

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

ANDRÉA CARVALHO MAIA VIEIRA CASTRO

**REPERCUSSÕES DO CONSUMO ALCOÓLICO EM PACIENTES COM
INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C**

Uberlândia

2012

ANDRÉA CARVALHO MAIA VIEIRA CASTRO

**REPERCUSSÕES DO CONSUMO ALCOÓLICO EM PACIENTES COM
INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Marques de Oliveira.

Uberlândia

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

C355r Castro, Andréa Carvalho Maia Vieira, 1979-
2012 Repercussões do consumo alcoólico em pacientes com infecção crônica
pelo vírus da hepatite C / Andréa Carvalho Maia Viera Castro. -- 2012.
78 f.

Orientador: Luiz Carlos Marques de Oliveira.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Alcoolismo – Teses.
3. Hepatite C - Teses. I. Oliveira, Luiz Carlos Marques
de. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

ANDRÉA CARVALHO MAIA VIEIRA CASTRO

**REPERCUSSÕES DO CONSUMO ALCOÓLICO EM PACIENTES COM
INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde.

Uberlândia, 28 de junho de 2012.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Luciana Almeida Silva Teixeira – UFTM

Profa. Dra. Denise Von Dolinger de Brito – UFU

Prof. Dr. Luiz Carlos Marques de Oliveira - UFU

A **Deus**, que é tão bondoso e me permitiu a realização de um sonho que parecia impossível.

Ao meu esposo, **Humberto**, pelo apoio, amizade, companheirismo, cumplicidade e amor durante toda esta caminhada.

À minha filhinha, **Clara**, pela paciência. Um dia ela vai entender!

Aos meus pais, **Yara Carvalho Maia Vieira** e **Dorival Dias Vieira**, pela dedicação em toda minha vida.

Minha eterna gratidão!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Luiz Carlos Marques de Oliveira**, que com muita ética, sabedoria e paciência conduziu todos estes anos de estudo. Agradeço por tantas horas de dedicação e por caminharmos juntos durante todo este tempo. O senhor me ensinou que não há nada que esteja bom que ainda não possa ser melhorado!

A todos os **professores** do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde FAMED/UFU por serem fundamentais neste processo de conhecimento e em especial ao professor **Rogério de Melo Costa Pinto** pelo auxílio na análise estatística.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, **Gisele de Melo Rodrigues**, **Viviane G. P. Gonçalves** e **Júlia C. Silva** por toda atenção oferecida.

Às minhas **amigas** da Pós-Graduação, em especial à **Alana Arantes Santos Gonçalves**, **Maíra Lemos de Castro Taufik**, **Tatiana Gonçalves dos Reis** e **Vanessa Afonso** pelas conversas, risadas, choros e apoio.

A todos os meus **colegas** de trabalho da Superintendência Regional de Saúde de Uberlândia pela compreensão e apoio, em especial à **Ana Paula Teixeira de Carvalho** que por tantas vezes foi um ombro amigo.

Aos **pacientes** que participaram deste estudo, que apesar de todo sofrimento contribuíram para realização deste trabalho. Muito obrigada!

À minha família tão amada e querida que de longe, alguns, de muito longe mesmo, oraram, se preocuparam, me apoiaram, compreenderam. Meu irmão, minhas cunhadas e cunhados, minha sogra, meu sogro, minhas tias e tios, meus primos e primas, em especial a minha avó **Marietta de Assis** e ao meu avô **Lourival de Carvalho**. Amo todos vocês!

Aos meus **grandes amigos**, **Rubyane**, **Mayko**, **Simone** e **Eduardo**, que me apoiaram, torceram, oraram e compreenderam os períodos de distanciamento.

“Ó profundidade da riqueza, tanto da sabedoria como do conhecimento de Deus! Quão insondáveis são os seus juízos, e quão inescrutáveis, os seus caminhos! Quem, pois, conheceu a mente do Senhor? Ou quem foi o seu conselheiro? Ou quem primeiro deu a ele para que lhe venha ser restituído? Porque dele, e por meio dele, e para ele são todas as coisas. A ele, pois, a glória eternamente. Amém!”

(Bíblia Sagrada)

RESUMO

O álcool e o vírus da hepatite C (VHC) podem agir sinergicamente e aumentar a progressão da doença hepática. O objetivo do presente estudo foi avaliar a repercussão do consumo alcoólico entre pacientes em tratamento para o VHC. Foram incluídos 121 pacientes sendo 78 (64,5%) homens e idades entre 28-70 anos. Avaliou-se a relação do uso do álcool com as cargas virais pré-tratamento, histologia hepática, aderência ao tratamento, resposta virológica precoce (RVP), resposta virológica ao final do tratamento (RVF) e resposta virológica sustentada (RVS). Na análise estatística utilizou-se o teste do X^2 ou o exato de Fisher e a análise multivariada, calculando-se *odds ratio* e os intervalos de confiança de 95%. $P \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Entre os pacientes que ingeriam >60 g/dia de etanol durante a vida, as frequências de carga viral $\geq 10^6$ UI/mL e de descontinuação do tratamento (50% e 32,4%, respectivamente) foram maiores ($p < 0,05$) do que entre os abstêmios (27,3% e 9,4%, respectivamente); a descontinuação do tratamento foi mais frequente ($p < 0,05$) entre aqueles que continuaram consumindo álcool durante o tratamento (66,7% vs 21,4%) e mais frequente entre os que não estavam em abstinência há pelo menos seis meses antes do tratamento (72,7% vs 15,4%), também foi mais frequente entre os que tinham CAGE ≥ 2 (19% vs 2%) ou AUDIT diagnosticando uso nocivo ou provável dependência do álcool (57,1% vs 3,3%). Fibrose hepática foi mais frequente ($p < 0,05$) entre homens que ingeriram >60 g/dia de etanol por mais de 10 anos (87,9%) do que entre aqueles que ingeriram quantidades menores (60,9%) ou eram abstinentes (61,1%). Pela análise univariada, a frequência de RVS foi semelhante entre os pacientes com diferentes padrões de consumo alcoólico. Pela análise multivariada, observou-se associação positiva entre aderência ao tratamento $\geq 80\%$ e estar no primeiro tratamento com a RVP; somente a coinfeção pelo VIH se associou negativamente com a RVS. Não houve associação do CAGE com a RVP ou a RVS. O pequeno número de pacientes não permitiu análise estatística para se avaliar os preditores de RVF. Conclui-se que pacientes com pesado consumo alcoólico durante a vida mais frequentemente tiveram fibrose hepática, altas cargas virais e descontinuam o tratamento, no entanto, entre aqueles que não descontinuaram o tratamento, as frequências de RVS foram semelhantes quando comparados com os abstinentes ou bebedores moderados. Assim, alcoolistas deveriam ser tratados da infecção pelo VHC com o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar para motivar sua adesão ao tratamento e a abstinência alcoólica.

Palavras-chave: Hepatite C. Alcoolismo. Terapêutica. Adesão à medicação.

ABSTRACT

Alcohol and hepatitis C virus (HCV) can act synergically increasing the liver disease progression. The aim of this study was to evaluate the impact of alcohol consumption among patients undergoing treatment for HCV. For this, 121 patients were included in this study, of which 78 (64.5%) were men; aged 28-70 years. It was evaluated the relationship of alcohol with pre-treatment viral loads, liver histology, adherence to treatment, early virologic response (EVR), end-of-treatment response (ETR) and sustained virologic response (SVR). For the statistical analysis it was used the X^2 test or Fisher's exact test and multivariate analysis, calculating odds ratios and 95% confidence intervals. P value ≤ 0.05 was considered significant. Among patients who consumed $>60\text{g/day}$ of alcohol lifetime, the frequencies of viral load $\geq 10^6$ IU/mL and discontinuation of treatment (50% and 32.4%, respectively) were higher ($p < 0.05$) than among abstainers (27.3% and 9.4%, respectively); treatment discontinuation was more frequent ($p < 0.05$) among those who continued consuming alcohol during treatment (66.7% vs. 21.4%) and more frequent among those who were not abstinent for at least six months prior to treatment (72.7% vs. 15.4%), it was also more frequent among those with CAGE ≥ 2 (19% vs. 2%) or AUDIT diagnosing harmful use or probable alcohol dependence (57.1% vs. 3.3%). Liver fibrosis was more frequent ($p < 0.05$) among men who drank $>60\text{g/day}$ of ethanol for over 10 years (87.9%) than among those who drank smaller amounts (60.9%) or were abstinent (61.1%). Through univariate analysis, the SVR rate was similar among patients with different patterns of alcohol consumption. Multivariate analysis showed a positive association between adherence $\geq 80\%$ and the treatment naïve patient with EVR; only HIV coinfection was negatively associated with SVR. The small number of patients did not allow statistical analysis to evaluate predictors of ETR. In conclusion, patients with heavy lifetime alcohol consumption had, more frequently, liver fibrosis, high viral loads and treatment discontinuation; however, among those who have not discontinued, the frequencies of SVR were similar when compared to abstinent or moderate drinkers. Thus, alcoholics should be treated for HCV infection with the accompaniment of a multidisciplinary team, in order to encourage their adherence to treatment and alcohol abstinence.

