, que a proporção entre homens e mulheres foi similar e que a maioria estava infectada com o genótipo 3. Observa-se, também, em relação à histologia, que a proporção de pacientes com atividade histológica mínima/leve ou moderada/grave foi igualmente distribuída entre os pacientes, havendo pequena preponderância de casos sem fibrose ou expansão porta.

Taxas de resposta ao final do tratamento e resposta sustentada

A Figura 1 especifica o número de pacientes considerados nos diversos momentos da análise.

Segundo informações dos médicos-assistentes, em 47 casos (11,7%) foi suspenso o tratamento antes do previsto (45 por efeitos adversos e 2 por abandono). Na análise por intenção-de- tratamento (Tabela 2), 196 (49%) de 400 pacientes apresentaram resposta

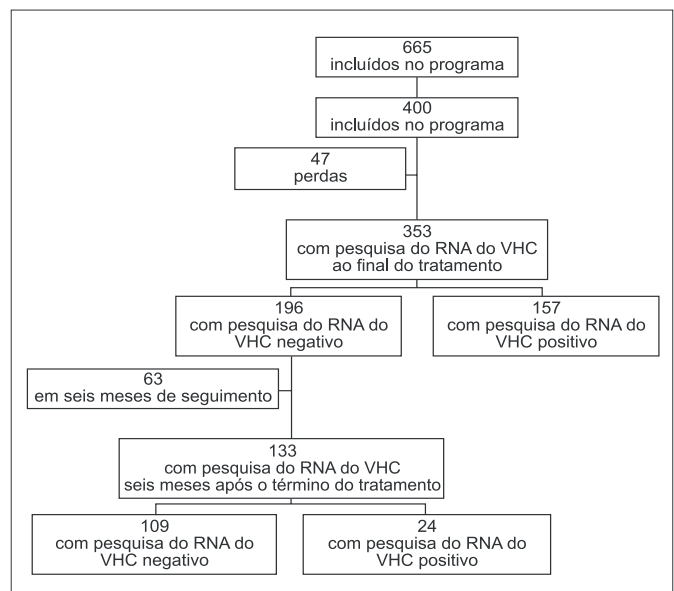


FIGURA 1 – Número de pacientes considerados nas diversas etapas da análise dos dados

TABELA 2 – Taxas de resposta virológica. Análise por intenção-de- tratamento

Variável	Taxas de resposta (%)
Final do tratamento	
com resposta	196/400 (49)
sem resposta	204/400 (51)
Final do seguimento*	
com resposta	109/337 (32)
sem resposta	181/337 (68)

*Excluídos 63 casos por não terem completado 6 meses de seguimento

virológica ao final do tratamento. Quando da coleta de dados, 63 desses 196 com resposta ao final do tratamento ainda estavam em seguimento, logo sem dados sobre resposta sustentada. Calculou-se a taxa de resposta sustentada excluindo-se esses 63 casos. Resposta sustentada ocorreu em 109 (32%) de 337 pacientes.

Variáveis associadas à resposta sustentada

Entre as variáveis associadas com resposta ao tratamento (Tabela 3), analisaram-se as que mais comumente são listadas como capazes de influenciar as taxas de resposta. Ressalva-se que os números mostrados não consideram os 63 pacientes ainda em seguimento quando do término da coleta de dados. Observa-se que as taxas de resposta sustentada foram significativamente maiores em mulheres e em pacientes infectados com genótipo não-1.

TABELA 3 – Correlação entre idade, gênero, genótipo e achados histológicos com taxas de resposta sustentada*

Variável	n	Resposta sustentada (%)	P
Gênero			
Feminino	167	62 (37)	0,02**
Masculino	170	47 (27)	
Idade			
≤ 40 anos	84	35 (41)	0,06
> 40 anos	215	66 (30)	
Genótipo			
1	133	27 (20)	0,002*
Não-1	173	69 (39)	
Atividade			
Mínima/leve	149	54 (36)	0,51
Moderada/grave	138	43 (31)	
Fibrose			
Sem fibrose/expansão fibrosa	156	60 (38)	0,43
Pontes/cirrose	131	37 (28)	

