

Nelson Cheinquer

**EFEITO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO ANTIVIRAL NA
OCORRÊNCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EM
PACIENTES COM CIRROSE PELO VÍRUS C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul para obtenção do título de Mestre em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Hugo Cheinquer

Porto Alegre

2003

C515e Cheinquer, Nelson

Efeito da resposta ao tratamento antiviral na ocorrência de carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose pelo vírus c / Nelson Cheinquer ; orient. Hugo Cheinquer . – 2003.

70 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia, Porto Alegre, BR-RS, 2003.

1. Carcinoma hepatocelular: Terapia 2. Cirrose hepática 3. Hepatite C 4. Antivirais

NLM: WI 735

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

“É mais necessário estudar os homens que os livros”

La Rochefoucauld, 1664

À Daniela, pelo seu amor e companheirismo

Aos meus pais, Dacia e Mauricio, e meus irmãos, Hugo e Claudio
pela amizade, educação e exemplo de vida

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, irmão e amigo, Dr. Hugo Cheinquer, pelo excepcional exemplo de caráter, profissionalismo e conduta ética, muitas vezes acreditando mais em mim do que eu próprio. Muito mais do que apenas orientar este trabalho, me mostraste o caminho de uma formação, transmitindo-me sempre a tua paixão pela medicina e em especial pela hepatologia.

À Silvia, Cristina e Alexandre Coelho Borges Cheinquer agradeço o carinho, hospitalidade e paciência nos muitos momentos (e madrugadas) que culminaram na realização deste trabalho, privando-os muitas vezes do convívio com o Hugo.

Finalmente, mas não menos importante, meu agradecimento e minha homenagem aos pacientes que participaram desta pesquisa. Muito mais do que as iniciais anônimas que os representam, constituem o objetivo final de nosso esforço.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	vii
Lista de figuras.....	ix
Lista de tabelas.....	x
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Carcinoma hepatocelular.....	1
1.2 Vírus da hepatite C e carcinoma hepatocelular.....	7
1.3 Carcinoma hepatocelular em pacientes com vírus C tratados com interferon	11
1.3.1 Carcinoma hepatocelular em tratados <i>versus</i> não tratados.....	12
1.3.2 Carcinoma hepatocelular em respondedores <i>versus</i> não respondedores.....	15
2. OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo primário.....	17
2.2 Objetivo secundário.....	17
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	18
3.1 Pacientes.....	18
3.1.1 Critérios de inclusão.....	18
3.1.2 Critérios de exclusão.....	19
3.2 Métodos.....	19
3.2.1 Delineamento do estudo.....	19
3.2.2 Análise estatística.....	20
3.2.3 Cálculo do tamanho da amostra.....	20
3.2.4 Detecção e genotipagem do vírus da hepatite C.....	21

3.2.5 Definição de resposta virológica sustentada.....	21
3.2.6 Definição histológica de cirrose.....	21
3.2.7 Definição de descompensação hepática.....	22
3.2.8 Definição de esquemas terapêuticos por protocolo.....	22
3.2.9 Definição de carcinoma hepatocelular.....	23
3.2.10 Definição do tempo de seguimento.....	23
3.2.11 Definição do tempo de contágio.....	23
3.2.12 Aspectos Éticos.....	24
4. RESULTADOS.....	25
5. DISCUSSÃO.....	31
6. CONCLUSÕES.....	44
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
8. ANEXOS.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

AFP: alfa-fetoproteína

ALT: alanina aminotransferase

CHC: carcinoma hepatocelular

DP : desvio padrão

DR: diferença de risco

ECN: estudo controlado não randomizado

ECR: estudo controlado randomizado

GEN: genótipo

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IFN: interferon

MU: milhões de unidades

ND: não disponível

NNT: número necessário para tratamento

NR: não realizado

P: prospectivo

PCR: reação em cadeia da polimerase

PEG: interferon peguilado

R: retrospectivo

RBV: ribavirina

RM: ressonância magnética

RNA: ácido ribonucleico

RVS: resposta virológica sustentada

TC: tomografia computadorizada

TP : tempo de protrombina

US: ultrassonografia

VHB : vírus da hepatite B

VHC: vírus da hepatite C

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Incidência do carcinoma hepatocelular em 20 países.....	2
Figura 2 - Prevalência do vírus da hepatite C em pacientes com carcinoma hepatocelular em vários países.....	4
Figura 3 - Tipo, duração e número de tratamentos realizados, bem como o tempo individual de seguimento pós-tratamento e ocorrência de carcinoma hepatocelular em pacientes com resposta virológica sustentada.....	26
Figura 4 - Tipo, duração e número de tratamentos realizados, bem como o tempo individual de seguimento pós-tratamento e ocorrência de carcinoma hepatocelular em pacientes sem resposta virológica sustentada.....	27
Figura 5 - Incidência cumulativa de carcinoma hepatocelular em pacientes com e sem resposta virológica sustentada.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incidência anual de carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose pelo vírus C.....	9
Tabela 2 - Percentual de carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C tratados versus não tratados com interferon.....	14
Tabela 3 - Percentual de carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C respondedores versus não respondedores ao tratamento com interferon	16
Tabela 4 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem resposta virológica sustentada.....	28
Tabela 5 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem carcinoma hepatocelular..	30

RESUMO

Introdução/Objetivo: Existem evidências indicando que a resposta virológica sustentada (RVS) ao tratamento com interferon pode estar associada com menor incidência de carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes com cirrose causada pelo vírus da hepatite C (VHC). O objetivo do presente estudo foi comparar a incidência de CHC em cirróticos com RVS versus sem RVS.

Métodos: Foram selecionados 85 pacientes com cirrose compensada (Child A) secundária ao VHC, confirmada por biópsia, sem quaisquer outras causas de doença hepática. Todos foram submetidos a tratamento com interferon ± ribavirina por pelo menos 24 semanas. Antes do tratamento nenhum paciente apresentava evidência de CHC à ultrassonografia abdominal (US). RVS foi definida como RNA do VHC negativo (PCR qualitativo com limite de detecção de 50 UI/ml) 24 semanas após o final do tratamento. Foram incluídos apenas pacientes com seguimento semestral com US e alfa-fetoproteína e anual com PCR por mais de 12 meses após o final do tratamento. O CHC foi diagnosticado por biópsia ou achados coincidentes de lesão focal com diâmetro superior a 2cm na US e tomografia computadorizada helicoidal trifásica com sinais de hipervascularização arterial.

Resultados: Dos 85 pacientes, 38 (45%) alcançaram RVS e 47 (55%) não. A média do seguimento em pacientes com RVS *versus* sem RVS foi de $32,1 \pm 20$ meses (variação: 12-84 meses) e $28,2 \pm 18$ meses (variação: 12-96 meses), respectivamente ($P=0,51$). O CHC foi diagnosticado em 1 (3%) dos 38 pacientes com RVS e 8 (17%)

dos 47 pacientes sem RVS ($P=0,02$; Razão de chance: 0,13; Intervalo de confiança de 95%: 0,006-0,9). As características pré-tratamento foram semelhantes entre os pacientes com e sem RVS, tanto demográficas (idade e sexo) quanto clínicas (Child A, média da dose total de interferon e tempo de seguimento). Além da ocorrência de CHC, a única outra variável com diferença significativa encontrada entre os grupos com e sem RVS foi o percentual de pacientes com genótipo 1 (13% versus 35%, respectivamente; $P = 0,04$). Comparando-se os pacientes com e sem CHC, a única variável com diferença estatisticamente significativa encontrada foi o percentual de RVS (11% versus 49%, respectivamente; $P = 0,03$).

Conclusões: Pacientes com cirrose pelo VHC que atingem RVS têm menor incidência de CHC quando comparados àqueles sem RVS. A única diferença entre os grupos com e sem CHC foi a ocorrência de RVS. Este achado indica que a ausência do VHC pode tanto representar fator protetor direto contra o CHC, quanto servir como marcador indireto para identificar cirróticos com menor probabilidade de desenvolver CHC.

ABSTRACT

Background/Aim: There is strong evidence that sustained virologic response (SVR) to interferon treatment has an impact on the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with hepatitis C virus (HVC) related cirrhosis. The aim of this study was to compare the rate of HCC among HCV cirrhotics with vs without SVR.

Methods: Eighty five biopsy proven cirrhotic patients with HCV infection (PCR positive), without any other form of liver disease were included. All were treated with interferon (IFN) ± ribavirin (RBV) for at least 24 weeks. Before treatment, all patients were compensated (Child A) and had no evidence of HCC on abdominal ultrasound (US). None had previous hepatic decompensation. SVR was defined as negative HCV-RNA (qualitative PCR with a limit of detection of 50 IU/ml) 24 weeks after end of treatment. Patients followed every 6 months with US and alpha-fetoprotein (AFP) for > 12 months after end of therapy were included. HCC was diagnosed by liver biopsy and/or coincident findings of focal lesion > 2 cm on US and spiral CT with arterial hypervascularization.

Results: Thirty eight (45%) were SVRs and 47 (55%) were not. Mean follow-up was $32,1 \pm 20$ months (range:12-84 months) in SVRs vs $28,2 \pm 18$ months (range:12-96 months) in no-SVRs ($P=0.51$). HCC was diagnosed in 1 (3%) of 38 SVRs vs 8 (17%) of 47 patients without SVR ($P=0.02$; OR:0.13, 95% CI:0.006-0.9). All had similar pre-treatment characteristics (age, sex, liver function, Child A, total interferon dose and follow-up time). Besides HCC incidence, the only significant difference between

SVRs and no-SVRs was the rate of genotype 1 (13% vs 35%, respectively, $P = 0.04$). Comparing patients with and without HCC, the only significant difference was found in the rate of SVR (11% vs 49%, respectively; $P = 0,03$).

Conclusion: HCV cirrhotics with SVR have a lower incidence of HCC compared to those without SVR. The only difference between the groups with and without HCC was the rate of SVR. This finding may indicate that either absence of HCV-RNA truly protects against HCC, or acts as surrogate marker to identify cirrhotics that have a low probability of HCC development on long-term follow-up.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) representa cerca de 5% de todas as neoplasias malignas do mundo, sendo diretamente responsável 500.000 a 1.000.000 de mortes por ano (BOSCH e cols., 1999; BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002). O CHC geralmente ocorre em pacientes com cirrose ou fibrose avançada, sendo que a etiologia da doença hepática subjacente varia de acordo com a região geográfica. Assim, no continente Africano e Asiático os principais fatores etiológicos são o vírus da hepatite B (VHB) e a exposição à aflatoxina B1 (micotoxina derivada da contaminação de cereais pelo fungo *Aspergillus flavus*), sendo a maioria dos pacientes diagnosticados em estágios avançados, com tumores maciços ou infiltrativos. Por outro lado, na Europa, Estados Unidos, Austrália e Japão, a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) e o consumo excessivo de bebida alcoólica constituem as principais causas de cirrose e CHC (CHEVRET e cols., 1999). Nestes locais, talvez pela prática mais difundida de seguir os pacientes cirróticos com ultrassonografia periódica, o CHC costuma ser detectado em estágios mais precoces. (LLOVET e cols., 2003).

As regiões geográficas são divididas de acordo com a incidência de CHC em: a) baixa incidência (menos de 3 casos por 100.000 habitantes); b) incidência intermediária (entre 3 e 30 casos por 100.000 habitantes), e alta incidência (mais de 30 casos por 100.000 habitantes). A figura 1 ilustra 20 regiões geográficas em ordem descendente de incidência do CHC, tanto em homens quanto em mulheres, ajustada

para idade de acordo com uma população padrão mundial, para facilitar a comparação (EL-SERAG 2001).

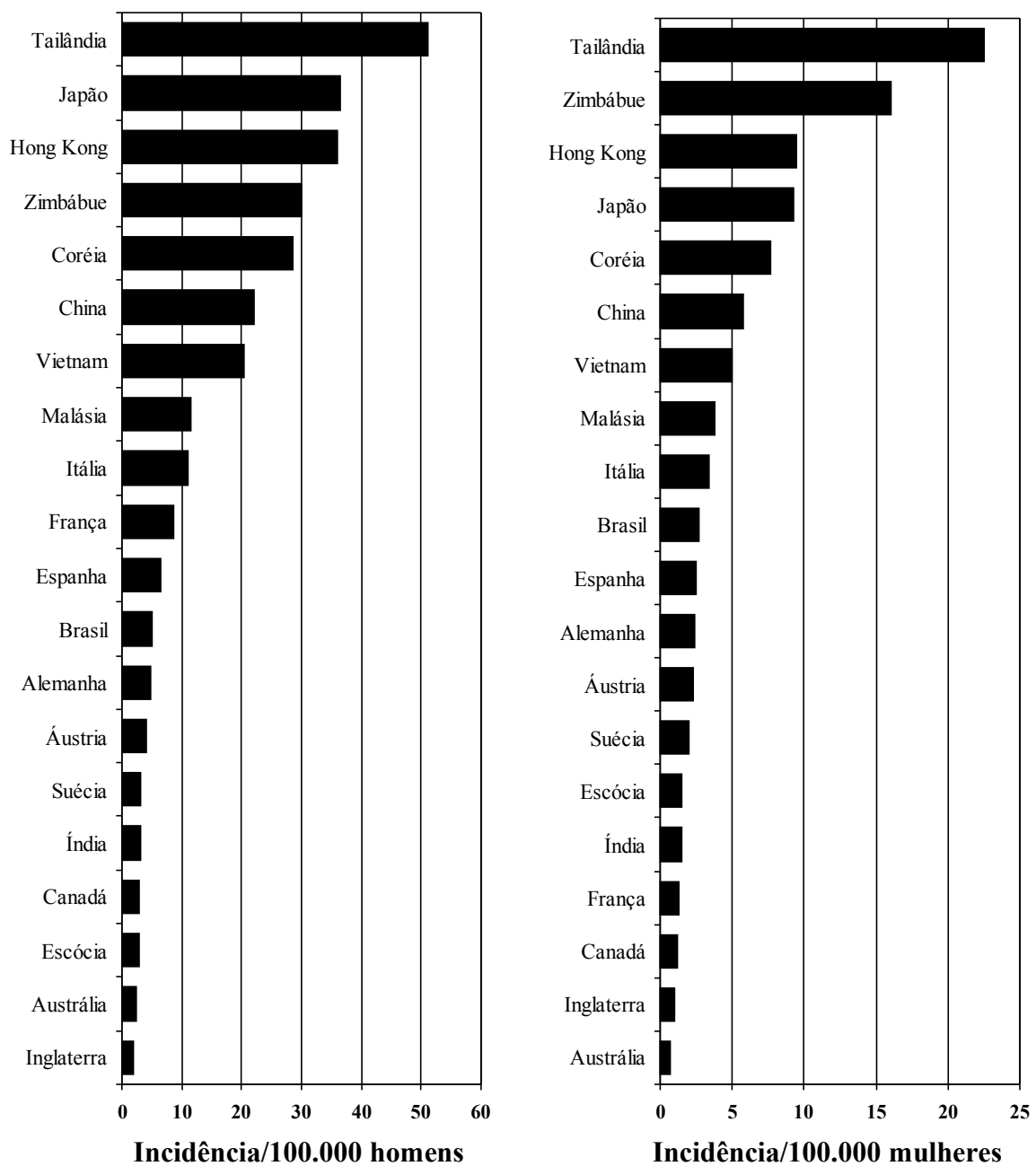


Figura 1. Incidência do CHC em 20 países (EL SERAG, 2001).