Keywords: Alcoholism. Alcohol Consumption. Patient Adherence. Treatment. Hepatitis C virus. HCV.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes avaliados portadores de infecção crônica pelo VHC (n=121).....	32
Tabela 2.	Distribuição dos dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes avaliados portadores de infecção crônica pelo VHC nos diferentes padrões de consumo alcoólico (n=121).....	34
Tabela 3.	Frequência de pacientes de acordo com a carga viral, fibrose hepática e descontinuação do tratamento entre aqueles mono infectados com VHC ou co infectados com VIH.....	35
Tabela 4.	Frequência dos estágios da fibrose hepática entre os pacientes avaliados com relação aos diferentes padrões de consumo alcoólico.....	36
Tabela 5.	Frequências de carga viral, de descontinuação do tratamento, de dose redução do peginterferon e/ou ribavirina e coinfeção com VIH entre os pacientes avaliados, de acordo com os padrões de consumo alcoólico diário durante a vida.....	38
Tabela 6.	Frequência de descontinuação do tratamento da infecção pelo VHC em relação ao consumo alcoólico.....	39
Tabela 7.	Frequência de aderência ou descontinuação do tratamento e de resposta virológica sustentada de acordo com os padrões de consumo alcoólico e tempo de abstinência antes do início do tratamento.....	41

Tabela 8.	Frequências das respostas virológicas em relação aos diferentes padrões de consumo alcoólico diário na vida.....	42
Tabela 9.	Análise univariada e multivariada entre as variáveis estudadas e a resposta virológica precoce (RVP) (n=85).....	43
Tabela 10.	Frequência de resposta virológica ao final do tratamento (RVF) em relação às variáveis estudadas (n=22).....	44
Tabela 11.	Análise univariada e multivariada entre as variáveis estudadas e a resposta virológica sustentada (RVS) (n=105).....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUDIT – *Alcohol Use Disorders Identification Test*

CAGE – *Cut down, Annoyed by criticism, Guilty, Eye-opener*

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DP – Desvio Padrão

IC95% - Intervalo de Confiança 95%

IMC – Índice de Massa Corporal

NANB – Hepatite não-A, não-B

OR – *Odds Ratio*

RNA – Ácido Ribonucleico

RVF – Resposta Viroológica ao Final do Tratamento

RVP – Resposta Viroológica Precoce

RVS – Resposta Viroológica Sustentada

SRS – Superintendência Regional de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VHC – Vírus da Hepatite C

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 O vírus da hepatite C	16
1.1.1 Formas de transmissão e infecção do VHC.....	17
1.2 Quadro clínico.....	17
1.3 Diagnóstico.....	18
1.4 Tratamento.....	18
1.5 Aspectos epidemiológicos.....	19
1.6 Fatores associados com a progressão da doença hepática causada pelo VHC...	20
1.7 Álcool e VHC.....	20
 2 OBJETIVOS.....	 23
 3 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	 25
 4 RESULTADOS	 30
 5 DISCUSSÃO.....	 46
 6 CONCLUSÕES.....	 54
 REFERÊNCIAS.....	 57
 APÊNDICE A - Questionário para coleta de dados.....	 69
 ANEXO A - Autorização da Superintendência Regional de Saúde de Uberlândia.....	 71

ANEXO B - CAGE.....	72
ANEXO C - AUDIT	73
ANEXO D – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	75
ANEXO E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	76

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A entidade clínica denominada de hepatite não-A, não-B (NANB) foi descrita pela primeira vez por Feinstone e outros (1975), quando após a descoberta do vírus da hepatite A (FEINSTONE; KAPIKIAN; PURCELL, 1973) foi possível demonstrar que a maioria dos casos de hepatite associada à transfusão sanguínea não era devido ao agente recém-descoberto ou ao previamente identificado vírus da hepatite B (VHB) (BLUMBERG; ALTER; VISNICH, 1965). A existência de um terceiro tipo de hepatite levou a um grande esforço para identificar seu agente causador. No entanto, apesar de intensa investigação passou-se uma década e meia para se chegar a esta descoberta. Embora numerosos ensaios sorológicos e imunobiológicos tenham sido desenvolvidos ao longo dos anos 80, nenhum era suficientemente reproduzível ou específico para ser aceito como marcador sorológico confiável da hepatite NANB (FARCI, 2002). Os chimpanzés foram essenciais para demonstrar que a hepatite NANB era causada por um agente transmissível (ALTER et al., 1978) e tinha um envelope com conteúdo lipídico (FEINSTONE et al., 1983). Outra importante contribuição na promoção do conhecimento da hepatite NANB foi fornecida por estudos prospectivos da hepatite associada à transfusão sanguínea. Estes estudos foram fundamentais na determinação de que a hepatite NANB foi à complicação mais importante da transfusão sanguínea e na definição da história natural desta doença (ALTER; HOUGHTON, 2000).

Depois de mais de uma década de frustração e falha na identificação do agente etiológico da hepatite NANB pelos métodos imunobiológicos convencionais, o vírus da hepatite C (VHC) foi inicialmente isolado no soro de uma pessoa com hepatite NANB, nos Estados Unidos, através de métodos moleculares (CHOO et al., 1989). Como afirmado por Michael Houghton: “A identificação molecular do VHC foi o culminar de um esforço em equipe por sete anos, durante os quais centenas e milhões de clones cDNA de bactérias foram rastreados para descobrirmos a provável origem da hepatite NANB, utilizando muitas abordagens diferentes (ALTER; HOUGHTON, 2000; FARCI, 2002). Nós éramos tão acostumados a receber resultados falsos positivos que eventualmente examinávamos clones do VHC que não eram reais; só depois de seis meses de análise extensiva do clone 5-1-1, e os clones sobrepostos, achamos que tinha

que ser o VHC. Se tivéssemos esquecido ou perdido o clone 5-1-1 poderíamos ainda estar a procura do VHC.” (FARCI, 2002).

1.1 O vírus da hepatite C

O VHC é um vírus RNA da família *Flaviviridae*, com gênero específico *Hepacivirus* (MAJOR; FEINSTONE, 1997). A partícula viral tem forma esférica com 50 nm de diâmetro e apresenta um envelope lipídico. O genoma do VHC é formado por uma molécula de RNA de fita simples de polaridade positiva com cerca de 10.000 nucleotídeos, constituído de uma longa região aberta de leitura (*open reading frame - ORF*) flanqueada por duas regiões não codificadoras, 5' (inicial) e 3' (terminal) (CHOO et al., 1991). A região codificante dá origem a uma poliproteína com cerca de 3.010 aminoácidos que é clivada no polo N-terminal em três proteínas estruturais, o nucleocapsídeo (core), envelope 1 (E1) e envelope 2 (E2), que estão envolvidas na organização arquitetural do VHC. No polo carboxi-terminal a poliproteína é clivada em cinco proteínas não estruturais p7, NS2, NS3, NS4 (NS4A e NS4B) e NS5 (NS5A e NS5B), que são responsáveis pelo ciclo biológico do vírus (MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007).