*Em alguns prontuários não havia registro de todas as variáveis

**Significância estatística

DISCUSSÃO

Antes de considerar os resultados, é necessário comentar os possíveis vieses do trabalho. Não sendo este um estudo prospectivo, randomizado e controlado, mas sim, a análise retrospectiva dos resultados observados em uma coorte de pacientes que receberam medicamentos para tratamento da hepatite C em programa de saúde pública, há probabilidade da ocorrência de viés de seleção. Entretanto,

os pacientes incluídos no programa eram provenientes de diferentes municípios do Rio Grande do Sul e, para inclusão no protocolo, não foi feita distinção entre os atendidos em hospitais públicos ou em consultórios particulares. Adicionalmente, sendo este tratamento de alto custo, estima-se que a maioria dos pacientes com hepatite crônica C tenha procurado obtê-lo gratuitamente. É possível que os pacientes tratados na rede pública, pelas dificuldades sabidamente conhecidas, possam não ter tido o mesmo padrão de seguimento que os atendidos na rede privada. Entre outros aspectos pertinentes, ressalta-se que, em casos de genótipo 1, adequada adesão ao tratamento é associada a maior probabilidade de resposta sustentada⁽¹⁵⁾.

Outro viés a ser considerado é o de aferição, já que as pesquisas do RNA do VHC e os estudos anatomopatológicos foram realizados em distintos laboratórios de análise clínica ou de patologia. Também não houve padronização do tipo (interferon- α – 2A ou interferon- α –2 β) ou do fabricante do interferon, pois a aquisição do produto dependia de licitação organizada pela Secretaria Estadual de Saúde. Sabe-se, contudo, que não há diferença significativa entre os resultados observados no tratamento da hepatite crônica C com dois tipos de interferon- α ^(16,21). No entanto, como vários fabricantes eram licitados, não se tem conhecimento da bioequivalência entre os produtos fornecidos. Finalmente, há que se registrar ainda as perdas iniciais (informadas pelos médicos-assistentes e atribuídas a efeitos adversos ou abandono do tratamento) e as perdas tardias (o desconhecimento do tipo de resposta ao final do seguimento nos casos que ainda não tinham completado o período de 6 meses após o término do tratamento, quando do encerramento da coleta de dados). Entretanto, não sendo norma do Estado analisar os resultados dos tratamentos de alto custo que disponibiliza à população, considerou-se que este estudo, pioneiro neste sentido, poderia ser de auxílio na tomada de decisões, uma delas a de estabelecer controles mais rígidos para o fornecimento de medicamentos e de controle dos resultados. Por outro lado, acredita-se que os dados obtidos refletem a realidade do atendimento médico em nosso meio, ou seja, fora de ensaios clínicos.

Na presente série, a taxa de resposta virológica sustentada com tratamento combinado foi de 32%, inferior às registradas nas séries de POYNARD et al.⁽¹⁸⁾ e de McHUTCHINSON et al.⁽¹³⁾, de aproximadamente 38%. A este respeito, é importante ressaltar que, se este estudo mostra resultados mais tímidos, muito provavelmente os resultados dos ensaios descritos na literatura sejam por demais otimistas. Entende-se que eles não refletem realidade assistencial, uma vez que também apresentam viés de seleção. Assim, nesses estudos, os critérios de inclusão são extremamente rígidos e ao paciente é dada abordagem diferenciada. Esse redobrado cuidado com o paciente está baseado no rigorismo científico da pesquisa e, também, nos vultosos recursos envolvidos nesse tipo de estudo. A propósito, e como exemplo, pesquisadores italianos observaram, em série de

pacientes atendidos em ambulatório de hospital universitário, que a taxa de erradicação do *Helicobacter pylori* foi bastante inferior à registrada em ensaios clínicos, mesmo usando tratamentos de primeira linha, tal como preconizado pelos pesquisadores⁽⁵⁾.

Entre os fatores preditivos de resposta ao tratamento combinado interferon- α /ribavirina, avaliaram-se o gênero e a idade do paciente, o genótipo do VHC e a histologia hepática.

A taxa de resposta sustentada foi significativamente maior nas mulheres, quando comparadas aos homens, o que também é descrito na literatura⁽¹⁵⁾. Na experiência de POYNARD et al.⁽¹⁹⁾, o gênero feminino foi fator independente, associado com resposta sustentada, com chance 1,5 vez maior de apresentar resposta sustentada. Possivelmente há um fator de confusão quando avaliado o gênero, uma vez que as mulheres, geralmente, têm menor índice de massa corporal, o que aumenta a biodisponibilidade das drogas⁽¹⁴⁾. Também deve ser lembrado que o consumo de álcool, mais difundido entre os homens, favorece maior viremia, diminui a taxa de resposta ao tratamento e acelera a evolução para cirrose⁽²⁾. Não se dispõe, porém, desse dado para correlação.