No Brasil, inquérito epidemiológico realizado entre 1992 e 1994 identificou as principais características dos pacientes com CHC em diferentes regiões do país. Foram analisados 287 casos, com idade acima de 16 anos, provenientes dos estados do Pará, Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul. Os resultados mostraram que o CHC no Brasil costuma ser três vezes mais frequente em homens, com média de idade de 56 anos. Cirrose subjacente foi encontrada em 71% dos casos, sendo causada pelo VHB em 42%, pelo VHC em 27% e por ambos em 4%. Alcoolismo foi identificado em 37% dos pacientes, em vários casos associado ao VHB e VHC.

Apesar da grande frequência de infecção associada aos vírus B e C da hepatite, 27% dos casos eram negativos para ambos os vírus, indicando a possibilidade da participação de outros fatores na etiologia do tumor. Além disso, a comparação dos dados provenientes dos diferentes estados mostrou algumas peculiaridades regionais: a) maior frequência de casos HBsAg reagentes no Pará, Bahia, Minas Gerais e Espírito Santo; b) maior frequência de casos anti-VHC reagentes no Rio de Janeiro, São Paulo e estados da Região Sul (GONÇALVES e cols., 1995).

Nos países desenvolvidos a incidência do CHC vem aumentando nas últimas duas décadas. Na França, por exemplo, ocorrem atualmente cerca de 4.000 novos casos ao ano (DEUFFIC e cols., 1999), enquanto que nos Estados Unidos este número chega a 15.000 (EL SERAG e MASON, 1999). Acredita-se que esse fenômeno epidemiológico esteja relacionado principalmente ao aumento no número de pacientes com estágios avançados de infecção crônica pelo VHC, bem como com a melhora ocorrida no manejo clínico dos pacientes cirróticos, prolongando a sobrevivência e criando maior oportunidade para a incidência do CHC (GARCIA-TSAO, 2001). A

frequência de infecção crônica pelo VHC em pacientes com CHC provenientes de diferentes países encontra-se resumida na figura 2.

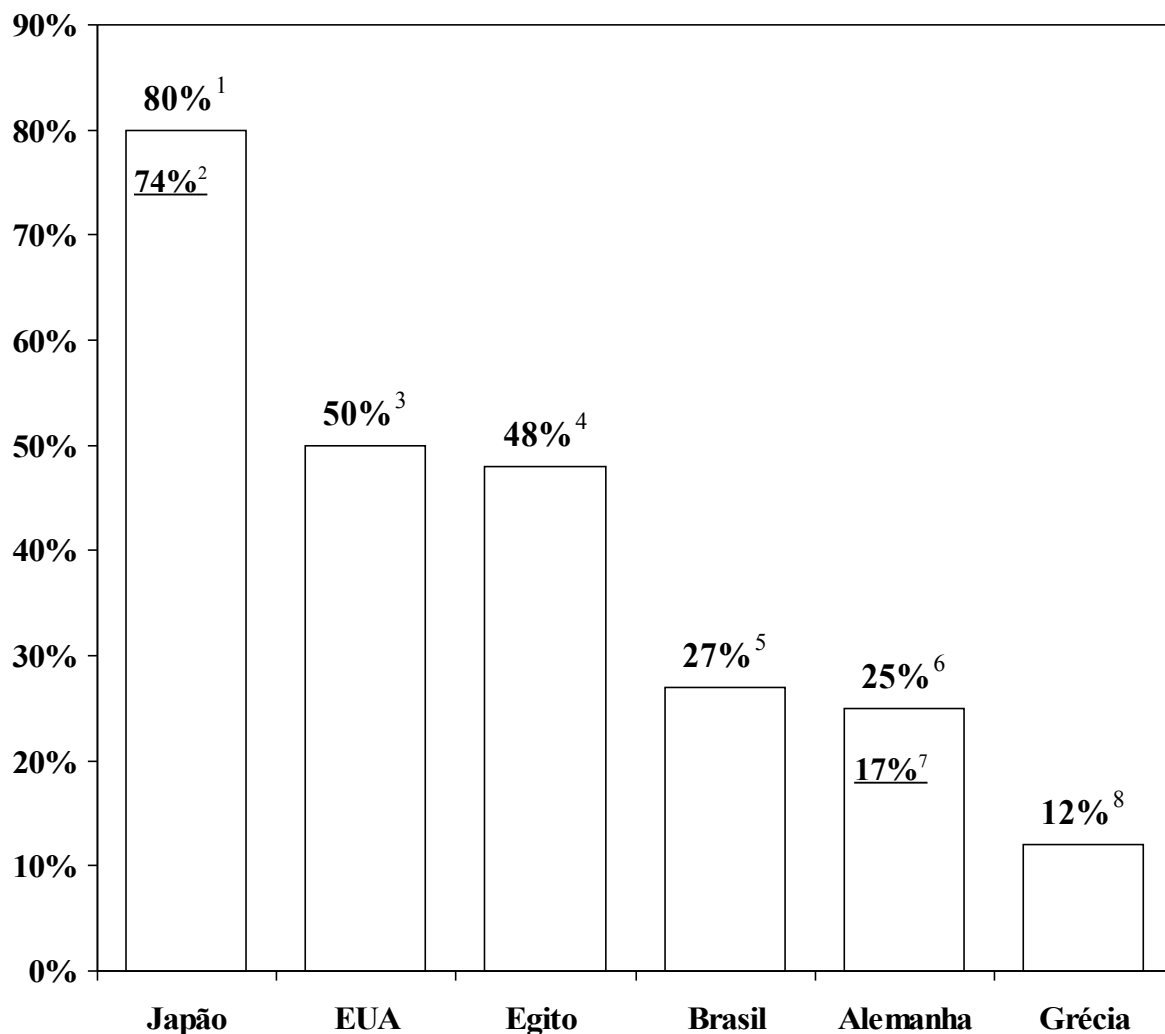


Figura 2. Prevalência de VHC em pacientes com CHC em vários países (¹TANIOKA e cols., 2002; ²YOSHIZAWA, 2002; ³ALTER e MOYER, 1998; ⁴HASSAN e cols., 2001; ⁵GONÇALVES e cols., 1997; ⁶RABE e cols., 2001; ⁷HELLERBRAND e cols., 2001; ⁸KUPER e cols., 2000)

No Ocidente, cerca de 80% dos casos de CHC ocorrem em pacientes com cirrose. O risco anual médio de surgimento do CHC em pacientes com cirrose varia entre 0,5 e 8%, dependendo de fatores como a idade, sexo, causa da doença hepática e estágio da cirrose. Embora não existam estudos prospectivos randomizados

comprovando que a triagem para CHC resulte em aumento da sobrevida, a maioria dos autores recomenda seguimento periódico de pacientes com cirrose para detecção precoce do CHC, possibilitando intervenção terapêutica antes de haver disseminação do tumor (SHERMAN, 1999; GANNE-CARRIE e cols., 2002; CHALASANI e cols., 1999; OKA e cols., 1990; COLOMBO e cols., 1991; PATERON e cols., 1994; COTTONE e cols., 1994; ZOLI e cols., 1996; BOLONDI e cols., 2001; HENRION e cols., 2000).

A triagem do CHC baseia-se fundamentalmente na realização da ultrasonografia (US) em intervalos semestrais (BRUIX e cols., 2001). A AFP sérica, dependendo do ponto de corte utilizado, possui ou baixa sensibilidade (ponto de corte acima de 400 ng/mL) ou baixa especificidade (ponto de corte acima de 20 ng/mL), sendo cada vez menos considerada como método adequado para triagem do CHC (SHERMAN, 2001; BRUIX EASL Conference J Hepatol 2001; 35: 421-30.). Outros métodos de imagem, tais como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) possuem custos elevados que impedem seu uso rotineiro como método de triagem. (BRUIX e cols., 2001).

No entanto, deve-se ressaltar que a US apresenta limitações, principalmente relacionadas ao fato do exame ser dependente da proficiência do examinador, sendo de difícil interpretação em certas circunstâncias (pacientes obesos, tumores isoecóicos, localização subdiafragmática da lesão e/ou padrão heterogêneo do parênquima hepático não tumoral relacionado a hepatopatia crônica subjacente). Apesar destes obstáculos, a US, em mãos experientes, detecta CHC com diâmetro inferior a 3 cm em mais de 85% dos casos. (LLOVET e BEAUGRAND, 2003).

O consenso da Associação Européia para Estudo do Fígado (EASL), realizado em 2000, definiu as diretrizes para o diagnóstico do CHC, de acordo com o tamanho da lesão detectada na US (BRUIX e cols., 2001). Assim, frente a lesões com diâmetro inferior a 1 cm, foi recomendado apenas seguimento do paciente com intervalos menores. As lesões com diâmetro entre 1 e 2 cm devem ser diagnosticadas histologicamente sempre que possível, mesmo sabendo-se que a biópsia hepática percutânea apresenta 40% de resultados falsos negativos nessa situação. Nas lesões acima de 2 cm recomenda-se o diagnóstico não invasivo baseado no achado coincidente da lesão em 2 métodos de imagem distintos (US, TC e/ou RM) com evidência de hipervascularização arterial e/ou AFP acima de 400 ng/mL. Nesses casos, a biópsia estaria indicada apenas na ausência dos critérios mencionados. Finalmente, nas lesões acima de 3 cm a biópsia raramente está indicada, pois existe risco não desprezível de hemorragia intraperitoneal e/ou disseminação do tumor no trajeto da agulha (BRUIX e cols., 2001; LLOVET e BEAUGRAND, 2003).

A escolha desses critérios representa avanço importante no diagnóstico do CHC, pois estabelece de forma pioneira a possibilidade do diagnóstico não invasivo desse tumor em pacientes com cirrose. A base teórica que fundamenta essa nova forma de diagnosticar o CHC baseia-se nos seguintes fatos: a) a incidência de CHC é alta em pacientes com cirrose; b) qualquer lesão focal que tenha surgido em fígado cirrótico tem alta probabilidade de ser neoplásica; c) a maioria dos casos de CHC apresenta hipervascularização arterial (BRUIX e cols., 2001).

1.2 Vírus da hepatite C e carcinoma hepatocelular

O vírus da hepatite C (VHC) acomete cerca de 2 a 3% da população mundial, existindo aproximadamente 170 milhões de indivíduos cronicamente infectados (WHO Weekly Epidemiological Record, 1997). No mundo, entre 30 e 75% dos casos de cirrose estão relacionados ao vírus da hepatite C, constituindo-se na principal etiologia de transplante hepático em adultos (ROBINSON, 1996; ALBERTI e cols., 1999).

Vários estudos indicam que a história natural da hepatite C não apresenta evolução uniforme. Nesse sentido, Poynard e cols. realizaram projeções matemáticas baseadas na análise histológica de 1.157 pacientes com hepatite crônica C e data definida de contágio, mostrando três tipos de evolução da fibrose, cada um deles compreendendo cerca de 1/3 da amostra: a) evolução rápida (tempo entre infecção e cirrose abaixo de 20 anos); b) evolução intermediária (tempo entre infecção e cirrose entre 20-50 anos), e c) evolução lenta (tempo entre infecção e cirrose acima de 50 anos). Assim, enquanto alguns indivíduos progridem para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) em 20 a 30 anos, outros permanecem com pouca atividade necroinflamatória e fibrose ausente ou mínima por mais de 50 anos (POYNARD e cols, 2000).

Os fatores envolvidos nesta dicotomia não foram ainda elucidados, porém parecem estar muito mais relacionados ao hospedeiro do que ao VHC. De fato, a evolução da doença para cirrose e CHC parece ocorrer preferencialmente em indivíduos do sexo masculino, com idade acima de 50 anos e contágio após os 40 anos de idade (EL SERAG, 2001). O papel das co-morbidades na progressão da hepatite C também tem sido ressaltado, destacando-se particularmente o hábito de

consumir bebidas alcoólicas, a co-infecção com o vírus da hepatite B e a imunossupressão (POYNARD e cols., 1990; DONATO e cols., 1998). Por outro lado, características inerentes ao VHC, tais como genótipo e carga viral, não têm mostrado associação significativa com a ocorrência de formas mais avançadas da doença, incluindo o CHC (EL SERAG, 2001).

Estudos prospectivos com seguimento de pacientes com cirrose pelo VHC positivos mostraram evolução variável para CHC. O estudo EUROHEP avaliou 384 cirróticos por 5 anos evidenciando 18% de CHC (FATTOVICH e cols., 1997). Estudo semelhante, realizado na França por Serfaty e cols., seguiu 103 cirróticos por média de 4 anos, apresentando 12% de CHC (SERFATY e cols., 1998). Em ambos estudos foram excluídos alcoolistas, indivíduos imunossuprimidos e co-infectados com VHB.