O VHC é classificado em seis principais genótipos (designados de 1 a 6), diversos subtipos e cerca de 100 diferentes cepas, com base na heterogeneidade da sequência genômica (SIMMONDS et al., 1993). Em um único indivíduo infectado pelo VHC verifica-se grande heterogeneidade de cepas; a coexistência de múltiplos mutantes, denominados de *quasispécies*, oferece um mecanismo rápido e muito eficiente para o vírus driblar a resposta imune e permanecer no hospedeiro (MARTELL et al., 1992). As frequentes mutações do VHC e os numerosos subtipos virais são alguns dos obstáculos para o desenvolvimento de uma vacina eficaz (BUKH; MILLER; PURCELL, 1995). Os genótipos 1, 2 e 3 têm distribuição mundial, entre eles, os genótipos 1a e 1b são os mais comuns, representando 60% das infecções no mundo (WHO, 2003). No Brasil são encontrados, principalmente, os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3, com predominância do genótipo 1 sobre os genótipos não-1, com distribuição de 60% e 40%, respectivamente (CAMPIOTTO et al., 2005; FOCACCIA et al., 2004). Os diferentes tipos de genótipos podem ter importantes implicações patológicas e terapêuticas (IRSHAD et al., 2010; RIPOLI; PAZIENZA, 2011; ZEIN, 2000). Por exemplo, o genótipo 3 mostra uma associação mais forte com a esteatose hepática

(CHAYAMA; HAYES, 2011) e os genótipos 1 e 4 são relativamente mais resistentes ao tratamento com interferon alfa (MANNS et al., 2001).

1.1.1 Formas de transmissão e infecção do VHC

A infecção pelo VHC é adquirida pela exposição percutânea a sangue infectado (ALTER, 2011). No Brasil, entre os casos notificados de hepatite C no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), em 18% a contaminação ocorreu devido ao uso compartilhado de seringas entre usuários de drogas injetáveis, 16% foram devido à transfusão sanguínea e/ou hemoderivados, 9% devido à transmissão sexual e em 43% dos casos a identificação das vias de transmissão foram ignorados (BRASIL, 2011). São consideradas populações de maiores riscos para a infecção pelo VHC por via parenteral os indivíduos que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993, usuários de drogas injetáveis (cocaína, anabolizantes e complexos vitamínicos), inaláveis (cocaína) ou pipadas (crack) que compartilham os equipamentos de uso, pessoas com tatuagem, com piercings ou que apresentem outras formas de exposição percutânea, por exemplo, consultórios odontológicos, podólogos e manicures que não obedecem às normas de biossegurança (MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2010). A transmissão sexual é pouco frequente e ocorre principalmente em pessoas com múltiplos parceiros e com prática sexual de risco (sem preservativo), sendo que a coexistência de alguma doença sexualmente transmissível, inclusive o vírus de imunodeficiência humana (VIH), constitui-se um importante facilitador dessa transmissão (WEJSTAL, 1999). A transmissão vertical é rara, sendo a coinfeção com o VIH o principal fator de risco associado (PAPPALARDO, 2003; THOMAS et al., 1998).

1.2 Quadro clínico

De modo geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica. Cerca de 80% dos casos têm apresentação assintomática e anictérica, dificultando o diagnóstico. Aproximadamente 20 a 30% dos casos podem apresentar icterícia e 10 a 20% apresentam sintomas inespecíficos, como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal (MARCELLIN, 1999). Quando presente, o quadro clínico é semelhante àquele decorrente de outros agentes que causam hepatites virais e o diagnóstico diferencial somente é possível com a realização de testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos (VILLANO et al., 1999). Sintomas de infecção aguda podem ter início cerca

de seis a 12 semanas após exposição ao VHC. Em apenas 20% dos pacientes sintomáticos o início dos sintomas precede o aparecimento do anti-VHC sérico (BRASIL, 2011).

1.3 Diagnóstico

Em 1989, foi desenvolvido o primeiro teste para identificação do anticorpo contra o VHC (anti-VHC), proporcionando maior segurança em transfusões sanguíneas (KUO et al., 1989). A presença de anticorpos anti-VHC não pode ser confirmada nas primeiras quatro semanas após a contaminação, o que pode ocorrer em até 27 semanas em alguns casos, neste período a sorologia é negativa com potencial infectividade (BRASIL, 2008; STRAUSS, 2001; VAN DER POEL, 1999). Atualmente, são utilizados testes de detecção de anticorpo ou testes de detecção combinada de antígeno e anticorpo do VHC em que o anti-VHC é considerado o principal marcador. A presença de anti-VHC não define, isoladamente, a presença de infecção ativa e deve ser interpretada como contato prévio com o VHC. O resultado reagente desse marcador deverá ser confirmado por testes moleculares que são testes de amplificação de ácidos nucleicos, denominados VHC-RNA, que permitem detectar o RNA viral de todos os genótipos e subtipos descritos do VHC (BRASIL, 2011; WHO, 1999). Esses testes podem ser qualitativos, quando apenas detectam a presença do RNA viral, ou quantitativos, quando quantificam o RNA viral (NAINAN et al., 2006). O exame de genotipagem do VHC utiliza testes moleculares baseados em amplificação do RNA viral, capazes de identificar os diversos genótipos, subtipos e populações mistas do VHC. A caracterização genotípica complementa a avaliação clínico-laboratorial na definição da estratégia de tratamento da hepatite crônica (GERMER et al., 1999). A biópsia hepática apesar de ser um procedimento invasivo, na maior parte das situações é essencial para se estagiar a hepatite crônica (KLEINER, 2005; SCHEUER, 1991) e para definição da necessidade de tratamento (SCHEUER, 1991). Atualmente, têm sido desenvolvidos testes mais baratos e não invasivos como uma alternativa para a biópsia hepática em pacientes com hepatite C que necessitam iniciar o tratamento (LIU et al., 2011).

1.4 Tratamento

O tratamento da infecção pelo VHC tem como objetivo controlar a progressão da doença hepática por meio da inibição da replicação viral (REDDY et al., 2001). Está

disponível no Brasil o interferon convencional e a ribavirina, ambos de produção nacional, e o peginterferon alfa-2a e alfa-2b, produzidos por diferentes companhias farmacêuticas (SHEPHERD et al., 2004). O tratamento da hepatite C no Brasil é oferecido gratuitamente pelas Secretarias de Saúde dos Estados e segue as normas do Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da hepatite viral C (PCDT) (BRASIL, 2011). O objetivo deste protocolo é padronizar os critérios de diagnóstico e tratamento, observando a ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalizar a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença, regulamentar suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabelecer mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, visando garantir a prescrição segura e eficaz (BRASIL, 2007). O tratamento (peginterferon e ribavirina) da hepatite C tem um sucesso de erradicação e sustenta esta resposta em torno de 35-63% em pacientes com genótipo 1 (ALMEIDA et al., 2009; FRIED et al., 2002; JACOBSON et al., 2007; MANNS et al., 2001; NAMIKAWA et al., 2012) e em torno de 80% para pacientes com genótipo 2 ou 3 (FRIED et al., 2002; MANNS et al., 2001). Atualmente, os inibidores de protease sustentam a resposta virológica em torno de 56-80% dos casos com genótipo 1 quando são associados ao peginterferon e a ribavirina (BRASIL, 2012).

1.5 Aspectos epidemiológicos

Aproximadamente 60-80% dos pacientes com infecção aguda pelo VHC desenvolvem infecção crônica (ALTER; SEEFF, 2000; CHARLTON, 2001; HOOFNAGLE, 2002; MARCELLIN, 1999). Estima-se que cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo sejam portadores de infecção crônica pelo VHC (WHO, 2003) e, entre eles, aproximadamente um quinto desenvolve cirrose hepática no período entre 20 e 30 anos (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997; SEEFF, 2002; THOMAS; SEE, 2005; TONG et al., 1995). Entre os que são portadores de cirrose hepática, 4 a 6% por ano desenvolvem carcinoma hepatocelular ou insuficiência hepática (CHARLTON, 2001; FATTOVICH et al., 2004; TONG et al., 1995). O Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para hepatite C, com prevalência da infecção situada entre 2,5% e 4,99% (WHO, 2003), no entanto, dados obtidos por inquéritos epidemiológicos demonstram uma taxa de prevalência variando de 0,28 a 2,61%, colocando o Brasil como de baixa endemicidade (MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2010; SBI, 2008; BRASIL, 2009).