Neste estudo, houve taxa maior de resposta sustentada nos pacientes com idade inferior a 40 anos, embora sem significado esta-

tístico. Na experiência de alguns autores⁽¹⁹⁾, ter 40 anos ou menos é um fator preditivo independente de resposta sustentada.

Os pacientes com genótipo não-1 apresentaram taxa de resposta sustentada significativamente maior que os infectados com genótipo 1 (39% vs 20%, respectivamente). Este achado é descrito sistematicamente na literatura. As razões da maior resistência do genótipo 1 ao tratamento não estão ainda esclarecidas⁽⁷⁾.

No presente estudo, em relação aos achados histológicos, não houve diferença estatística nas taxas de resposta sustentada entre pacientes com maior ou menor atividade ou com fibrose mais ou menos significativa. Por outro lado, está estabelecido que, quanto menor o grau de fibrose, mais eficaz é o tratamento⁽²¹⁾.

Em suma, em uma série de pacientes adultos com hepatite crônica pelo VHC, tratados com interferon- α e ribavirina, incluídos em programa público de fornecimento de drogas de alto custo, observou-se taxa de resposta ao final do tratamento de 49% e resposta sustentada de 32%. Portanto, essa associação está longe de constituir o tratamento ideal. Espera-se que a inclusão de novos medicamentos a serem fornecidos, como o interferon peguilado, possam determinar taxas de resposta mais adequadas.

Alves AV, Azevedo APC, Perin C, Ramos GZ, Brandão ABM, Mattos AA, Almeida PRL. Interferon- α and ribavirin therapy on chronic hepatitis C virus infection: the experience of Rio Grande do Sul State Health Department, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2003;40(4):227-232.

ABSTRACT – Background – Chronic infection by hepatitis C virus is an important public health issue. **Aims** – To assess the effectiveness of a combination therapy with interferon- α plus ribavirin and to identify predictive factors of response in adult patients with chronic hepatitis C in a public drug supply program. **Patients and Methods** – A retrospective study of consecutive records of 400 patients with chronic hepatitis C treated with interferon- α plus ribavirin therapy, as part of a health program conducted by the Department of Health of the State of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, southern Brazil, between 1999 and 2000, was carried out. **Results** – Sex distribution was similar, and the average age was 46.5 ± 10.3 years. Response at the end of the treatment was observed in 49% of patients, and sustained response was observed in 32% of them. Sustained response was significantly higher in females and in patients infected by genotypes other than 1. We did not observe significant differences in terms of age or histological stage and activity score. **Conclusion** – In adult patients with chronic hepatitis C, combination therapy with interferon- α plus ribavirin was effective in one third of patients. Higher rates of response were observed in women and in patients infected by genotypes other than 1.

HEADINGS – Hepatitis C. Interferon-alpha. Ribavirin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Fengxiang G, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62.
- Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000;32:98-112.
- Carithers Jr RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology* 1997;26 Suppl 1:83S-88S.
- Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, Kaslow R, Ness P, Ajter HJ. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-6.
- Della Monica P, Lavagna A, Masoero G, Lombardo L, Crocellà L, Pera A. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication treatments in a primary care setting in Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1269-75.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
- Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotype and quasispecies. *Sem Liver Dis* 2000;20:103-26.
- Fonseca JC. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED* 1999;18 Suppl 1: S3-S8.
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.
- Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, Kurmada H, Kawawishi M. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993;18:47-53.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-51.
- Lin R, Roach E, Zimmermann M, Strasser S, Farrell GC. Interferon alfa-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on

- response rates: results of the first multicenter Australian trial. *J Hepatol* 1995;23:487-96.
13. MacHutchinson J, Manns M, Ling M, Koury K, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C: is patient gender a confounding factor for sustained virologic response when ribavirin dose is expressed as mg/kg of body weight? [abstract] *Hepatology* 2001;34:329A.
 14. McHutchinson JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
 15. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis International Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
 16. Poynard T, Bedossa P, Chevalier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, Couzigou P, Payen JL, Sajus M, Costa JM, Vidand M, Chaput JC. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1457-62.
 17. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-89.
 18. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
 19. Poynard T, McHutchinson 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? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000;31:211-8.
 20. Seef L. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S35-S46.
 21. Tiné F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hepatol* 1991;13:192-9.
 22. World Health Organization. Hepatitis C – global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75:17-28.

Recebido em 12/3/2003.
Aprovado em 3/7/2003.