Por outro lado, estudos realizados no Japão mostraram incidência mais elevada de CHC (5 a 8% ao ano) em pacientes com cirrose pelo VHC sem tratamento com interferon. (NISHIGUCHI e cols., 1995; IMAI e cols., 1998; SHIODA e cols., 1999; YOSHIDA e cols., 1999). Recentemente, Yoshida e cols. (YOSHIDA e cols., 1999) em estudo de coorte retrospectivo, estudaram o surgimento de CHC em 2.890 pacientes VHC positivos num período médio de 4,3 anos. Dos 107 cirróticos não tratados com interferon, a realização de US a cada 6 meses mostrou incidência anual de CHC da ordem de 7,9%, bem mais elevada que a média de 2 a 3% relatada nos estudos Ocidentais mencionados anteriormente. A incidência do CHC em pacientes com cirrose pelo VHC verificada por diferentes autores encontra-se resumida na tabela 1.

Tabela 1. Incidência anual de CHC em pacientes com cirrose pelo vírus C.

Referência	Local	n	Incidência Anual
Tsukuma, 1993	Japão	240	4,2%
Nishiguchi, 1995	Japão	45	8%
Imai, 1998	Japão	20	4,9
Yoshida, 1999	Japão	107	7,9%
Serfaty, 1998	França	103	3%
Benvegnú, 1994	Itália	168	2,2%
Bruno, 1997	Itália	163	2,5%
Romeo, 1998	Itália	246	2,2%
Tradati, 1998	Itália	40	3,9%
Fattovich, 1997	Europa	384	3,5%

O mecanismo pelo qual a hepatopatia crônica leva ao CHC ainda não foi completamente elucidado, porém a etiologia da cirrose influi de forma significativa na chance de surgimento dessa malignidade. (IIHCSG, 1998). Nesse sentido, sabe-se que tanto o VHB quanto o VHC são considerados carcinogênicos, porém agindo por mecanismos distintos (BRUNETO e cols., 1994; FAUSTO e SHANK, 1983). O VHB parece ser carcinógeno direto, pois possui genoma DNA e capacidade de integrar com o genoma do hospedeiro, ativando genes que controlam a proliferação celular (KEKULE e cols., 1990; WANG e cols., 1990). Esse fato explica porque pacientes com infecção crônica pelo VHB podem apresentar CHC mesmo na ausência de cirrose.

O VHC, por outro lado, parece ser carcinógeno indireto, pois possui genoma RNA sem capacidade de transcrição reversa, não havendo integração com o DNA do hepatócito infectado. Existem evidências recentes de que certas proteínas do VHC, principalmente aquelas codificadas pela região NS5A, são capazes de provocar

transativação de genes celulares e inibição do fenômeno da apoptose, favorecendo a carcinogênese em animais de experimentação (POLYAK, 2003; GALE e cols., 1999). No entanto, a maioria dos casos de CHC em pacientes com VHC ocorrem em indivíduos com cirrose, sugerindo fortemente que o principal mecanismo carcinogênico do VHC seja mediado pelo dano tecidual crônico e não por ação direta do VHC (COLOMBO, 1999; EL-SERAG; 2001; MORGAN, 1999; BRALET e cols., 2000; FATTOVICH e SCHALM, 2001).

A presença de co-fatores que contribuem para carcinogênese hepática do VHC não pode ser ignorada. Sabe-se que o álcool provoca maior evolução para cirrose e CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHC (30-33). Além disso, o papel da aflatoxina B1 (GHEBRANIOUS e SELL, 1998; SUN e cols., 1999), bem como a presença de co-infecção oculta pelo VHB (IIHCSG, 1998), poderiam explicar tanto a rara ocorrência de CHC em pacientes com VHC sem cirrose (DE MITRI e cols, 1995) quanto a variação existente na probabilidade de evolução para CHC verificada entre indivíduos cirróticos provenientes de distintas regiões geográficas (VALLA e DEGOS, 2001).

1.3 Carcinoma hepatocelular em pacientes com vírus C tratados com interferon

A melhor maneira de prevenir o CHC é impedir o surgimento de doenças hepáticas e/ou sua progressão para cirrose (VALLA e DEGOS, 2001). No caso da infecção pelo VHB, estudo clássico envolvendo a vacinação de crianças em Formosa demonstrou redução da incidência de CHC, comprovando pela primeira vez na história da humanidade que um câncer pode ser prevenido por uma vacina. (CHANG e cols., 1997). Do mesmo modo, acredita-se que a prevenção e/ou tratamento da infecção pelo VHC com interferon possa diminuir a incidência de CHC (POYNARD e cols., 1999; TABOR, 2003).

De fato, vários estudos têm encontrado diminuição na incidência de CHC em pacientes com hepatopatia crônica pelo VHC tratados com interferon (MAZZELLA e cols., 1996; BRUNO e cols., 1997; FATTOVICH e cols., 1997; IIHCSG, 1998; IMAI e cols., 1998; GRAMENZI e cols., 2001; SERFATY e cols., 1998; BENVEGNU e cols., 1998; SHIODA e cols., 1999; YOSHIDA e cols., 1999; NISHIGUCHI e cols., 2001; MURA e cols., 1998; VALLA e cols., 1999). Curiosamente, esse efeito benéfico do tratamento parece não estar restrito apenas aos pacientes que eliminaram o VHC. Esse fato sugere que o interferon possa agir de duas formas na prevenção do CHC. Em primeiro lugar, o efeito antiviral do interferon, por meio da eliminação do VHC, poderia provocar diminuição do grau de atividade necroinflamatória e do estágio da fibrose hepática, reduzindo a probabilidade de evolução para CHC. Por outro lado, nos pacientes que não eliminaram o VHC, o efeito antiproliferativo do

interferon poderia explicar a menor ocorrência de CHC mesmo naqueles indivíduos não respondedores ao tratamento antiviral..

O efeito antiviral do interferon alfa depende principalmente da indução da enzima 2'5' oligoadenilato sintetase (2'5'OAS), cuja função é ativar a RNase L e provocar a degradação do RNA viral. Além desse efeito direto na replicação viral, o interferon também possui efeito imunomodulador, aumentando a expressão do antígeno HLA classe I na superfície das células infectadas para facilitar sua eliminação pelos linfócitos T citotóxicos. (KOZIEL, 1999 - Sem Liv Dis 19 (2).

Sabe-se que o interferon alfa também é capaz de prolongar o ciclo celular, constituindo o chamado efeito antiproliferativo. O mecanismo desse processo ainda não foi completamente elucidado, porém pode estar associado tanto a depleção de metabólitos essenciais, quanto a inibição da expressão dos proto-oncogenes c-myc e c-fos, os quais influem significativamente na divisão celular (FLEISCHMANN e FLEISCHMANN, 1992; MURPHY e cols., 2001).

1.3.1 Carcinoma hepatocelular em tratados *versus* não tratados

O tratamento atual da hepatite crônica C baseia-se no uso de interferon alfa (convencional ou peguilado) combinado com ribavirina, com o objetivo de obter a resposta virológica sustentada (RVS), definida como persistência da negativação do RNA do VHC pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) por no mínimo 6 meses após o término do tratamento (McHUTCHISON e cols., 1998; POYNARD e cols., 1998, MANNS e cols., 2001; FRIED e cols., 2002). No entanto, existem evidências sugerindo que o simples fato de realizar o tratamento antiviral já poderia

modificar a história natural da cirrose pelo VHC, diminuindo a ocorrência do CHC em comparação com os pacientes não tratados (MAZZELLA e cols., 1996; YOSHIDA e cols., 1999; NISHIGUCHI e cols., 2001; KASAHARA e cols., 1998; CAMMA e cols., 2001).

Em 1995, Nishiguchi e cols. relataram os resultados de estudo randomizado controlado mostrando, de forma pioneira, diminuição na incidência do CHC em pacientes com cirrose pelo VHC tratados com interferon quando comparados com controles não tratados (NISHIGUCHI e cols., 1995). Nesse estudo, 90 pacientes VHC positivos com cirrose compensada foram randomizados para tratamento com interferon, 6 milhões de unidades (MU) 3 vezes por semana, por 12 a 24 meses (n=45) ou para grupo controle não tratado (n=45), sendo seguidos por período médio de 54 meses. A incidência de CHC foi de 4,4% versus 37,7%, respectivamente ($P<0,05$).

A partir desta publicação vários outros estudos, tanto não randomizados (MAZZELLA e cols., 1996; BRUNO e cols., 1997; FATTOVICH e cols., 1997; IIHCSG, 1998; IMAI e cols., 1998; NIEDERAU e cols., 1998; GRAMENZI e cols., 2001; SERFATY e cols., 1998; SOFIA e cols., 1998; BENVENÚ e cols., 1998; SHIODA e cols., 1999; YOSHIDA e cols., 1999) quanto randomizados (MURA e cols., 1998; VALLA e cols 1999; NISHIGUCHI e cols., 2001), compararam a incidência de CHC em pacientes VHC positivos tratados versus não tratados com interferon em pacientes com cirrose pelo VHC. Os resultados mostraram que o uso de interferon diminuiu a taxa de CHC em 14 dos 15 estudos, sendo a diferença considerada estatisticamente significativa em 11 deles. Cammá e cols. (CAMMA e cols., 2000) realizaram metanálise envolvendo 3.109 pacientes que compõem a base

de dados dessas publicações, verificando diferença de risco de 12,8 a favor do efeito preventivo do tratamento com interferon ($P < 0,00001$). A análise desses estudos encontra-se resumida na tabela 2.

Tabela 2. Percentual de CHC em pacientes com cirrose pelo VHC tratados versus não tratados com interferon.

Autor e ano	Tipo de Estudo	Não tratados		Tratados		Seguimento médio em meses (variação)
		n	CHC (%)	n	CHC (%)	
Mazella, 1996	ECN, R	91	9 (9,9)	193	5 (2,6)	32 (12-71)
Bruno, 1996	ECN, P	81	14 (17,3)	82	6 (7,3)	68 (60-84)
Fattovich, 1997	ECN, R	136	16 (12)	193	7 (3,6)	60 (1-153)
IIHCSG, 1998	ECN, R	259	48 (18,5)	232	21 (9,1)	ND
Imai, 1998	ECN, R	20	7 (35)	32	8 (25)	48 (3-65)
Gramenzi	ECN, P	72	19 (26,4)	72	6 (8,3)	72 (ND)
Serfaty, 1998	ECN, P	44	9 (20,5)	59	2 (3,4)	40 (6-42)
Niederau, 1998	ECN, P	77	13 (17)	64	3 (4,7)	55 (6-120)
Sofia, 1998	ECN, P	59	4 (6,8)	103	11 (10,7)	43 (ND)
Benvegnú, 1999	ECN, P	77	20 (26)	75	4 (5,3)	72 (ND)
Shioda, 1999	ECN, R	58	18 (31)	588	22 (3,7)	55 (ND)
Yoshida, 1999	ECN, R	107	29 (27,1)	230	33 (14,3)	52 (ND)
Mura, 1999	ECR	29	5 (17,2)	28	0	76 (ND)
Valla, 1999	ECR	61	9 (14,8)	47	5 (10,6)	37 (37-53)
Nishiguchi, 2001	ECR	45	33 (73)	45	12 (27)	98 (31-141)
TOTAL		1216	253 (21)	2043	135 (7)	57 (1-153)

ECN = estudo controlado não randomizado; ECR = estudo controlado randomizado; R = retrospectivo; P = prospectivo, ND = não disponível.

1.3.2 Carcinoma hepatocelular em respondedores *versus* não respondedores

Alguns estudos indicam que pacientes com cirrose pelo VHC que obtiveram resposta ao tratamento com interferon apresentam menor incidência de CHC durante o seguimento, quando comparados aos não respondedores (MAZZELA e cols., 1996; FATTOVICH e cols., 1997; SERFATY e cols., 1998; NIEDERAU e cols., 1998; YOSHIDA e cols., 1999; YABUUCHI e cols., 2000; NISHIGUCHI e cols., 2001). O principal obstáculo encontrado na avaliação desses estudos reside no fato de que os critérios usados para definir resposta ao tratamento não foram compatíveis com a definição virológica de resposta atualmente preconizada pelas reuniões internacionais de consenso (SEEF e HOOFNAGLE, 2003; AFEF, 2002). De fato, a maioria dos estudos avaliou a diminuição da ocorrência de CHC de acordo com a resposta bioquímica sustentada, caracterizada por normalização ou redução significativa dos níveis séricos da ALT após o término do tratamento, ao invés de empregar a RVS.

O uso da resposta bioquímica pela maioria dos autores decorre provavelmente do fato de que todos os estudos publicados até o momento compararam a incidência do CHC em respondedores versus não respondedores a interferon utilizado em monoterapia, tratamento este que apresenta baixa taxa de RVS (0-10%) em cirróticos (MAZZELA e cols., 1996; FATTOVICH e cols., 1997; SERFATY e cols., 1998; NIEDERAU e cols., 1998; YOSHIDA e cols., 1999; YABUUCHI e cols., 2000; NISHIGUCHI e cols., 2001).

Assim, comparando-se a incidência de CHC nos pacientes com cirrose pelo VHC tratados com interferon isolado que obtiveram resposta bioquímica (n=129) com aqueles sem resposta bioquímica (n=646), verificou-se surgimento do CHC em 3,1%

e 9%, respectivamente ($P = 0,024$). A análise desses estudos encontra-se resumida na tabela 3.

Tabela 3. Percentual de CHC em pacientes com cirrose pelo VHC respondedores versus não respondedores ao tratamento com interferon.