1.6 Fatores associados com a progressão da doença hepática causada pelo VHC

Vários fatores determinam uma rápida progressão da doença hepática causada por infecção pelo VHC, entre elas, a aquisição da doença com idade avançada (>40-55 anos) (DONATO; BOFFETTA; PUOTI, 1998; TONG et al., 1995), o gênero masculino (DONATO; BOFFETTA; PUOTI, 1998), a coinfeção com o VIH (ALBERTI, 2009; DONATO; BOFFETTA; PUOTI, 1998), a coinfeção com o VHB (ALBERTI, 2009; DONATO; BOFFETTA; PUOTI, 1998; EL-ZAYADI, 2009; ROUDOT-THORAWAL et al., 1997), o elevado índice de massa corporal (IMC) (EL-ZAYADI, 2009), o genótipo 1 (WHO, 1999), a presença de esteatose hepática (DONATO; BOFFETTA; PUOTI, 1998), imunossupressão (DONATO; BOFFETTA; PUOTI, 1998), a resistência insulínica (ALBERTI, 2009; DONATO; BOFFETTA; PUOTI, 1998) e o consumo do álcool (BELLENTANI et al., 1999; DONATO; BOFFETTA; PUOTI, 1998; EL-ZAYADI, 2009; MONTANO et al., 2004; OSTAPOWICZ et al., 1998; PESSIONE et al., 1998; POYNARD; BEDOSSA; OPOLO, 1997; ROUDOT-THORAWAL et al., 1997; SERFATY et al., 1997; VENTO; CAINELLI, 2002; WILEY et al., 1998).

1.7 Álcool e VHC

O abuso do consumo alcoólico e a infecção crônica pelo VHC são as principais causas de doenças hepáticas no mundo ocidental (BHATTACHARYA; SHUHART, 2003; MUELLER; MILLONIG; SEITZ, 2009; SAFDAR; SCHIFF, 2004). Em vários estudos observou-se que pacientes alcoolistas têm maior prevalência de infecção pelo VHC do que a população geral (BEFRITS et al., 1995; BHATTACHARYA; SHUHART, 2003; CALDWELL et al., 1991; COELHO-LITTLE et al., 1995; FONG et al., 1994; HALIMI et al., 1991; LASKUS et al., 1992; OLIVEIRA et al., 1999; PARÉS et al., 1990; VERBAAN; ANDERSSON; ERIKSSON, 1993) e maior prevalência do genótipo 1 e genótipos não-tipáveis (SHERMAN et al., 1997). Não há explicação clara para maior prevalência da infecção pelo VHC entre alcoolistas, no entanto, têm-se observado que é principalmente devido a uma história passada de uso de drogas intravenosas (JIANG et al., 1995; NALPAS et al., 1992; VERBAAN; ANDERSSON; ERIKSSON, 1993), baixo nível socioeconômico (SAFDAR; SCHIFF, 2004) e imunossupressão (COOK, 1998; GEISLER; GESIEN; WANDS, 1997; OSNA, 2009).

que compromete a eliminação do VHC e conduz para a cronificação da infecção pelo VHC e todas as suas consequências (SAFDAR; SCHIFF, 2004).

O sinergismo entre o álcool e a infecção pelo VHC podem acelerar o desenvolvimento da doença hepática para cirrose e/ou carcinoma hepatocelular (BELLENTANI et al., 1999; CORRAO; ARICÒ, 1998; PESSIONE et al., 1998; SAFDAR; SCHIFF, 2004; WILEY et al., 1998;). Os mecanismos pelos quais o consumo do álcool agrava a hepatite C crônica permanecem obscuros. O álcool pode aumentar a replicação do VHC por deprimir o sistema imunológico, por aumentar a produção de *reactive oxygen species* (ROS), criar um ambiente favorável ao estresse oxidativo (MCCARTNEY; BEARD, 2010; SAFDAR; SCHIFF, 2004) e modular o metabolismo lipídico (CHOI, 2012). O álcool e o VHC podem atuar sinergicamente e induzirem, no fígado, o acúmulo de ferro, a esteatose e causar dano direto no DNA, que somados ao aumento da replicação viral e depressão imune podem acelerar o processo de fibrose hepática (MUELLER; MILLONIG; SEITZ, 2009).

Assim, etilistas portadores de infecção pelo VHC têm maiores riscos de desenvolverem cirrose hepática, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (DONATO et al., 1997; MUELLER; MILLONIG; SEITZ, 2009; POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997) e, por isso, deveriam ser tratados contra essa infecção, a fim de diminuir a morbidade e a mortalidade (IKEDA et al., 1999). No entanto, existe uma resistência em se tratar a infecção pelo VHC em alcoolistas, que se baseia em resultados de estudos que mostraram que alcoolistas teriam pior resposta ao tratamento (GIDDING et al., 2011; JAMAL; MORGAN, 2003; PETERS; TERRAULT, 2002; SCHIFF, 1999). A pior resposta ao tratamento poderia ser decorrente do aumento da carga viral em consequência do consumo alcoólico (LOGUERCIO et al., 2000; OKAZAKI et al., 1994; OSHITA et al., 1994), do aumento da fibrose hepática (OHNISHI et al., 1996), da diminuição da eficácia do interferon pelo álcool (MCCARTNEY; BEARD, 2010; MOCHIDA et al., 1996), do aumento das *quasispécies* (HOFMANN; ZEUZEM; SARRAZIN, 2005; KOIZUMI et al., 1995; SERONELLO et al., 2012; ZYLBERBERG et al., 1999), do aumento dos estoques de ferro nos hepatócitos (OLYNYK et al., 1995; VAN THIEL et al., 1994) e de menor aderência do paciente etilista ao tratamento (ANAND et al., 2006; LE LAN et al., 2012).

Guidelines não recomendam o tratamento de pacientes alcoolistas (EASL, 2011; NIH, 2002; SHERMAN et al., 2007; WHO, 1999). Em um *guideline* recente (GHANY et al., 2009) foi preconizado que alcoolistas deveriam ser tratados da infecção pelo VHC se concordassem em participar de um programa de suporte para que não bebessem, e ainda, que estivessem em abstinência por um período mínimo de seis meses antes do início do tratamento.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Avaliar a repercussão do consumo alcoólico na:

1. carga viral pré-tratamento;
2. histologia hepática;
3. aderência ao tratamento;
4. resposta virológica precoce (RVP);
5. resposta virológica ao final do tratamento (RVF);
6. resposta virológica sustentada (RVS).

CASUÍSTICA E MÉTODO

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

Este estudo transversal, retrospectivo e prospectivo, foi realizado na Superintendência Regional de Saúde de Uberlândia (SRS-Uberlândia), estado de Minas Gerais, Brasil, após autorização do superintendente (Anexo A). A SRS-Uberlândia é o órgão responsável para distribuir gratuitamente as medicações para o tratamento da infecção pelo VHC para pacientes residentes em Uberlândia ou em outros 17 municípios vizinhos. Isso ocorre através do Programa de Medicamentos de Alto Custo, que é financiado pelo Governo de Estado de Minas Gerais juntamente com o Governo Federal, fazendo parte do Sistema Único de Saúde (SUS).

Foram incluídos neste estudo 121/146 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos que fizeram o tratamento para hepatite C no período de fevereiro de 2007 a abril de 2011, exceto aqueles que não concordaram em participar (n=7), aqueles que após o término do tratamento não foi possível contatá-los (n=10) e aqueles que não responderam os questionários enviados pelo correio (n=8). Para a sua participação, os pacientes foram convidados pessoalmente ou por telefone (n=95), e para aqueles que não puderam comparecer à SRS-Uberlândia os questionários utilizados neste estudo foram enviados pelo correio para que fossem preenchidos e devolvidos (n=26).

Para os pacientes que compareceram à SRS-Uberlândia, a aplicação dos questionários foi realizada pela investigadora (CASTRO, ACMV) em uma sala reservada que permitisse a privacidade do paciente. Cada um dos pacientes respondeu a um questionário semiestruturado, autoaplicável, para coleta de dados sociodemográficos (gênero, idade, peso, cor da pele autorreferida), de presença de comorbidades (diabetes, depressão e/ou insuficiência renal crônica), sobre os padrões de consumo alcoólico, incluindo o tipo de bebida alcoólica que usualmente consumia/consome, a quantidade, a frequência, a duração do consumo e o tempo de abstinência antes do início do tratamento para o VHC. Para determinação da quantidade de álcool ingerido, considerou-se que uma garrafa de cerveja (660 mL) e uma dose de destilado (50 mL) equivalem a 25g e 17g de álcool, respectivamente (NEVES; BORGES; VILELA, 1987) e uma garrafa de vinho (750 mL) equivale a 80g de álcool (LARANJEIRA; PINSKY, 1997). Também foram questionados sobre o uso de outras drogas incluindo medicamentos (Apêndice A).