Referência	Tipo de Estudo	Respondedores*		Não respondedores		Seguimento médio em meses (variação)
		n	CHC (%)	n	CHC (%)	
Mazella, 1996	ECN, R	39	0	154	5 (3)	32 (12-71)
Fattovich, 1997	ECN, R	14	0	179	7 (4)	60 (1-53)
Serfaty, 1998	ECN, P	6	1 (16)	53	3 (6)	40 (6-42)
Niederau, 1998	ECN, P	2	0	62	3 (5)	55 (6-120)
Yoshida, 1999	ECN, R	53	1 (2)	168	30 (18)	52 (ND)
Nishiguchi, 2001	ECR, P	15	2 (13)	30	10 (33)	98 (31-141)
TOTAL		129	4 (3,1)	646	58 (9)	56 (1-141)

* = resposta bioquímica sustentada, exceto no estudo de Nishiguchi, que utilizou a RVS; ECN = estudo controlado não randomizado ; ECR = estudo controlado randomizado R = retrospectivo; P = prospectivo; ND = não disponível.

Em resumo, os estudos disponíveis até o momento abordando a diminuição da ocorrência do CHC em cirróticos pelo VHC tratados com interferon apresentam sérias limitações: a) não analisaram o efeito do tratamento mais moderno da hepatite C, representado pelo uso de interferon (convencional ou peguilado) combinado com ribavirina, e b) não utilizaram a definição atual de resposta ao tratamento, representada pela RVS. O presente estudo visa contribuir para a avaliação do impacto da erradicação do VHC na progressão da cirrose pelo VHC, avaliando pacientes tratados com interferon convencional associado a ribavirina e empregando o conceito atual de RVS para avaliar o benefício do tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Comparar a incidência de CHC em pacientes com cirrose pelo VHC com e sem resposta sustentada virológica ao tratamento antiviral.

2.2 Objetivo secundário

Comparar pacientes com e sem diagnóstico de CHC durante o seguimento quanto as suas características demográficas (sexo, idade) e clínicas (genótipo, tempo de contágio, tempo de seguimento pós-tratamento).

3. PACIENTES E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado no Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de março de 2001 a julho de 2003. A pesquisa foi autorizada pela Comissão de Ética da instituição (grupo de pesquisa em pós-graduação).

3.1 Pacientes

Foram incluídos 85 pacientes com cirrose pelo vírus C provenientes do ambulatório de hepatites virais do HCPA e clínica privada.

3.1.1 Critérios de inclusão

- a) Ambos os sexos;
- b) Idade superior a 18 anos;
- c) Anti-VHC reagente;
- d) RNA-VHC positivo pré-tratamento;
- e) Diagnóstico histológico de cirrose;
- f) Classificação Child-Pugh A pré-tratamento (Anexo I);
- g) Tratamento com interferon convencional ou peguilado com ou sem ribavirina por período maior ou igual a 6 meses;
- h) Duração do tratamento e dose de interferon e ribavirina >80% do previsto;

- i) Seguimento mínimo de 12 meses após o término do tratamento;
- j) Visitas semestrais com ultrassonografia;
- k) Ausência de CHC (ultrassonografia normal e AFP < 20 ng/ml).

3.1.2 Critérios de exclusão

- a) Evidência de descompensação hepática
- b) Classificação de Child-Pugh com mais de 6 pontos pré-tratamento;
- c) Evidência de carcinoma hepatocelular pré-tratamento;
- d) Evidência clínica e/ou laboratorial sugestiva de outras causas de hepatopatia, tais como consumo de bebidas alcoólicas acima de 100g/semana nos últimos 5 anos, vírus da hepatite B, hepatite auto-imune, hemocromatose, doença de Wilson, alfa-1 antitripsina e/ou uso drogas potencialmente hepatotóxicas;
- e) Perda de seguimento;
- f) Realização de transplante hepático sem evidência de CHC.

3.2 Métodos

3.2.1 Delineamento do estudo

Estudo de coorte retrospectivo. Os pacientes cirróticos foram tratados de acordo com protocolo pré-estabelecido e os dados foram recuperados de

prontuário. Fatores em estudo: presença ou não de RVS; dados clínicos e demográficos. Desfecho: CHC.

3.2.2 Análise estatística

Variáveis não-numéricas foram analisadas pelo teste Exato de Fisher, para comparação entre proporções. Variáveis numéricas foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis, para comparação entre médias. O nível mínimo de significância adotado foi de $\alpha=0,05$.

3.2.3 Cálculo do tamanho da amostra

A amostra mínima necessária foi calculada como sendo de 68 indivíduos, compreendendo 34 com resposta sustentada e 34 sem resposta sustentada, considerando-se as seguintes variáveis: intervalo de confiança de 95%; poder do estudo de 80%; relação não expostos/expostos 1:1; diferença na taxa de resposta entre os grupos estimada em 27% (3% nos não expostos versus 30% nos expostos). Estes cálculos foram realizados no programa STATCALC do EPI-INFO versão 2002. Os dados utilizados como estimativa de incidência anual de CHC em cirróticos com e sem RVS foram retirados das referências mais recentes disponíveis (FATTOVICH e cols. 2001; e NISHIGUCHI e cols.; 2001).

3.2.4 Detecção e genotipagem do VHC

As detecção do VHC foi realizada por meio de técnica imunológica, representada pela pesquisa de anticorpos anti-VHC por enzima imunoensaio de segunda ou terceira geração (ELISA 2 ou 3) e técnica molecular, representada pela pesquisa do RNA do VHC no soro por PCR qualitativo (método in house; Simbios Biotecnologia, Porto Alegre, RS; limite de detecção de 200 cópias/ml ou 50 UI/ml). A genotipagem foi realizada por meio da técnica do polimorfismo do tamanho dos fragmentos de restrição (RFLP; Simbios Biotecnologia, Porto Alegre, RS).

3.2.5 Definição de RVS

RVS foi definida como RNA do VHC negativo por PCR 6 meses após o término do tratamento.

3.2.6 Definição histológica de cirrose

Cirrose foi definida histologicamente por nódulos de regeneração, fibrose e perda da arquitetura hepática .

3.2.7 Definição de descompensação hepática

Descompensação hepática foi definida pela ocorrência de encefalopatia porto-sistêmica em qualquer grau, ascite, icterícia e/ou sangramento de varizes.

3.2.8 Definição de esquemas terapêuticos por protocolo

O protocolo de tratamento utilizado em todos os pacientes incluídos baseou-se no uso de interferon alfa-2a ou alfa-2b (diferentes marcas comerciais fornecidas pela Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul), na dose de 3 milhões de unidades (MU), 3 vezes por semana, por via subcutânea, associado a ribavirina (diferentes marcas comerciais fornecidas pela Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul), na dose de 1.000 a 1.250 mg/dia (de acordo com o peso do paciente <75 kg ou ≥75 kg, respectivamente), por via oral. A duração do tratamento foi de 6 a 12 meses para pacientes com genótipos 2 e 3 do VHC e 12 meses para pacientes com genótipo 1 do VHC. Pacientes sem resultado de genotipagem do VHC disponível pré-tratamento foram tratados por 12 meses. O tratamento foi interrompido em pacientes com PCR positivo no sexto mês de tratamento, sendo considerados não-respondedores. Alguns pacientes foram submetidos a mais de um curso de tratamento, tanto no grupo de respondedores quanto não respondedores. Foram incluídos no presente estudo apenas os pacientes que realizaram pelo menos um curso de tratamento de forma adequada, definida como uso acima de 80% da dose preconizada de interferon e ribavirina por mais de 80% do tempo preconizado de tratamento.

3.2.9 Definição de CHC

O diagnóstico de CHC baseou-se no exame anátomo-patológico e/ou no achado coincidente de lesão focal superior a 2 cm tanto na ultrassonografia abdominal quanto na tomografia helicoidal trifásica, com evidência de captação do contraste na fase arterial, demonstrando hipervascularização arterial da lesão.

3.2.10 Definição do tempo de seguimento

O tempo de seguimento compreende o período entre o final do tratamento (sendo considerado o último tratamento no caso dos pacientes com mais de uma tentativa terapêutica) e a última consulta clínica com ultrassonografia ou ocorrência dos seguintes desfechos: CHC, transplante hepático ou óbito. Apenas pacientes com mínimo de 12 meses de seguimento pós tratamento foram incluídos.

3.2.11 Definição do tempo de contágio

O tempo de contágio compreende o período estimado entre o contágio e o momento do início do tratamento, quando um fator de risco bem definido (transfusão sanguínea ou uso de drogas injetáveis) era conhecido. No caso de haver mais de um fator de risco, escolheu-se sempre o primeiro. No caso do uso de drogas injetáveis, considerou-se o contágio como ocorrendo nos primeiros 6 meses de uso.

3.2.12 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do HCPA.

4. RESULTADOS

Foram avaliados 85 pacientes VHC positivos com diagnóstico histológico de cirrose, clínica e laboratorialmente compensados (Child A), sem qualquer história prévia de descompensação. Destes, 56 (66%) eram homens e 29 (34%) mulheres. A idade variou entre 32 e 72 anos, com mediana de 51 anos e média de 51,9 anos e desvio padrão (DP) de $\pm 9,6$ anos. Os pacientes foram seguidos com ultrassonografia semestral por 12 a 96 meses, com média de 29,9 meses e desvio padrão (DP) de ± 19 meses. O resultado do teste de genotipagem do VHC encontrava-se disponível em 71 pacientes (84%), sendo do tipo 1 em 21 pacientes (30%), tipo 2 em 4 pacientes (6%) e tipo 3 em 46 pacientes (64%). Foram diagnosticados 9 casos de CHC, com incidência anual de 4,4%.

Todos pacientes foram tratados pelo menos uma vez, sendo 9 (11%) tratados com interferon monoterapia por 12 meses, 71 (83%) tratados com interferon convencional e ribavirina por 6-12 meses e 5 (6%) tratados com interferon peguilado e ribavirina por 6-12 meses. Dos 85 pacientes, 17 (20%) foram submetidos a um segundo tratamento, sendo 3 (18%) tratados com interferon convencional e ribavirina por 6-12 meses e 14 (82%) tratados com interferon peguilado e ribavirina por 6-12 meses.

Os dados referentes ao tipo de tratamento (interferon monoterapia, interferon com ribavirina ou interferon peguilado com ribavirina), tempo de tratamento (6 ou 12 meses), número de tratamentos (1 ou 2), bem como o tempo de seguimento pós-tratamento de cada indivíduo e ocorrência de CHC, podem ser visualizados na figura 3 (pacientes com RVS) e figura 4 (pacientes sem RVS).

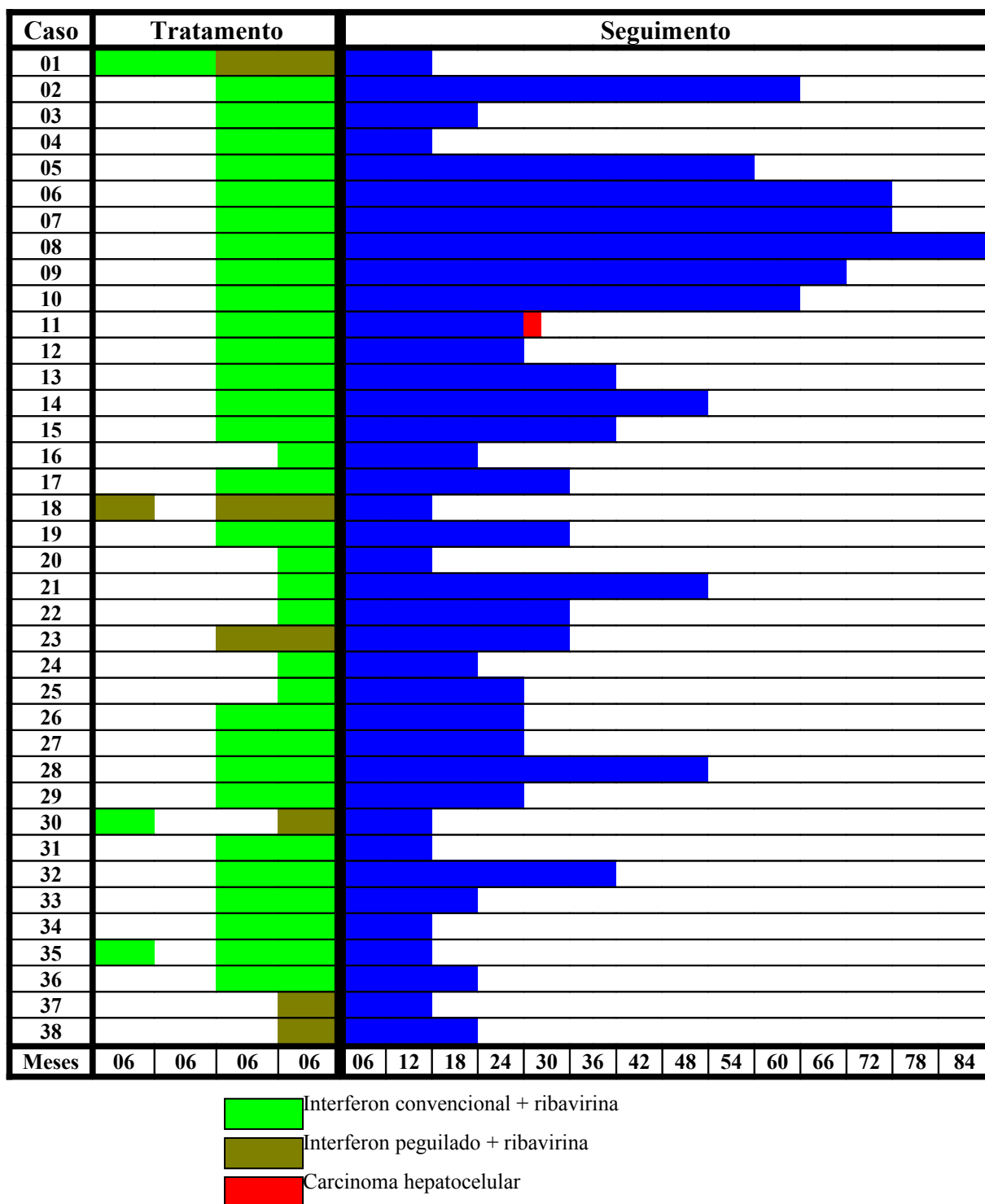


Figura 3. Tipo, duração e número de tratamentos realizados, bem como o tempo individual de seguimento pós-tratamento e ocorrência de carcinoma hepatocelular em pacientes com resposta virológica sustentada.