Eles responderam o questionário *cut down, annoyed by criticism, guilty, eye-opener* (CAGE) – (Anexo B) que diagnostica o uso abusivo ou dependência do álcool. Este questionário constitui-se de quatro questões com respostas objetivas, sim ou não. Se duas ou mais respostas foram afirmativas, o questionário é considerado positivo (EWING, 1984). O questionário CAGE é mais eficiente na identificação do abuso e da dependência do álcool (sensibilidade de 43% - 94% e especificidade de 70% - 97%) (FIELLIN et al., 2000). Eles também responderam o questionário *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) – (Anexo C), que avalia os diversos padrões de consumo alcoólico nos últimos 12 meses, além dos sintomas de dependência e problemas relacionados. Esse instrumento classifica o usuário em uma de quatro zonas de risco, de acordo com o escore obtido: zona I, até sete pontos, indica uso de baixo risco ou abstinência; zona II, de oito a 15 pontos, uso de risco; zona III, de 16 a 19 pontos, sugere uso nocivo e zona IV, acima de 20 pontos, provável dependência (BABOR et al., 2001). Este questionário foi traduzido e validado para o português, no Brasil, por Lima e outros (2005). O AUDIT tem a vantagem de diagnosticar os diferentes padrões de consumo alcoólico e não só o uso abusivo ou provável dependência; ele é eficiente na identificação do consumo de risco e do uso nocivo do álcool (sensibilidade de 51% - 97% e especificidade de 78% - 96%) (FIELLIN et al., 2000).

De cada paciente, foram coletados dados em seus prontuários na SRS-Uberlândia referentes a tratamentos anteriores e o atual (doses peginterferon/ribavirina, redução das doses e duração do tratamento), à presença de coinfeções pelo VIH ou pelo VHB, os resultados da histologia hepática, do genótipo do VHC, da carga viral pré-tratamento e das respostas virológicas ao tratamento.

Ainda de acordo com anotações nos prontuários dos pacientes, observou-se que eles foram tratados com peginterferon alfa-2a, 180 mcg, ou com peginterferon alfa-2b (1,5 mcg/kg), subcutânea, uma vez por semana, associados à ribavirina (15 mg/kg/dia) via oral dividida de 12 em 12 horas. O período de tratamento foi determinado de acordo com o genótipo do paciente. Para genótipo 1 a duração do tratamento foi de 48 semanas e para os genótipos 2 ou 3 de 24 semanas. Para pacientes com genótipo 2 ou 3 em retratamento ou coinfectados com VIH a duração do tratamento foi de 48 semanas.

A aderência dos pacientes ao tratamento foi verificada pelo Sistema de Informação de Gestão em Saúde (SIGS) que são registros eletrônicos da SRS-

Uberlândia, onde se incluem as datas de entrega dos medicamentos, as dosagens e as quantidades. Ao término do tratamento, os pacientes autorrelataram sobre a aderência à biterapia e, em caso de descontinuação do tratamento, o paciente e/ou um membro da família foi contatado para se saber os motivos.

Com base em autorrelatos os pacientes foram divididos de acordo com os diferentes padrões de consumo alcoólico para avaliação das repercussões do consumo alcoólico sobre a carga viral pré-tratamento, na histologia hepática, na aderência ao tratamento, na RVP, RVF e RVS.

Para análise dos resultados da histologia hepática os pacientes foram divididos de acordo com os gêneros e os diferentes padrões de consumo alcoólico. Os estágios de fibrose hepática foram classificados de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Patologia (GAYOTTO, 2000).

Para os pacientes com infecção pelo VHC genótipo 1, considerou-se que houve RVP completa quando o VHC-RNA tornou-se negativo (exame quantitativo) ou quando havia uma redução ≥ 2 log em relação a carga viral pré-tratamento na 12ª semana de tratamento (RVP parcial). Para os pacientes dos genótipos 2 ou 3, considerou-se que houve RVF quando o VHC-RNA tornou-se negativo (exame qualitativo) na 24ª semana de tratamento. RVS foi definida como VHC-RNA indetectável na 24ª semana, após o término do tratamento (BRASIL, 2011). Considerou-se que tiveram falha na RVS os pacientes que não tiveram RVP ou RVF, ou que tiveram VHC-RNA detectável na 24ª semana após o término do tratamento.

Os pacientes que receberam 80% ou mais das doses do peginterferon e 80% ou mais das doses de ribavirina durante 80% ou mais do tempo previsto para o tratamento, foram considerados aderentes ao tratamento, de acordo com a regra 80/80/80. Não aderentes foram os pacientes que tiveram dose-redução de uma ou ambas as medicações e/ou descontinuaram precocemente o tratamento (MCHUTCHISON et al., 2002). Este método é amplamente utilizado para se verificar a adesão ao tratamento da infecção pelo VHC (WEISS et al., 2008). Através do autorrelato do paciente, considerou-se motivos de descontinuação do tratamento as reações adversas aos medicamentos e o abandono do tratamento para fazer consumo do álcool.

Os dados foram armazenados e analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* versão 17.0 (SPSS, 2009, Chicago, IL, EUA). Os testes do qui-

quadrado ou o exato de Fisher foram utilizados para se comparar as frequências das variáveis estudadas em relação aos diferentes padrões de consumo alcoólico. Calculou-se a *odds ratio* (OR) e os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para avaliar a associação de cada variável estudada em relação aos diferentes padrões de consumo alcoólico, para avaliar a associação de variáveis entre pacientes coinfectados com VIH e monoinfectados com VHC e para se avaliar fatores associados à RVP e RVS (análise univariada). A regressão logística múltipla (análise multivariada) foi usada para se avaliar o potencial preditor de variáveis que se associaram positivamente com a RVP e a RVS na análise univariada. Entre as variáveis estudadas, aquelas com $p < 0,20$ na análise univariada foi considerada para análise multivariada. $P \leq 0,05$ foi considerado significativo.

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, parecer final nº 288/09 (Anexo D). De cada um dos pacientes foi obtido consentimento por escrito para sua participação, através do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo E).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em textos e tabelas. Quando houver diferença estatisticamente significativa isto será assinalado com letra minúscula sobrescrita e o teste estatístico aplicado será descrito abaixo da tabela ou no texto correspondente. Nas tabelas com dados em que foi calculado *odds ratio* (OR) e o intervalo de confiança de 95%, quando houver diferença estatisticamente significativa, isso será mostrado em negrito.

4.1 Dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes avaliados

Entre os 121 pacientes incluídos neste estudo, as idades variaram de 28 a 70 anos, 78 (64,5%) eram homens e 43 (35,5%) mulheres. A maioria dos pacientes tinha genótipo 1 (76,8%), estava fazendo o primeiro tratamento para a infecção pelo VHC (76%) e 24 (19,8%) tinham comorbidades (tabela 1). Todos os pacientes tinham exame de HBsAg negativo.

Tabela 1- Dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes avaliados portadores de infecção crônica pelo VHC (n=121).

Dados	n	%
Sociodemográficos		
Idade (média \pm DP; anos)		48,5 \pm 9,3
Gênero (masculino)	78	64,5
Cor (não negra)	110	90,9
Peso (média \pm DP; kg)		69,8 \pm 14,9
IMC (média \pm DP; kg/m ²)		24,6 \pm 4,1
VHC Genótipo		
Genótipo 1	93	76,8
Genótipo 2 ou 3	28	23,1
Primeiro tratamento para o VHC	92	76
Carga viral $\geq 10^6$ UI/mL pré-tratamento	36/104	34,6
Coinfecção com VIH	23	19
Comorbidades		
Diabetes	12	9,9
Depressão	6	5
Insuficiência renal crônica	6	5

N(%)= número de pacientes expresso em valor absoluto e porcentagem; DP= desvio padrão; IMC= índice de massa corporal; VHC= vírus da hepatite C; VIH= vírus da imunodeficiência humana.

4.2 Padrões de consumo alcoólico e dados sociodemográficos e clínicos entre os pacientes avaliados

De acordo com o consumo alcoólico os pacientes foram divididos entre aqueles que beberam <12g/dia de álcool ou abstinentes; aqueles que beberam de 12 a 40g/dia e aqueles que beberam >60g/dia (tabela 2). Nenhum dos pacientes avaliados, homens ou mulheres, tiveram consumo alcoólico entre 41 e 60g de etanol/dia.

Tabela 2- Distribuição dos dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes avaliados portadores de infecção crônica pelo VHC nos diferentes padrões de consumo alcoólico (n=121).

Dados	<12g ou abstêmios n=64		12-40g n=20		>60g n=37	
	n	%	n	%	n	%
Sóciodemográficos						
Idade (média ± DP; anos)	50,4 ± 10,2		45,7 ± 7,5		46,8 ± 8,0	
Gênero (masculino)	28	43,8	16	80	34	91,9
Cor (não negra)	57	89	19	95	34	91,9
Peso (média ± DP; kg)	66,3 ± 14,2		74,8 ± 16,4		73,1 ± 14,0	
IMC (média ± DP; kg/m²)	24,5 ± 4,1		25,5 ± 4,6		24,4 ± 4,1	
VHC Genótipo						
Genótipo 1	47	73,4	15	75	31	83,8
Genótipo 2 ou 3	17	26,6	5	25	6	16,2
Primeiro tratamento para VHC	45	70,3	17	85	30	81,1
Carga viral ≥10 ⁶ UI/mL pré-tratamento	15/55	27,3	5/17	29,4	16/32	50
Coinfecção com VIH	7	10,9	4	20	12	32,4
Comorbidades						
Diabetes	9	14,1	2	10	1	2,7
Depressão	3	4,7	0	-	3	8,1
Insuficiência renal crônica	5	7,8	1	5	0	-
Tempo de abstinência*						
<6 meses	3	4,7	6	30	11	29,7
≥6 meses	61	95,3	14	70	26	70,3
Fumantes	11	17,2	4	20	11	29,7
Uso de drogas						
antes do tratamento	2	3,1	0	-	6	16,2
durante o tratamento	0	-	0	-	3	8,1

* Antes do início do tratamento. N(%)= número de pacientes expresso em valor absoluto e porcentagem; DP= desvio padrão; IMC= índice de massa corporal; VHC= vírus da hepatite C; VIH= vírus da imunodeficiência humana.

4.3 Características dos pacientes monoinfectados com VHC e coinfectados com VIH

As frequências de carga viral $\geq 10^6$ UI/mL, de fibrose hepática 3-4 e de descontinuação do tratamento foram semelhantes entre os pacientes coinfectados com VIH e monoinfectados VHC (tabela 3).

Tabela 3- Frequência de pacientes de acordo com a carga viral, fibrose hepática e descontinuação do tratamento entre aqueles monoinfectados com VHC ou coinfectados com VIH.

Características	Monoinfectados com VHC n=98			Coinfectados com VIH n=23		
	n	%	OR	n	%	OR (IC95%)
Carga viral $\geq 10^6$ UI/mL*	30/87	34,5	1	6/17	35,3	1,04 (0,35-3,08)
Fibrose 3-4	38/92	41,3	1	10/22	45,4	1,18 (0,46-3,02)
Descontinuação do tratamento	12	12,2	1	6	26,1	2,53 (0,83-7,67)
<12g/dia de álcool ou abst.	4/57	7	1	2/7	28,6	5,30 (0,77-36,49)
12-40g/dia de álcool	0/16	0	1	0/4	0	ND
>60g/dia de álcool	8/25	32	1	4/12	33,3	1,06 (0,24-4,60)
Motivos de descontinuação						
reações adversas	9/12	75	1	3/6	50	0,33 (ND)
consumo alcoólico	3/12	25	1	3/6	50	3,00 (ND)

*pré-tratamento. N(%)= número de pacientes expresso em valor absoluto e porcentagem; abst.= abstinência; OR= *odds ratio*; IC95%= intervalo de confiança de 95%; ND= não determinado; VHC= vírus da hepatite C; VIH= vírus da imunodeficiência humana.

4.4 Estágios de fibrose hepática de acordo com o gênero e padrão de consumo alcoólico

Para análise dos resultados da histologia hepática os homens foram divididos entre abstinentes, os que beberam ≤ 30 g/dia de álcool e os que beberam >60 g/dia; todos tinham bebido por mais de 10 anos. As mulheres foram divididas entre as abstinentes, as que beberam ≤ 30 g/dia de álcool e as que beberam ≥ 40 g/dia; todas tinham bebido por cinco ou mais anos. Fibrose hepática foi mais frequente (OR=4,66; IC95%, 1,22-17,79) entre os pacientes do gênero masculino que ingeriram >60 g/dia de etanol do que entre os que ingeriram quantidades menores e foi também mais frequente (OR=4,61; IC95%, 1,12-18,92) do que entre os abstinentes. Fibrose hepática foi frequente entre as mulheres (87,5%) e não se relacionou com o consumo alcoólico (tabela 4).

Tabela 4- Frequência dos estágios da fibrose hepática entre os pacientes avaliados com relação aos diferentes padrões de consumo alcoólico.

Ingestão alcoólica*	Fibrose 0		Fibrose 1-2		Fibrose 3-4		Total com fibrose	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Masculino								
>60 g/dia (n=33)	4	12,1	14	42,4	15	45,4	29	87,9 ^a
≤ 30 g/dia (n=23)	9	39,1	7	30,4	7	30,4	14	60,9 ^b
Abstinentes (n=18)	7	38,9	2	11,1	9	50	11	61,1 ^c
Sub total (n=74)	20	27	23	31,1	31	41,9	54	73
Feminino								
>40 g/dia (n=4)	0	0	2	50	2	50	4	100
≤ 30 g/dia (n=12)	1	8,3	5	41,7	6	50	11	91,7
Abstinentes (n=24)	4	16,7	11	45,8	9	37,5	20	83,3
Sub total (n=40)	5	12,8	18	46,2	17	42,5	35	87,5
Total (n=114)	25	21,9	41	35,96	48	42,1	89	78,1

^{a,b,c} $p < 0,05$ – teste exato de Fisher: a>b ou c. *Por mais de 10 anos para o gênero masculino e por ≥ 5 anos para o gênero feminino. N(%)= número de pacientes expresso em valor absoluto e porcentagem.

4.5 Carga viral, descontinuação do tratamento, dose redução do peginterferon e/ou ribavirina e coinfeção com VIH entre os pacientes avaliados, de acordo com o padrão de consumo alcoólico.

Entre os pacientes que ingeriam >60g/dia de álcool na vida a frequência de carga viral $\geq 10^6$ UI/mL pré-tratamento, de descontinuação do tratamento e de coinfeção com VIH foi maior do que entre os que ingeriam <12g/dia ou eram abstêmios. A carga viral não se relacionou com o tempo de abstinência do álcool antes do início do tratamento. A frequência de dose redução dos medicamentos não se relacionou com os diferentes padrões de consumo alcoólico (tabela 5). A descontinuação do tratamento devido aos efeitos colaterais foi principalmente devido à plaquetopenia [7/12 (58,3%)]. Um (8,3%) paciente descontinuou devido ao emagrecimento e quatro (33,3%) pacientes devido ao mal-estar.

Tabela 5

4.6 Frequência de descontinuação do tratamento em relação aos padrões de consumo alcoólico

A descontinuação do tratamento foi significativamente maior entre os pacientes que ingeriam >60g/dia de álcool durante o tratamento e entre aqueles com CAGE positivo ou AUDIT diagnosticando uso nocivo ou provável dependência do álcool. A frequência de descontinuação do tratamento entre os pacientes que consumiram >60g/dia de álcool e não estavam em abstinência nos seis meses anteriores ao início do tratamento foi quase sete vezes maior do que entre aqueles que estavam em abstinência (tabela 6). Entre os pacientes que consumiram entre 12-40g/dia nenhum descontinuou o tratamento para fazer o consumo do álcool.