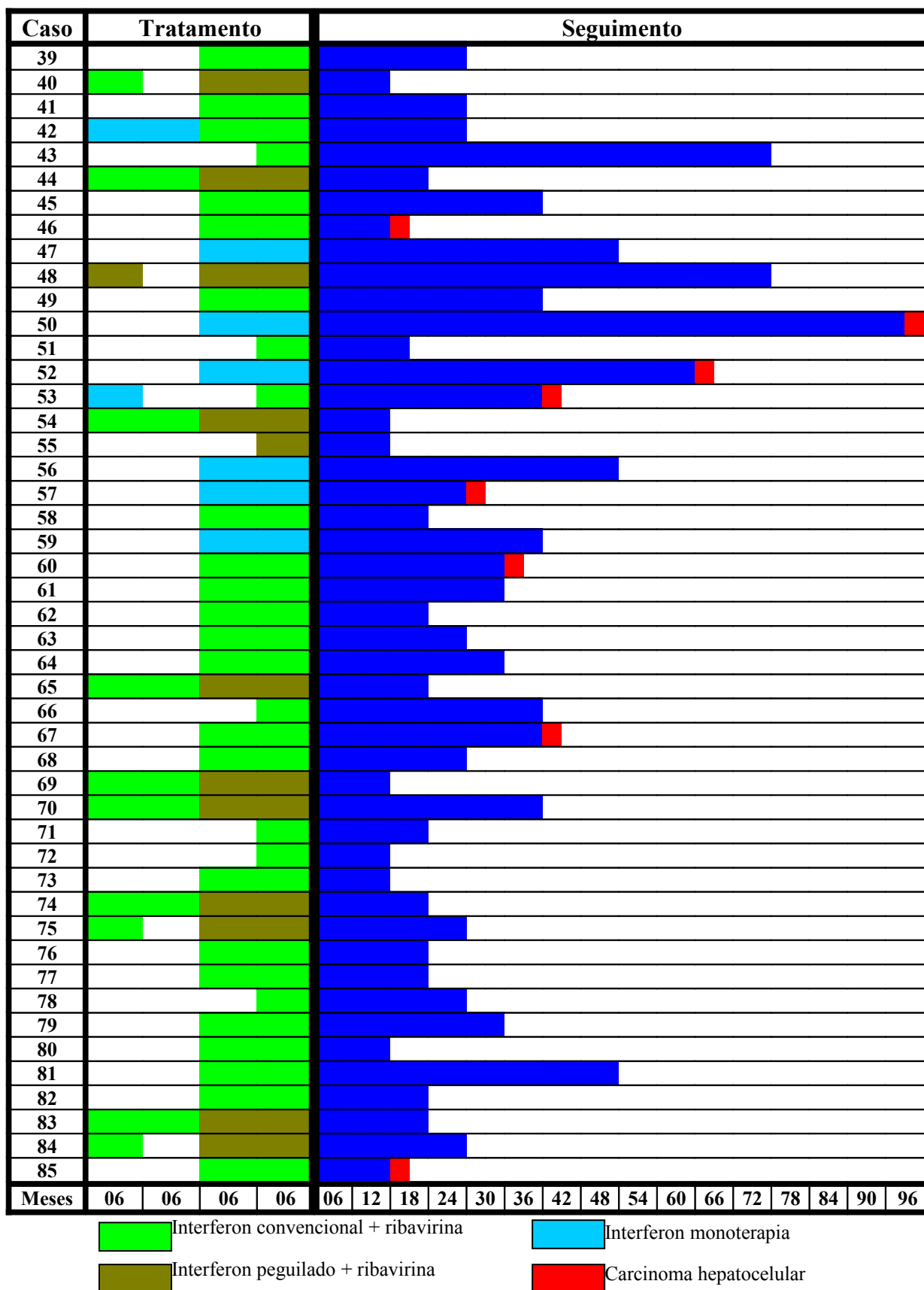


Figura 4. Tipo, duração e número de tratamentos realizados, bem como o tempo individual de seguimento pós-tratamento e ocorrência de carcinoma hepatocelular em pacientes sem resposta virológica sustentada.

Quanto a resposta ao tratamento, verificou-se que 38 pacientes (45%) alcançaram a RVS e 47 (55%) não. O tempo médio de seguimento no grupo com RVS foi de $32,1 \pm 20$ meses (variação: 12 - 84 meses) *versus* $28,2 \pm 18$ meses (variação: 12 - 96 meses) no grupo sem RVS ($P = 0,51$). As características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem RVS encontram-se resumidas na tabela 4.

Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem RVS.

	Com RVS n = 38	Sem RVS n = 47	P
Média de idade pré-tto. (anos \pm DP)	51,1 \pm 8,3	52,6 \pm 10,5	0,5
Sexo masculino n (%)	24 (63)	32 (68)	0,4
Genótipo 1 n (%)	5/32 (16)	16/39 (41)	0,04
Tempo de Contágio[†] (meses \pm DP)	22,2 \pm 6,3*	22,5 \pm 7,1**	0,99
Média de IFN por pcte. (MU)	409	500	0,1
CHC n (%)	1 (2,6)	8 (17)	0,03

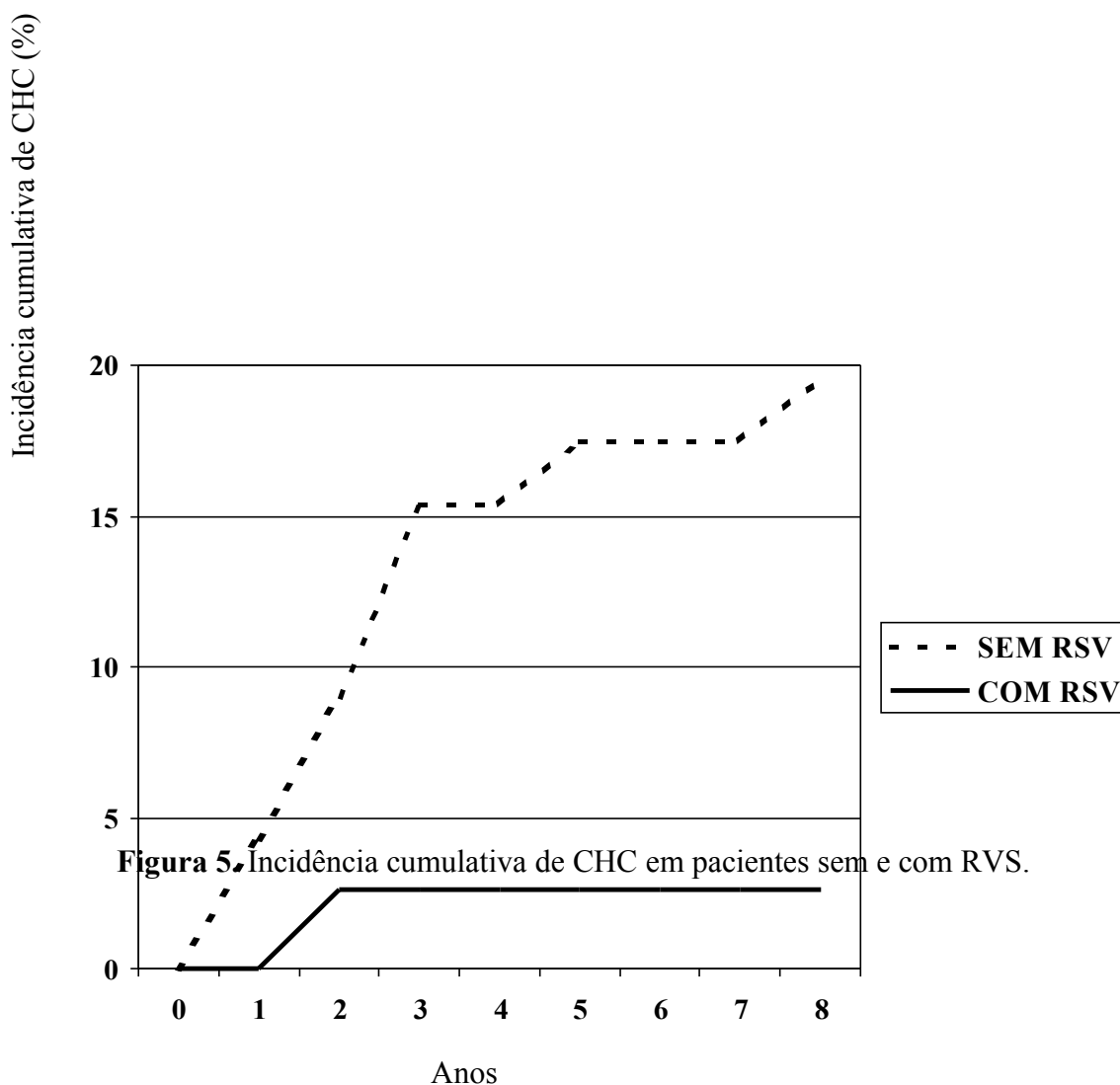
RVS = resposta virológica sustentada; tto. = tratamento; MU = milhões de unidades; IFN = interferon (dose de peguilado calculada como convencional); pcte. = paciente; CHC = carcinoma hepatocelular. DP = desvio padrão.

[†] Tempo estimado entre o contágio e o tratamento, quando fator de risco (transfusão sanguínea ou uso de drogas injetáveis) era conhecido.

* Dados disponíveis em 24/38 pacientes; ** Dados disponíveis em 30/47 pacientes

O CHC foi diagnosticado em 1 (3%) dos 38 pacientes com RVS, 24 meses após o término do tratamento, e em 8 (17%) dos 45 pacientes sem RVS, em média 38,3 meses após o término do tratamento (Figura 5). A diferença foi estatisticamente

significativa ($P = 0,02$; razão de chances: 0,13; intervalo de confiança de 95%: 0,006 - 0,9).



A diferença de risco (DR) entre os pacientes com e sem RSV foi de 14 (intervalo de confiança de 95%: 26,3 - 2,5). O número necessário de pacientes tratados (NNT) com RSV para prevenir um caso de CHC foi calculado por meio da fórmula $(1/DR) \times 100$ como sendo 7 (intervalo de confiança de 95%: 3,8 - 40). As

características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem CHC encontram-se resumidas na tabela 5.

Tabela 5. Características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem CHC.

	Com CHC n = 9	Sem CHC n = 76	P
Média de idade pré-tto. (anos ± DP)	54,2 ± 11,2	51,6 ± 9,4	0,6
Sexo masculino n (%)	7 (78)	49 (65)	0,3
Genótipo 1 n (%)	2/5 (40)	19/66 (29)	0,6
Tempo de contágio[†] (meses ± DP)	26 ± 14*	22,1 ± 6,2**	0,6
Média de IFN por pcte. (MU)	432	463	0,4
RVS n (%)	1 (11)	37 (49)	0,03

RVS = resposta virológica sustentada; tto. = tratamento; MU = milhões de unidades; IFN = interferon (dose de peguilado calculada como convencional); pcte. = paciente; CHC = carcinoma hepatocelular; DP = desvio padrão.

[†] Tempo estimado entre o contágio e o tratamento, quando fator de risco (transfusão sanguínea ou uso de drogas injetáveis) era conhecido.

* Dados disponíveis em 3/9 pacientes; ** Dados disponíveis em 51/76 pacientes.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, procurou-se estabelecer a relação entre a erradicação sustentada do RNA do VHC e a ocorrência de CHC durante o seguimento prolongado de pacientes com cirrose pelo VHC. Diversos autores têm abordado essa questão, sendo que os resultados dos principais estudos encontram-se resumidos em três metanálises recentes (POYNARD e cols., 1998; CAMMÀ e cols., 2001).

A primeira metanálise, publicada em 1998 por Poynard e cols. (POYNARD e cols., 1998), reuniu 7 estudos controlados, sendo 2 randomizados (NISHIGUCHI e cols., 1995; VALLA e cols., 1999) e 5 não-randomizados (IIHCSG, 1998; SERFATY e cols., 1998; BENVEGNI e cols., 1996; MAZZELLA e cols., 1996; CHRISTIDIS V. e BEAUGRAND M., comunicação pessoal APUD POYNARD e cols., 1998). Os resultados dessa metanálise mostraram que, entre os 703 pacientes com cirrose pelo VHC tratados com interferon monoterapia, 43 (6,1%) desenvolveram CHC. Por outro lado, 127 (19,3%) dos 659 cirróticos não tratados desenvolveram CHC, sendo a diferença estatisticamente significativa ($P < 0,001$).

A segunda metanálise, publicada 3 anos depois por Cammà e cols. (CAMMÀ e cols., 2001), chegou a resultados semelhantes. Nesta, foram reunidos 14 estudos controlados, sendo 3 randomizados (NISHIGUCHI e cols., 1995; MURA e cols., 1998; VALLA e cols., 1999) e 11 não-randomizados (MAZZELLA e cols., 1996; BRUNO e cols., 1997; FATTOVICH e cols., 1997; IIHCSG, 1998; IMAI e cols., 1998; SERFATY e cols., 1998; SOFIA e cols., 1998; BENVEGNI e cols., 1998; SHIODA e cols., 1999; YOSHIDA e cols., 1999; GRAMENZI e cols., 2001). Da mesma forma que o ocorrido na metanálise anterior, os resultados mostraram

ocorrência de CHC em apenas 132 (6,7%) dos 1.979 pacientes com cirrose pelo VHC tratados com interferon monoterapia, versus 224 (19,8%) dos 1.130 cirróticos não tratados. A diferença foi altamente significativa ($P < 0,00001$).

A terceira metanálise também publicada em 2001, reuniu 11 estudos controlados (NISHIGUCHI e cols., 1995; VALLA e cols., 1999; MAZZELLA e cols., 1996; BRUNO e cols., 1997; FATTOVICH e cols., 1997; IIHCSG, 1998; IMAI e cols., 1998; SERFATY e cols., 1998; BENVENEGNU e cols., 1998; YOSHIDA e cols., 1999; OKANOUE e cols., 1999) com um total de 2.178 pacientes cirróticos, sendo 1223 tratados e 955 não tratados com interferon, confirmando os achados das metanálises anteriores. Os resultados mostraram ocorrência de CHC em 100 (8.2%) pacientes com cirrose pelo VHC tratados com interferon monoterapia, *versus* 205 (21.5%) cirróticos não tratados. A diferença foi significativa ($P < 0,001$), com probabilidade 3 vezes maior de CHC nos não tratados (intervalo de confiança 95%: 2,3 - 3,9).

Apesar de todas as metanálises terem obtido resultados significativos a favor do efeito protetor do interferon na gênese do CHC, deve-se ressaltar que a maioria dos estudos incluídos possuía delineamento não-randomizado, sujeito principalmente a ocorrência de viés de seleção, o qual pode gerar resultados incorretos e propiciar falsas associações (SACKS e cols., 1982; SACKS e cols., 1987; CAMMÀ e cols., 2001). De fato, apenas 3 dos estudos avaliados nessas metanálises eram ensaios randomizados controlados originalmente projetados para avaliar o efeito do interferon na ocorrência de CHC em cirróticos pelo VHC (NISHIGUCHI e cols., 1995; MURA e cols., 1998; VALLA e cols., 1999).

O delineamento retrospectivo, utilizado pela maioria dos estudos que nalaizaram o efeito do interferon na prevenção do CHC, tem sido criticado por propiciar a existência de diferenças em potencial entre o grupo tratado e não tratado, havendo certa tendência compreensível em tratar-se indivíduos com doença menos avançada e deixar de tratar aqueles com doença mais avançada. O estudo de Fattovich e cols. (FATTOVICH e cols., 1997) bem exemplifica essa questão, ao realizar análise retrospectiva de uma coorte de 329 pacientes com cirrose pelo VHC acompanhados por período médio de 5 anos, o CHC foi detectado em 12% dos 136 pacientes não tratados e 4% dos 193 pacientes tratados com interferon. Inicialmente essa diferença pareceu marginalmente significativa em análise univariada, porém, neste estudo, verificou-se que os pacientes não tratados eram mais velhos e tinham doença hepática mais avançada. Ao aplicar análise multivariada, os autores verificaram que a incidência de CHC, após ajuste das variáveis basais discrepantes pelo modelo de regressão logística de Cox, foi semelhante nos pacientes tratados e não tratados (2,1% *versus* 2,7%).

Interessante notar que Cammà e cols. (CAMMÀ e cols., 2001) procuraram verificar se eventuais diferenças basais porventura encontradas entre os grupos tratados e não tratados poderiam alterar as conclusões da metanálise sobre o efeito benéfico do interferon na prevenção do CHC. Surpreendentemente, os autores encontraram diferença de risco significativa na incidência do CHC nos pacientes tratados com interferon versus seus controles, tanto nos estudos que apresentaram homogeneidade das características basais da população (diferença de risco = 11,1) quanto nos estudos que não apresentaram (diferença de risco = 13,8).

No presente estudo, apesar de utilizarmos o delineamento retrospectivo, procurou-se selecionar coorte com características pré-tratamento semelhantes entre os grupos, visto que todos foram tratados. Justamente por esse fato, escapamos do viés representado pela seleção de pacientes tratados *versus* não tratados. De fato, foram incluídos apenas pacientes com cirrose compensada que realizaram um ou mais cursos adequados de tratamento. Além disso, todos eram Child A e nenhum possuía história de descompensação prévia ou uso de álcool nos últimos 5 anos.

No entanto, sabe-se que a classificação Child não é perfeita, podendo existir diferenças significativas mesmo entre pacientes com a mesma pontuação. De fato, estudo recente do grupo de Barcelona mostrou que pacientes cirróticos Child A com gradiente de hipertensão porta superior a 10 mmHg apresentaram maior mortalidade durante cirurgia para ressecção de CHC em comparação com aqueles que possuíam nível de gradiente de hipertensão porta inferior a 10 mmHg (BRUIX e cols., 1996). A característica invasiva da medida do gradiente de hipertensão porta, associada ao delineamento retrospectivo do estudo, impediu seu emprego na presente análise. Além disso, deve ser considerado que existem outras classificações que poderiam ser empregadas para definir o prognóstico de pacientes com cirrose, tal como o modelo para doença hepática terminal (MELD). Porém, este método de avaliação foi criado principalmente para estabelecer a prioridade de transplante hepático, indicando, entre pacientes Child C, quais os que apresentariam maior probabilidade de morte em 3 meses (MALINCHOC e cols., 2000). Portanto, seria inadequado utilizá-lo para classificar os pacientes desse estudo, todos Child A.

Da mesma maneira, o delineamento retrospectivo de nosso estudo impede a análise do efeito de outros fatores de risco para CHC com potencial de confundir os

resultados, tais como contato com aflatoxinas, vírus B oculto, uso sub-reptício de álcool, entre outros. Assim, não há dúvida que o ideal seria realizar estudo prospectivo randomizado, porém, ensaios clínicos randomizados comparando pacientes cirróticos tratados versus não tratados não são mais possíveis, pois o tratamento dessa população já está aprovado por reuniões internacionais de consenso (SEEF e HOOFNAGLE, 2003; AFEF, 2002), tornando anti-ética a criação de grupo controle sem tratamento (GRAMENZI e cols., 2001). Em casos semelhantes, nos quais estudos randomizados controlados não são factíveis, aceita-se o emprego de estudos não-randomizados controlados e técnicas de metanálise para responder questões clínicas relevantes (OZMINKOWSKI e cols., 1988).

Outras variáveis que poderiam afetar os resultados das metanálises foram estudadas por Cammà e cols. (CAMMÀ e cols., 2001). Os autores encontraram considerável variabilidade na magnitude do efeito do tratamento sobre o risco de CHC entre os diferentes estudos e consideraram que esse achado poderia não estar relacionado ao fato do tratamento ser mais eficaz na redução do CHC em alguns grupos, mas sim poderia simplesmente refletir eventuais diferenças na incidência do CHC nos controles não tratados.

De fato, os autores verificaram grande diferença entre alguns estudos quanto ao risco basal de CHC nos controles não tratados, as quais variaram desde 7% (SOFIA e cols., 1998) até 38% (NISHIGUCHI e cols., 1995). Curiosamente, o estudo com menor risco basal de CHC foi o único a não demonstrar qualquer benefício do tratamento com interferon na prevenção do CHC em pacientes com cirrose pelo VHC (SOFIA e cols., 1998). Por outro lado, o estudo com maior risco basal de CHC foi o que encontrou o maior benefício do tratamento com interferon na prevenção do CHC

nessa população (NISHIGUCHI e cols., 1995). Na tentativa de diminuir a heterogeneidade dos resultados analisados, Cammà e cols. (CAMMÀ e cols., 2001) refizeram os cálculos retirando ambos estudos com resultados extremos mencionados anteriormente, mostrando que o efeito benéfico do interferon persistia de forma estatisticamente significativa, tanto com testes paramétricos (coeficiente de correlação de Pearson = 0,77; $P = 0,0001$) quanto com testes não paramétricos (coeficiente de correlação de Spearman = 0,74; $P = 0,0001$).

Além da estratégia de retirar os estudos com valores extremos, Cammà e cols. (CAMMÀ e cols., 2001) avaliaram separadamente estudos com diferentes delineamentos (randomizados *versus* não randomizados), estudos com pacientes de diferentes origens étnicas (Europeus *versus* Orientais), estudos com diferentes incidências de CHC nos controles (acima de 20% *versus* abaixo de 20%), estudos com diferentes tipos de publicação (artigos completos *versus* resumos) e estudos com diferentes tempos de seguimento (acima de 60 meses *versus* abaixo de 60 meses).

Resultados consistentes foram observados apenas nos estudos com as seguintes características: ensaios randomizados, pacientes Europeus, incidência de CHC nos controles abaixo de 20%, estudos publicados como artigos completos e estudos com seguimento acima de 60 meses. Corrigindo a análise de acordo com estas características, os estudos tornam-se homogêneos e os resultados continuam demonstrando efeito benéfico do interferon na prevenção do CHC. No presente estudo, apesar de não ser randomizado e contar com seguimento médio inferior a 60 meses, incluímos apenas pacientes ocidentais e a incidência de CHC nos controles foi inferior a 20%, o que torna nossa análise moderadamente homogênea de acordo com os padrões descritos por Cammà e cols.

Os estudos japoneses (NISHIGUCHI e cols., 1995; IMAI e cols., 1998; SHIODA e cols., 1999; YOSHIDA e cols., 1999) tiveram grande influência no resultado das metanálises devido a alta incidência de CHC nos pacientes não tratados (5-6% ao ano). Isto pode ser explicado tanto pela intensidade dos programas de triagem neste país, quanto a fatores genéticos e dietéticos desta população, bem como distribuição da doença em diferentes faixas etárias, quando comparados a estudos ocidentais, nos quais a incidência anual de CHC nos controles não tratados é de aproximadamente 2% (FATTOVICH e cols., 1997).

Nesse aspecto, nosso estudo encontrou 17% de CHC em pacientes cirróticos não respondedores. Como o seguimento médio do grupo sem RVS foi de 28 meses, calculou-se a incidência anual de CHC nesses pacientes como sendo de cerca de 7%. O fato desse achado ser diferente do relatado em outras séries ocidentais parece indicar que a ausência de RVS ao interferon tende a selecionar subgrupo de pacientes com maior risco de CHC. Como a única diferença encontrada entre os grupos com e sem RVS, além do percentual de CHC, foi o genótipo do VHC (tabela 4), devemos questionar se essa variável poderia ter relação com a gênese do CHC.

Embora o entendimento atual indique que o genótipo do VHC não parece influir na história natural da hepatite crônica C (ROMEIO e cols., 1996; SEEF, 1999; MATSUMURA e cols., 2000; LIU e cols., 2003) é interessante notar que diversos relatos mostram maior evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular nos pacientes com genótipo 1 do VHC, tanto pré-transplante hepático (DUSHEIKO e cols., 1994; ICHIMURA e cols., 1994; TANAKA e cols., 1995; KOBAYASHI e cols., 1996; BRUNO e cols., 1997), quanto pós-transplante (GORDON e cols., 1997; CHARLTON, 2003).

Em nosso estudo, a comparação entre os 9 pacientes com CHC e os 76 pacientes sem CHC mostrou tendência a uma maior prevalência do genótipo 1 do VHC no grupo com CHC (40%) *versus* sem CHC (29%). Embora a diferença tenha sido considerada não significativa, deve ser ressaltado que o resultado da genotipagem do VHC só estava disponível em 5 dos 9 pacientes com CHC, dificultando a interpretação do verdadeiro impacto do genótipo 1 no desenvolvimento do CHC.

Outro ponto importante a ser considerado, reside no fato de que a maioria dos estudos que avaliaram o efeito do tratamento do VHC na incidência do CHC usaram apenas interferon convencional em monoterapia, o qual possui baixo percentual de RVS em pacientes com VHC, especialmente quando a doença encontra-se em estágio avançado. Nesse sentido, o achado de diferença significativa entre os grupos reveste-se de significado especial, sugerindo que o emprego de esquemas terapêuticos mais eficazes poderiam aumentar consideravelmente o impacto do tratamento sobre a ocorrência de CHC (PAPATHEODORIDIS e cols., 2001).

Com efeito, 2 grandes estudos internacionais publicados em 1998 (McHUTCHISON e cols., 1998; POYNARD e cols., 1998) compararam interferon monoterapia *versus* interferon com ribavirina em pacientes com hepatite crônica C, verificando que o percentual de RVS obtida foi significativamente maior naqueles indivíduos submetidos ao tratamento combinado por 6 meses (33%) ou 12 meses (41%) *versus* interferon monoterapia por 12 meses (16%).

Mais recentemente dois outros estudos multicêntricos internacionais compararam o uso de 12 meses de interferon peguilado com ribavirina *versus* interferon convencional com ribavirina, encontrando diferença significativa no percentual de RVS, da ordem de 54% *versus* 47% em um estudo (MANNIS e cols.,

2001) e 56% *versus* 44% em outro estudo (FRIED e cols., 2002). Interessante notar que, nesse último estudo, a RVS nos pacientes com fibrose em ponte ou cirrose tratados com interferon peguilado e ribavirina foi de 43%, contrastando com o valor de 10% obtido em pacientes semelhantes tratados com interferon monoterapia no estudo de Poynard e cols. (POYNARD e cols., 1998).

Assim, verifica-se que o baixo percentual de RVS obtido com interferon monoterapia em cirróticos praticamente impede que a análise dos resultados seja feita com base na erradicação do RNA do VHC, forçando os autores a comparar o efeito de variáveis alternativas na ocorrência de CHC, tais como tratamento *versus* não tratamento, bem como resposta bioquímica presente *versus* ausente, representada pela normalização ou não das aminotransferases após o tratamento com interferon.

Nesse sentido, Cammà e cols. (CAMMÀ e cols., 2001) realizaram sub-análise do impacto da resposta bioquímica ao interferon na prevenção do CHC, mostrando diferença de risco de 19,1% (intervalo de confiança de 13,1% a 25,2%; $P < 0,00001$) a favor dos pacientes com normalização sustentada da ALT pós-tratamento. Interessante notar que, nessa metanálise, o número de pacientes com cirrose pelo VHC que necessitariam ser tratados para prevenir um caso de CHC foi estimado em 10. No entanto, selecionando apenas os pacientes com normalização sustentada da ALT pós-tratamento esse número caiu para 5,2, destacando a importância da resposta bioquímica na ocorrência do CHC.

Porém, deve-se ressaltar que existe discordância entre a resposta bioquímica e a virológica (MORISHIMA e GRETCH, 1999). De fato, Tong e cols. (TONG e cols., 1997) relataram sua experiência com 20 pacientes com hepatite crônica C que apresentavam ALT normal 6 meses após o tratamento com interferon monoterapia,

verificando que 8 (40%) possuíam RNA do VHC positivo por PCR. Seguimento por 3 anos mostrou elevação da ALT em 88% dos 8 pacientes com PCR positivo *versus* nenhum dos 12 casos com ALT normal e PCR negativo no sexto mês pós-tratamento. Esse dado, corroborado por outros autores (CHEMELLO e cols., 1996; LARGHI e cols., 1998), indica a superioridade da PCR sobre a ALT na definição de resposta ao tratamento com interferon em pacientes com hepatite C.