Tabela 6- Frequência de descontinuação do tratamento da infecção pelo VHC em relação ao consumo alcoólico.

	Descontinuação				
	n	%	p	OR	IC 95%
Consumo alcoólico >60g/dia (n=37)					
Consumo alcoólico durante o tratamento			0,00		
Não (n=28)	0	0		-	
Sim (n=9)	6	66,7		ND	ND
Tempo de abstinência*			0,09		
≥ 6 meses (n=26)	2	7,7		1	
< 6 meses (n=11)	4	36,4		6,86	1,03 – 45,60
CAGE score			0,01		
< 2 (n=100)	2	2		1	
≥ 2 (n=21)	4	19		11,53	1,96 – 67,94
AUDIT			0,00		
Baixo risco (n=60)	2	3,3		1	
Uso nocivo / dependência (n=7)	4	57,1		38,67	4,95 – 302,23

Resultados significantes estão marcados em negrito. * até o início do tratamento. N(%)= número de pacientes expresso em valor absoluto e porcentagem; OR= *odds ratio*; IC95%= intervalo de confiança de 95%; ND= não determinado; CA= consumo alcoólico; AUDIT= *Alcohol Use Disorders Identification Test*; CAGE= *cut-down, annoyed by criticism, guilty, eye opener*.

4.7 Aderência ou descontinuação do tratamento e resposta virológica sustentada em relação ao tempo de abstinência do álcool antes do início do tratamento nos diferentes padrões de consumo alcoólico

A frequência de aderência $\geq 80\%$ foi maior entre os pacientes que ingeriam entre 12-40g/dia de álcool ou $<12\text{g/dia}$ ou eram abstêmios do que entre os que ingeriam $>60\text{g/dia}$ durante a vida. Entre os pacientes que ingeriam $>60\text{g/dia}$ a descontinuação do tratamento foi mais frequente entre os que estavam a menos de seis meses de abstinência antes do início do tratamento e entre os que consumiram álcool durante o tratamento. A frequência de RVS foi semelhante entre os pacientes com diferentes padrões de consumo alcoólico durante a vida ou abstêmios, foi semelhante entre os pacientes que fizeram consumo do álcool durante o tratamento e os que não fizeram e também semelhante entre os que estavam em abstinência seis meses antes do início do tratamento e os que não estavam (tabela 7). A frequência de aderência $\geq 80\%$ foi maior (OR= 7,70; IC95%, 1,47-40,42) entre os pacientes que ingeriam $<12\text{g/dia}$ de álcool ou eram abstêmios do que os que ingeriam $>60\text{g/dia}$ de álcool durante o tratamento.

Tabela 7

4.8 Respostas virológicas ao tratamento entre os pacientes avaliados de acordo com o padrão de consumo alcoólico

Pacientes com genótipo 1 que ingeriram entre 12-40g/dia de álcool mais frequentemente (OR= 4,58; IC95%, 1,12-18,80) tiveram RVS do que os que ingeriram >60g/dia (tabela 8).

Tabela 8- Frequências das respostas virológicas em relação aos diferentes padrões de consumo alcoólico diário na vida.

Respostas virológicas*	<12g ou abstêmios		12-40g		>60g		Total	
	n=64		n=20		n=37		n=121	
	n	%	n	%	n	%	n	%
RVP - genótipo 1	28/42	66,7	12/15	80	20/28	71,4	60/85	70,6
RVP completa	22	78,6	9	75	17	85	48	80
RVP parcial	6	21,4	3	25	3	15	12	20
RVF - genótipo 2 ou 3	13/15	86,7	2/3	66,7	4/4	100	19/22	86,4
RVS	36/59	61	13/19	68,4	12/27	44,4	61/105	58,1
genótipo 1	25/42	59,5	11/15	73,3 ^a	9/24	37,5 ^b	45/81	55,6
genótipo 2 ou 3	11/17	64,7	2/4	50	3/3	100	16/24	66,7

^{a,b}p=0,05 – teste exato de Fisher: a>b. * Valores não atingem o total por causa de dados perdidos. N(%)= número de pacientes expresso em valor absoluto e porcentagem; RVP= resposta virológica precoce; RVF= resposta virológica ao final do tratamento; RVS= resposta virológica sustentada.

4.9 Relação entre as variáveis estudadas e a resposta virológica precoce

Entre as variáveis avaliadas, observou-se pela análise univariada, que pacientes que estavam fazendo o primeiro tratamento e os que tiveram aderência $\geq 80\%$ apresentaram maior frequência de RVP (tabela 9). Para a análise multivariada, consideraram-se as variáveis que na análise univariada tiveram $p < 0,20$; observou-se que somente a aderência $\geq 80\%$ e pacientes que estavam fazendo o primeiro tratamento se associou positivamente com a RVP (tabela 9).

Tabela 9- Análise univariada e multivariada entre as variáveis estudadas e a resposta virológica precoce (RVP) (n=85).

Variáveis		Análise univariada			Análise multivariada
		RVP*		OR (IC95%)	OR (IC95%)
		n	%		
Gênero	Masculino	37/56	66,1	1	
	Feminino	23/29	79,3	1,97 (0,68-5,65)	-
Idade	>40 anos	46/66	69,7	1	
	≤ 40 anos	14/19	73,7	1,22 (0,39-3,84)	-
Cor	Negra	3/6	50	1	
	não-negra	57/79	72,2	2,59 (0,48-13,82)	-
IMC	$\geq 24,9$ kg/m ²	24/36	66,7	1	
	$< 24,9$ kg/m ²	36/49	73,5	1,38 (0,54-3,54)	-
CAGE	≥ 2	7/14	50	1	1
	< 2	53/71	74,6	2,94 (0,91-9,55)	3,44 (0,92-12,88)
VIH	Positivo	10/17	58,8	1	
	Negativo	50/68	73,5	1,94 (0,64-5,88)	-
Carga viral	$\geq 10^6$ UI/mL	20/31	64,5	1	
	$< 10^6$ UI/mL	35/48	72,9	1,48 (0,56-3,92)	-
Fibrose	3-4	20/33	60,6	1	
	0-2	36/48	75	1,95 (0,75-5,07)	-
Aderência	$< 80\%$	10/23	43,5	1	1
	$\geq 80\%$	50/62	80,6	5,42 (1,92-15,29)	4,97 (1,62-15,29)
Retratamento	Sim	9/21	42,8	1	1
	Não	51/64	79,7	5,23 (1,82-15,06)	4,56 (1,45-14,34)

Resultados significantes estão marcados em negrito. *Valores não atingem o total por causa de dados perdidos. N(%)= número de pacientes expresso em valor absoluto e porcentagem; OR= *odds ratio*; IC95%= intervalo de confiança de 95%; VIH= vírus da imunodeficiência humana; IMC= índice de massa corporal; CAGE= *cut-down, annoyed by criticism, guilty, eye-opener*.

4.10 Relação entre as variáveis estudadas e a resposta virológica ao final do tratamento (RVF)

O pequeno número de pacientes com falha na RVF do tratamento não permitiu análise estatística (tabela 10).

Tabela 10- Frequência de resposta virológica ao final do tratamento (RVF) em relação às variáveis estudadas (n=22).

Variáveis	RVF*			
	Sim n=19		Não n=3	
	n	%	n	%
Retratamento	3	15,8	2	66,7
Aderência < 80%	4	21	0	0
CAGE ≥ 2	4	21	1	33,3
Carga viral pré-tratamento $\geq 10^6$ UI/MI	2	10,5	1	33,3
Fibrose 3-4	7	36,8	1	33,3
Idade > 40 anos	16	84,2	3	100
Gênero masculino	8	42,1	3	100
IMC $\geq 24,9$ kg/m ²	9	47,4	2	66,7
Cor negra	1	5,3	1	33,3

*Valores não atingem o total por causa de dados perdidos. N(%)= número de pacientes expresso em valor absoluto e porcentagem; RVF= resposta virológica ao final do tratamento; CAGE= *cut-down, annoyed by criticism, guilty, eye-opener*; IMC= índice de massa corporal.

4.11 Relação entre as variáveis estudadas e a resposta virológica sustentada

Entre as variáveis avaliadas, observou-se pela análise univariada, que pacientes que tiveram aderência $\geq 80\%$ e mono infectados com VHC apresentaram maior frequência de RVS (tabela 11). Para a análise multivariada, consideraram-se as variáveis que na análise univariada tiveram $p < 0,20$; observou-se que somente a coinfeção pelo VIH se associou negativamente com a RVS.