Contudo, existem alguns pacientes com hepatite C tratados com interferon que, apesar de permanecer com PCR positivo pós-tratamento, passam a apresentar resposta bioquímica sustentada. Talvez esse subgrupo de pacientes tenha, na prática, redução da incidência do CHC semelhante aos que erradicaram o RNA do VHC. Com efeito, estudo recente realizou seguimento de 419 pacientes com hepatite crônica C tratados com interferon. Os pacientes foram seguidos prospectivamente por média de 5 anos, verificando-se que os indivíduos com ALT normal, tanto PCR negativos (n = 126) quanto PCR positivos (n = 49), apresentaram incidência de CHC significativamente menor do que os 244 pacientes com ALT elevada e PCR positivo ($P = 0,001$), indicando que a resposta bioquímica sustentada parece ser tão eficaz para prevenir o CHC quanto a RVS (YABUUCHI e cols., 2000).

Esse fato parece ser confirmado pela metanálise publicada por Papatheodoridis e cols. (PAPATHEODORIDIS e cols., 2001), onde o impacto da resposta bioquímica sustentada foi analisado com base em 5 estudos (NISHIGUCHI e cols., MAZZELLA e cols., 1996; FATTOVICH e cols., 1997; YOSHIDA e cols., 1999; OKANOUE e cols., 1999). O CHC foi diagnosticado em apenas 1 dos 115 pacientes com ALT normal pós-tratamento (0,9%) *versus* 51 dos 568 pacientes que permaneceram com ALT elevada (9%), sendo esta diferença considerada estatisticamente significativa

(razão de chances: 3,7; intervalo de confiança de 95%: 1,7 - 7,8; $P < 0,001$). A única ressalva a ser feita é que nesses estudos a RVS não foi avaliada, sendo impossível saber quantos dos pacientes com ALT normal haviam de fato erradicado o VHC.

Já no estudo de Shindo e cols. (SHINDO e cols., 2001 - Hepatology. 2001 May;33(5):1299-302. - Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. Shindo M, Hamada K, Oda Y, Okuno T.), 250 pacientes com hepatite crônica C tratados com interferon foram separados em grupos bem determinados e seguidos por 8 a 11 anos pós-tratamento. A incidência do CHC foi de 3% nos 67 pacientes que apresentaram RVS, 4% nos 26 com ALT persistentemente normal sem erradicação do VHC e 22% nos não respondedores, sendo a diferença estatisticamente significativa entre os não respondedores e os demais grupos ($P = 0,0001$), porém não significativa entre os indivíduos com ALT normal, independente do resultado do PCR.

Assim, verifica-se que alguns pacientes tratados com interferon podem manter ALT normal após o término do tratamento mesmo sem eliminar o RNA do VHC. A evolução para CHC parece ser menor nesses casos, semelhante a descrita em pacientes que eliminaram o VHC. Em nossa série, todos os pacientes que eliminaram o VHC normalizaram a ALT, enquanto que os demais mantiveram níveis alterados e flutuantes, impedindo a análise de subgrupo com ALT persistentemente normal e PCR positivo. O fato de não termos verificado nenhum paciente com resposta bioquímica sustentada entre os 47 não respondedores virológicos, sugere que a ocorrência desse fenômeno seja infrequente em pacientes com cirrose pelo VHC tratados com interferon combinado ou não com ribavirina.

Nosso estudo encontrou apenas 1 caso de evolução para CHC em pacientes cirróticos com RVS ao tratamento antiviral seguidos por período médio superior a 30 meses. Esse dado é muito animador, pois indica que a erradicação sustentada do VHC pode ser usada como marcador indireto de bom prognóstico nessa população. Contudo, o tempo de seguimento dos pacientes nesse estudo foi limitado, devendo-se evitar extrapolar esses resultados para períodos maiores. É possível que a eventual proteção conferida pela erradicação do RNA do VHC seja superada com o passar do tempo pela ação carcinogênica da própria cirrose, mesmo inativa.

De fato, a literatura vem apresentando relatos da ocorrência de CHC em pacientes que já haviam erradicado o VHC de forma sustentada há alguns anos. (TAMORI e cols., 1996; HIRASHIMA e cols., 1996; MIYANO e cols., 1999; INOUE e cols., 1999; YAMAGUCHI e cols., 1999; YAMADA e cols., 2000; YAMAURA e cols., 2002; ENOKIMURA e cols., 2003). Destaca-se que a maioria desses estudos constituem relatos de casos isolados, geralmente envolvendo indivíduos tratados já em fase de cirrose muito avançada, porém, a série recentemente publicada por Enokimura e cols. (ENOKIMURA e cols., 2003) difere dos demais. Nesse estudo, os autores relatam o seguimento de 462 pacientes com hepatite crônica C tratados com interferon. Destes, 142 (30,7%) alcançaram RVS, sendo que 6 (4,2%) desenvolveram CHC 32 a 99 meses (média de 59,2 meses) pós-tratamento.

Nesse sentido, existe publicação advertindo para o fato de que o tratamento antiviral tem maior chance de impedir o CHC quando realizado mais precocemente na história natural da doença, de preferência em fase não cirrótica, melhorando inclusive a sobrevida a longo-prazo (OKANOUE e cols., 1999; YOSHIDA e cols., 2002; IMAZEKI e cols., 2003). O fato do CHC ocorrer após a eliminação do VHC sugere a

existência de outros possíveis mecanismos oncogênicos independentes da presença desse agente viral, provavelmente ligados a fibrose e/ou cirrose subjacente (CAMMÀ e cols., 2001). Recomenda-se, portanto, que os pacientes cirróticos permaneçam em avaliação periódica para detecção precoce do CHC, mesmo após a eliminação do VHC.

O presente estudo procurou verificar se o tratamento antiviral de pacientes com cirrose pelo VHC pode reduzir a incidência do CHC. Apesar das limitações inerentes ao delineamento retrospectivo, o efeito benéfico da RVS mostrou diferença estatisticamente significativa em relação aos não respondedores, semelhante ao descrito na comparação entre tratados *versus* não tratados explorada nas três metanálises publicadas sobre o assunto. O mérito desse estudo foi analisar a RVS, ao invés da resposta bioquímica, bem como utilizar esquemas terapêuticos mais modernos, incluindo os interferons peguilados associados a ribavirina. Espera-se que a comprovação do benefício da RVS permita maior espaçamento dos intervalos dos exames de imagem para detecção precoce do CHC nesses indivíduos, reduzindo custos, melhorando a qualidade de vida e, sobretudo, modificando a história natural da cirrose pelo VHC.

6. CONCLUSÕES

Verificou-se redução estatisticamente significativa na incidência de CHC em pacientes cirróticos pelo VHC que alcançaram a RVS em comparação aos não respondedores.

Comparando-se os pacientes com e sem diagnóstico de CHC durante o seguimento pós-tratamento, verificou-se que a única característica com diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi a ocorrência de RVS. Os demais parâmetros avaliados (sexo, idade, genótipo, tempo de contágio e tempo de seguimento) foram semelhantes entre os dois grupos.

Postula-se que a erradicação do RNA do VHC pode tanto representar fator protetor direto contra o CHC, quanto servir como marcador indireto para identificar cirróticos com menor probabilidade de desenvolver CHC.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberti A, Chemello L, Benvegnú L. Natural history of hepatitis C. *J Hepat* 1999; 31 (Suppl. 1): 17-24.
- Alter MJ, Moyer LA. The importance of preventing hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18 (Suppl 1): S6-10.
- Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). Consensus conference. Treatment of hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26 (Spec No 2): B303-20.
- Befeler S, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: Diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122: 1609-19.
- Benvegnu L, Alberti A. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in HCV infection. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 49S-55S.
- Benvegnu L, Chemello L, Noventa F, Fattovich G, Pontisso P, Alberti A. Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer* 1998; 83: 901-9.
- Benvegnu L, Fattovich G, Noventa V, et al. Concurrent hepatitis B and C infection and risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Cancer* 1994; 74: 2442-8.
- Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-9.

- Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of Primary Liver Cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271-85.
- Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in non-fibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000; 32: 200-4.
- Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-22.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management on hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
- Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology* 1997; 25: 754-8.
- Camma C, Giunta M, Andreone P, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34: 593-602.
- Chalasani N, Horlander JC, Said A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2988-93.
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-9.

- Charlton, M. Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation, *Clin Liver Dis* 7(2003): 585-602.
- Chemello L, Cavalleto L, Casarin C, et al. Persistent hepatitis C viremia predicts late relapse after sustained response. *Ann Intern Med* 1996; 124: 1058-60.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999; 31: 133-41.
- Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 675-80.
- Colombo M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 263-9.
- Cottone M, Turri M, Caltagirone M, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein. *J Hepatol* 1994; 21: 1029-34.
- De Mitri S, Poussin K, Baccarini P, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis, *Lancet* 1995; 345: 413-5.
- Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999; 29: 1596-601.
- Donato F, Boffeta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75: 347-54.

- Dusheiko G, Weiss HS, Brown D, et al. Hepatitis C virus genotypes: An investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994; 19: 13-8.
- El Serag HB and Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-50.
- El Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liv Dis* 2001; 5: 87-107.
- Enokimura N, Shiraki K, Kawakita T, et al. Hepatocellular carcinoma development in sustained viral responders to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Anticancer Res* 2003; 23: 593-6.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1997; 27: 201-5.
- 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.
- Fattovich G, Schalm SW. Effect of antiviral therapy for chronic viral hepatitis on patient survival. In: Arroyo V, Bosch J, Bruix J, et al, Editors. *Therapy in Hepatology*. Barcelona, Espanha: Ars Medica; 2001: 257-76.
- Fausto N, Shank PR. Oncogene expression in liver regeneration and hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 1983; 3: 1010-6.
- Fleischmann WR, Fleischmann CM. Mechanisms of interferons' antitumor actions. In: Baron S, Coppenhaver DH, Dianzani F, et al, Editors. *Interferons: Principles*

and medical applications. 1st edition, Galveston, USA: University of Texas; 1992: 299-309.

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.

Gale M Jr, Kwieciszewski B, Dossett M, Nakao H, Katze MG. Antiapoptotic and oncogenic potentials of hepatitis C virus are linked to interferon resistance by viral repression of the PKR protein kinase. *J Virol* 1999; 73: 6506-16.

Ganne-Carrie N, Chevret S, Barbare JC, et al. Practical screening and early treatment of hepatocellular carcinoma. Results of a French survey. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 570-7.

Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726-48.

Ghebranious N, Sell S. Hepatitis B injury, male gender, aflatoxin, and p53 expression each contribute to hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Hepatology* 1998; 27: 383-439.

Goncalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianopolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997; 39: 165-70.

Gordon FD, Poterucha JJ, Germer J, et al. Relationship between hepatitis C genotype and severity of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1419-23.

- Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, et al. Impact of interferon therapy on the natural history of HCV-related cirrhosis, *Gut* 2001; 48: 843-8.
- Hassan MM, Zaghloul AS, El Serag HB, et al. The role of hepatitis C in hepatocellular carcinoma: a case control study among Egyptian patients. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 123-6.
- Hellerbrand C, Hartmann A, Richter G, et al. Hepatocellular carcinoma in southern Germany: epidemiological and clinicopathological characteristics and risk factors. *Dig Dis* 2001; 19: 345-51.
- Henrion J, Libon E, De Maeght S, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma: compliance and results according to the aetiology of cirrhosis in a cohort of 141 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 5-9.
- Hepatitis C: global prevalence. *WHO Weekly Epidemiological Record*. 1997;72:341-348
- Hirashima N, Mizokami M, Orito E, et al. Case report: development of hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C infection after a complete and sustained response to interferon-alpha. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 955-8.
- Ichimura H, Tamura I, Kurimura O, et al. Hepatitis C virus genotypes, reactivity to recombinant immunoblot assay 2 antigens and liver disease. *J Med Virol* 1994; 43: 212-5.
- Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. 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.

- Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998; 129: 94-9.
- Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Saisho H. Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology* 2003; 38: 493-52.
- Inoue M, Ohhira M, Ohtake T, et al. Hepatocellular carcinoma developed in a patient with chronic hepatitis C after the disappearance of hepatitis C virus due to interferon therapy. *Hepatogastroenterology* 1999;46: 2554-60.
- International Interferon- α Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon- α on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *The Lancet* 1998; 351: 1535-9.
- Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957; 147: 258-67.
- Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzonous A, et al. Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. *JAMA* 1991; 265: 1974-6.
- Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394-402.
- Kekule AS, Lauer U, Meyer M, et al. The preS2/S region of integrated hepatitis B virus DNA encodes a transcriptional transactivator. *Nature* 1990; 343: 457-61.
- Kobayashi M, Tanaka E, Sodeyama E, et al. The natural course of chronic hepatitis C: A comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology* 1996; 23: 695-9.

- Kuper H, Tzonou A, Lagiou P, et al. Diet and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Greece. *Nutr Cancer* 2000; 38: 6-12.
- Larghi A, Tagger A, Crosignani A, et al. Clinical significance of hepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C demonstrating long-term sustained response to interferon-alpha therapy. *J Med Virol* 1998; 55: 7-11.
- Lengyel P. Biochemistry of interferons and their actions. *Annu Rev Biochem* 1982; 51: 251-82.
- Liu CJ, Chen PJ, Shau WY, Kao JH, Lai MY, Chen DS. Clinical aspects and outcomes of volunteer blood donors testing positive for hepatitis C virus infection in Taiwan: a prospective study. *Liver Int* 2003; 23: 148-55.
- Llovet JM and Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol* 2003; 38: S136-S149.
- Maddrey, WC. Chronic hepatitis. *Dis Mon* 1993; 39: 53-125.
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-71.
- 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 randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
- Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C - a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000; 7: 268-75.

- Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha-interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 141-7.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-9.
- Miyano S, Togashi H, Shinzawa H, et al. Case report: Occurrence of hepatocellular carcinoma 4. 5 years after successful treatment with virus clearance for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 928-30.
- Morgan MY. Alcoholic liver disease: natural history, diagnosis, clinical features, evaluation, management, prognosis, and prevention, In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M and Rodès J, eds. , *Oxford Textbook of Hepatology*. 2nd ed. Oxford, 1999: 1185-1238.
- Morishima C, Gretch DR. Clinical use of hepatitis C virus tests for diagnosis and monitoring during therapy. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 717-40.
- Mura D, Deliperi R, Fastame L, et al. Five years follow-up after Interferon therapy in HCV-positive compensated cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: A114.
- Murphy, D, Detjen K, Welzel M, Wiedenmann B, Rosewicz S. Interferon- α delays S-phase progression in human hepatocellular carcinoma cells via inhibition of specific cyclin-dependent kinases. *Hepatology* 2001; 33: 346-56.
- Niederau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large priospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687-95.

- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.
- Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357: 196-7.
- Oka H, Kurioka N, Kim K, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12: 680-7
- Okada S, Shimada K, Yamamoto J, et al. Predictive factor for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106: 1618-24.
- Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *Viral Hepatitis Therapy Study Group. J Hepatol* 1999; 30: 653-9.
- Ozminkowski RJ, Wortman PM, Roloff DW. Inborn/outborn status and neonatal survival: A meta-analysis of non-randomized studies. *Stat Med* 1988; 7: 1207-21.
- Papatheodoridis GV, Papadimitropoulos VC, Hadziyannis SJ. Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 689-98.
- Pateron D, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 65-71.

- Pestka S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE. Interferons and their actions. *Annu Rev Biochem* 1987, 56: 727-77.
- Peters M, Davis GL, Dooley JS, Hoofnagle JH. The interferon system in acute and chronic viral hepatitis. *Prog Liver Dis* 1986, 8:453-67.
- Peters M. Mechanisms of action of interferons. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 235-9.
- Polyak SJ. Hepatitis C virus – cell interactions and their role in pathogenesis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 67-88.
- Poynard T, Aubert A, Lazizi Y, et al. Independent risk factors for hepatocellular carcinoma in French drinkers. *Hepatology* 1990; 13: 869-901.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomized trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-30.
- Poynard T, Moussali J, Ratziu V, et al. Is antiviral treatment (IFN alpha and/or ribavirin) justified in cirrhosis related to hepatitis C virus? *Société Royale Belgede Gastroenterologie. Acta Belgica Gastroenterologica* 1998; 61: 431-37.
- Poynard T, Moussali J, Ratziu V, Regimbeau C, Opolon P. Effect of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 869-81.
- Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic Hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 47-55.

- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Brit J Surg* 1973; 60: 646-54.
- Rabe C, Pilz T, Klostermann C, et al. Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 208-15.
- Ray RB, Lagging LM, Meyer K, et al. Transcriptional regulation of cellular and viral promoters by the hepatitis C virus core protein. *Virus Res* 1995; 37: 209-20.
- Robison WS. Biology of human hepatitis viruses. In: Zakim D, Boyer TD, Editors. *Hepatology A textbook of liver disease*. 3rd ed. Philadelphia: WB Sanders Company; 1996: 1146-206.
- Romeo R, Rumi MG, Del Ninno E, et al. Hepatitis C virus genotype 1b and risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 1077.
- Romeo R, Tommasini AM, Rumi MG, et al. Genotypes in the progression of hepatitis C related cirrhosis and development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996; 24: 153A.
- Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316: 450-5.
- Sacks HS, Chalmers TC, Smith W. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med* 1982; 72: 233-40.
- Samuel CE. Antiviral actions of interferon. Interferon-regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities. *Virology* 1991; 183: 1-11.
- Seef, LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999; 107: 10S-5S.

- Seeff LB, Hoofnagle JH. The National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 261-87.
- Sen GC, Lengyel P. The interferon system. A bird's eye view of its biochemistry. *J Biol Chem* 1992; 267: 5017-20.
- Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 1435-40.
- Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001; 34: 603-5.
- Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Bailliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 623-35
- Shioda A, Moriyama M, Kaneko M, et al. Long-term prognosis of hepatocellular carcinoma developing after treatment of interferon in patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 268A.
- Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 97-102.
- Sofia S, Casali A, Buscarini E, et al. Effect of lymphoblastoid IFN in the treatment of liver cirrhosis and prevention of HCC. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: A31.
- Sun Z, Lu P, Gail MH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999; 30: 379-83.
- Tabor E. Interferon for preventing and treating hepatocellular carcinoma associated with the hepatitis B and C viruses. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 297-305.

- Tamori A, Kuroki T, Nishiguchi S, et al. Case of small hepatocellular carcinoma in the caudate lobe detected after interferon caused disappearance of hepatitis C virus. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1079-83.
- Tanaka E, Kiyosawa K, Matsushima T, et al. Epidemiology of genotypes of hepatitis C virus in Japanese patients with type C chronic liver diseases: A multi-institution analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 538-45.
- Tanioka H, Omagari K, Kato Y, et al. Present status of hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma in Nagasaki Prefecture, Japan: a cross-sectional study of 1019 patients. *J Infect Chemother* 2002; 8: 64-9.
- Tong M, Blatt L, McHutchison JG, et al. Prediction of response during interferon alfa 2b therapy in chronic hepatitis C patients using viral and biochemical characteristics: A comparison. *Hepatology* 1997; 26: 1640-5.
- Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. The Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1998; 91: 1173-7.
- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-801.
- Valla CD, Degos F. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-related cirrhosis: first, eliminate the virus. *J Hepatol* 2001; 34: 606-9.
- Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized controlled trial of interferon alfa 2b versus no treatment. *Hepatology* 1999; 29: 1870-5.

- Wang J, Chenivesse X, Henglein B, et al. Hepatitis B virus integration in a cyclin: a gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1990; 343: 555-7.
- World Health Organization: The International Classification of Diseases for Oncology, Geneva, Suíça, World Health Organization, 1976.
- Yabuuchi I, Imai Y, Kawata S, et al. Long-term responders without eradication of hepatitis C virus after interferon therapy: characterization of clinical profiles and incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver* 2000; 20: 290-5.
- Yamada M, Ichikawa M, Matsubara A, Ishiguro Y, Yamada M, Yokoi S. Development of small hepatocellular carcinoma 80 months after clearance of hepatitis C virus with interferon therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1029-32.
- Yamaguchi K, Omagari K, Kinoshita H, et al. Development of hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C after 6 years of a sustained and complete response to IFN-alpha. *J Clin Gastroenterol*. 1999; 29: 207-9.
- Yamaura T, Matsumoto A, Rokuhara A, et al. Development of small hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C after 77 months of a sustained and complete response to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:1229-35.
- Yoshida H, Arakawa Y, Sata M. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 483-91.
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-

cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174-81.

Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002; 62 (Suppl 1): 8-17.

Zoli M, Magalotti D, Bianchi D, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 977-85.

ANEXO I - Classificação de Child - Pugh (PUGH e cols., 1973)

	1	2	3
Encefalopatia	Nenhuma	1-2	3-4
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	1-2	2-3	> 3
Albumina (g/L)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
TP (segundos > controle)	1-4	4-6	> 6

Child A: 5-6 pontos; Child B: 7-9 pontos; Child C: 10-15 pontos

ANEXO II - Características demográficas e clínicas dos pacientes com resposta virológica sustentada.

Caso	Iniciais	Idade	Gen	RSV	Contágio* (meses)	CHC	Tratamento 1	Tratamento 2	Seguimento (meses)
1	NGS	46	3	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	PEG + RBV, 12m	12
2	CFV	50	NR	SIM	16	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	60
3	IESQ	49	3	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	18
4	IR	51	3	SIM	19	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	12
5	JCMS	44	3	SIM	20	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	54
6	LIDC	62	1	SIM	19	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	72
7	RAD	35	NR	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	72
8	NSD	61	NR	SIM	12	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	84
9	RZA	51	NR	SIM	7	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	63
10	LASA	50	NR	SIM	30	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	60
11	MOAV	48	NR	SIM	ND	SIM	IFN + RBV, 12m	NR	24
12	NJSL	69	1	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	24
13	RG	40	3	SIM	15	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	36
14	SZ	49	1	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	48
15	JJA	44	1	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	36
16	WRF	53	3	SIM	27	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	15
17	GVP	47	3	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	30
18	MS	43	3	SIM	ND	NÃO	PEG + RBV, 6m	PEG + RBV, 12m	12
19	SMG	45	3	SIM	16	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	30
20	MABR	48	3	SIM	27	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	12
21	VCC	38	3	SIM	20	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	48
22	LSMR	51	3	SIM	21	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	30
23	FB	62	2	SIM	ND	NÃO	PEG + RBV, 12m	NR	30
24	MMN	51	3	SIM	26	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	18
25	DOR	58	3	SIM	27	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	24
26	ASC	42	3	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	24
27	LRB	66	1	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	24
28	PRS	46	3	SIM	30	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	48
29	AAV	53	3	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	24
30	JCOL	52	2	SIM	31	NÃO	IFN + RBV, 6m	PEG + RBV, 6m	12
31	AAVP	61	3	SIM	20	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	12
32	ECR	72	3	SIM	24	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	36
33	NMF	52	3	SIM	23	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	18
34	ARMS	42	3	SIM	18	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	12
35	AMSR	53	3	SIM	28	NÃO	IFN + RBV, 6m	IFN + RBV, 12m	12
36	EF	58	3	SIM	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	18
37	LMKS	52	3	SIM	26	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	12
38	RAMS	47	3	SIM	30	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	18

Gen = genótipo; RSV = resposta virológica sustentada; CHC = carcinoma hepatocelular; NR = não realizado; ND = não disponível; IFN = interferon; RBV = ribavirina; PEG = interferon peguilado.

* Tempo estimado entre o contágio e o tratamento, quando fator de risco (transusão sanguínea ou uso de drogas injetáveis) era conhecido.

ANEXO III - Características demográficas e clínicas dos pacientes sem resposta virológica sustentada.

Caso	Iniciais	Idade	Gen	RSV	Contágio* (meses)	CHC	Tratamento 1	Tratamento 2	Seguimento (meses)
39	ISR	60	NR	NÃO	30	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	24
40	JCVP	58	3	NÃO	15	NÃO	IFN + RBV, 6m	PEG + RBV, 12m	12
41	NB	64	1	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	24
42	TLA	37	1	NÃO	20	NÃO	IFN MONO, 12m	IFN + RBV, 12m	24
43	EGP	52	1	NÃO	27	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	72
44	GCZ	39	1	NÃO	20	NÃO	IFN + RBV, 12m	PEG + RBV, 12m	18
45	JGF	61	NR	NÃO	10	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	36
46	VB	51	3	NÃO	ND	SIM	IFN + RBV, 12m	NR	12
47	AGM	54	NR	NÃO	ND	NÃO	IFN MONO, 12m	NR	48
48	CSC	55	2	NÃO	27	NÃO	IFN MONO, 12m	PEG + RBV, 6m	72
49	ASCC	32	3	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	36
50	GM	63	NR	NÃO	ND	SIM	IFN MONO, 12m	NR	96
51	PAMS	41	3	NÃO	23	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	14
52	RJ	69	NR	NÃO	40	SIM	IFN MONO, 12m	NR	60
53	EMS	72	3	NÃO	12	SIM	IFN MONO, 6m	IFN + RBV, 6m	36
54	MTRS	54	3	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	PEG + RBV, 12m	12
55	ML	70	3	NÃO	10	NÃO	PEG + RBV, 6m	NR	12
56	VJRS	46	NR	NÃO	15	NÃO	IFN MONO, 12m	NR	48
57	CRSA	42	NR	NÃO	ND	SIM	IFN MONO, 12m	NR	24
58	ALH	59	3	NÃO	19	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	18
59	AD	50	3	NÃO	25	NÃO	IFN MONO, 12m	NR	36
60	NRJS	43	1	NÃO	ND	SIM	IFN + RBV, 12m	NR	30
61	VRG	64	1	NÃO	20	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	29
62	MLD	34	3	NÃO	12	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	18
63	CMF	68	NR	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	24
64	SR	61	1	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	28
65	MCCS	56	3	NÃO	22	NÃO	IFN + RBV, 12m	PEG + RBV, 12m	18
66	NTMB	67	3	NÃO	25	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	36
67	MAM	54	3	NÃO	ND	SIM	IFN + RBV, 12m	NR	36
68	OSCS	47	3	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	24
68	MLK	35	1	NÃO	15	NÃO	IFN + RBV, 12m	PEG + RBV, 12m	12
70	IJF	46	1	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	PEG + RBV, 12m	36
71	CMFM	62	3	NÃO	25	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	18
72	LAM	43	3	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	12
73	MLFV	63	1	NÃO	23	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	12
74	EBC	47	3	NÃO	28	NÃO	IFN + RBV, 12m	PEG + RBV, 12m	18
75	DRR	46	1	NÃO	20	NÃO	IFN + RBV, 6m	PEG + RBV, 12m	24
76	JRU	48	3	NÃO	23	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	15
77	DM	67	1	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	18
78	SMS	55	3	NÃO	30	NÃO	IFN + RBV, 6m	NR	26
79	JLS	50	2	NÃO	33	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	27
80	ARC	61	1	NÃO	22	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	12
81	SLMC	39	1	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	48
82	AAPT	48	3	NÃO	32	NÃO	IFN + RBV, 12m	NR	15
83	MFNA	50	1	NÃO	ND	NÃO	IFN + RBV, 6m	PEG + RBV, 12m	18
84	JCP	42	3	NÃO	25	NÃO	IFN + RBV, 12m	PEG + RBV, 12m	24
85	AASL	46	1	NÃO	26	SIM	IFN MONO, 12m	NR	12

Gen = genótipo; RSV = resposta virológica sustentada; CHC = carcinoma hepatocelular; NR = não realizado; ND = não disponível; IFN = interferon; RBV = ribavirina; PEG = interferon peguilado

* Tempo estimado entre o contágio e o tratamento, quando fator de risco (transfusão sanguínea ou uso de drogas injetáveis) é conhecido