Tabela 11- Análise univariada e multivariada entre as variáveis estudadas e a resposta virológica sustentada (RVS) (n=105).

Variáveis		Análise univariada		Análise multivariada	
		RVS*		OR (IC95%)	OR (IC95%)
		n	%		
Gênero	Masculino	36/66	54,5	1	
	Feminino	25/39	64,1	1,49 (0,66-3,36)	-
Idade	>40 anos	48/82	58,5	1	
	≤ 40 anos	13/23	56,5	0,92 (0,36-2,34)	-
Cor	Negra	1/6	16,7	1	1
	não-negra	60/99	60,6	4,66 (0,89-24,29)	3,60 (0,62-20,92)
IMC	$\geq 24,9$ kg/m ²	27/49	55,1	1	
	$< 24,9$ kg/m ²	34/56	60,7	1,26 (0,58-2,74)	-
CAGE	≥ 2	7/15	46,7	1	
	< 2	54/90	60	1,71 (0,57-5,14)	-
VIH	Positivo	5/19	26,3	1	1
	Negativo	56/86	65,1	5,23 (1,72-15,91)	5,43 (1,58-18,71)
Genótipo	1	45/81	55,6	1	
	2 e 3	16/24	66,7	1,60 (0,62-4,16)	-
Carga viral	$\geq 10^6$ UI/mL	15/30	50	1	
	$< 10^6$ UI/mL	38/60	63,3	1,73 (0,71-4,20)	-
Fibrose	3-4	22/44	50	1	1
	0-2	36/55	65,4	1,89 (0,84-4,26)	2,05 (0,83-5,10)
Aderência	$< 80\%$	12/31	38,7	1	1
	$\geq 80\%$	49/74	66,2	3,10 (1,30-7,40)	2,46 (0,92-6,57)
Retratamento	Sim	11/26	42,3	1	1
	Não	50/79	66,3	2,35 (0,95-5,80)	2,64 (0,94-7,36)

Resultados significantes estão marcados em negrito. *Valores não atingem o total por causa de dados perdidos. N(%)= número de pacientes expresso em valor absoluto e porcentagem; RVS= resposta virológica sustentada; OR= odds ratio; IC95%= intervalo de confiança de 95%; VIH= vírus da imunodeficiência humana; IMC= índice de massa corporal; CAGE= cut-down, annoyed by criticism, guilty, eye-opener.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo corroboram os de outros que observaram, entre pacientes com pesado consumo alcoólico durante a vida, maiores frequências de elevadas cargas virais (LOGUERCIO et al., 2000; OSHITA et al., 1994; TABONE et al., 2002). Em um artigo recente de revisão foram descritas várias hipóteses de prováveis mecanismos de ação do álcool para o aumento dos níveis séricos do VHC-RNA. Entre eles, é sugerido que a replicação viral é potencializada pelo álcool nas células que expressam naturalmente o citocromo P450 2E1; este aumento poderia ser devido aos efeitos de alguns metabólitos do álcool, possivelmente o acetaldeído ou o acetato, e também através da modulação do metabolismo lipídico do hospedeiro (CHOI, 2012). No entanto, em alguns estudos não se observaram cargas virais mais elevadas entre pacientes alcoolistas (OHNISHI et al., 1996; RUSSEL et al., 2012).

Apesar de ter sido sugerido por Oshita e outros (1994) que uma vez que o paciente interrompe a ingestão alcoólica os níveis séricos do VHC-RNA diminuem, no presente estudo as frequências de cargas virais foram semelhantes entre os pacientes que faziam uso abusivo do álcool e estavam ou não em abstinência por seis meses antes do início do tratamento. Esses resultados são semelhantes aos de outros estudos em que também se observaram semelhantes frequências de cargas virais entre pacientes que estavam ou não em abstinência até seis meses antes do início do tratamento para a hepatite C (OHNISHI et al., 1996; RUSSEL et al., 2012). Em um estudo foi sugerido que o efeito do álcool na promoção da replicação viral deve ser memorizado e persiste mesmo após a abstinência (OKAZAKI et al., 1994).

Para análise da frequência dos graus da fibrose hepática em relação aos diferentes padrões de consumo alcoólico, os pacientes foram separados pelo gênero, isso porque alguns autores observaram que a quantidade consumida de álcool e sua consequente ação deletéria no fígado diferem entre pacientes do gênero feminino e masculino com infecção crônica pelo VHC (LOGUERCIO et al., 2000; MUELLER; MILLONIG; SEITZ, 2009; PETERS; TERRAULT, 2002; POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997).

Fibrose hepática foi mais frequente entre os pacientes do gênero masculino com pesado consumo alcoólico. Em um artigo de revisão (BHATTACHARYA; SHUHART, 2003) foi descrito que na maioria dos estudos em que se avaliou a ação do álcool sobre a histologia hepática concluiu-se que o uso do álcool entre 50-60g/dia (e possivelmente >40g/dia para mulheres) tem efeitos deletérios na doença do fígado do paciente com infecção pelo VHC.

Não se encontrou relação entre maior consumo alcoólico e graus mais avançados de fibrose hepática, e esses resultados são semelhantes aos de outros estudos (ANAND et al., 2006; OKAZAKI et al., 1994; OHNISHI et al., 1996; TABONE et al., 2002). No entanto, outros autores observaram maiores frequências de estágios avançados de fibrose hepática entre pacientes com pesado consumo alcoólico (>50g/dia de álcool) em relação àqueles que eram abstêmios ou que tinham menores padrões de consumo alcoólico (LOGUERCIO et al., 2000; MONTA et al., 2004).

As frequências de fibrose foram semelhantes entre os pacientes que ingeriam ≤ 30 g/dia de álcool e os que eram abstinentes. Em um artigo de revisão, observou-se que 40-60% dos pacientes com infecção pelo VHC que fazem a ingestão de < 30 g/dia de álcool, no período entre 10 e 20 anos, desenvolvem algum grau de fibrose, no entanto, entre pacientes com infecção pelo VHC, mas abstêmios, somente 15-20% desenvolvem algum grau de fibrose no período de 20 anos (MUELLER; MILLONIG; SEITZ, 2009).

Fibrose hepática foi frequente entre as mulheres, e não houve associação entre consumo alcoólico e a presença ou intensidade da fibrose, resultados semelhantes aos observados em outros estudos (LOGUERCIO et al., 2000; MONTA et al., 2004).

Aproximadamente 12% dos pacientes continuaram bebendo durante o tratamento, sendo que 10% fizeram consumo pesado (> 60 g/dia). Aderência $\geq 80\%$ foi menos frequente entre os pacientes com pesado consumo alcoólico na vida ou durante o tratamento do que entre os pacientes com consumo alcoólico moderado ou que eram abstinentes. Menor aderência entre alcoolistas crônicos que fizeram consumo alcoólico entre 30-98g/dia durante o tratamento em relação aos alcoolistas crônicos que não fizeram também foi observada por Le Lan e outros (2012). No entanto, em outros estudos não se observou menor aderência entre pacientes que fizeram o consumo de > 12 g/dia (MORISCO et al., 2010) ou entre 24-100g/dia (BRUGGMANN et al., 2010) durante o tratamento em relação aos abstinentes.

A descontinuação do tratamento devido ao consumo do álcool foi mais frequente entre os pacientes com pesado consumo alcoólico durante o tratamento ou durante a vida e entre os que tinham CAGE positivo ou AUDIT diagnosticando uso nocivo ou provável dependência do álcool. Em um estudo multicêntrico observou-se que a frequência de descontinuação do tratamento foi semelhante entre pacientes com CAGE positivo ou negativo, mas foi maior entre os pacientes que fizeram consumo de ≥ 72 g/dia de álcool nos últimos 12 meses antes do tratamento (ANAND et al., 2006).

A frequência de descontinuação do tratamento foi quase sete vezes maior entre os pacientes com pesada ingestão alcoólica na vida que não estavam em abstinência por pelo menos seis meses antes do início do tratamento do que entre aqueles que estavam em abstinência. Em outro estudo também se observou que a abstinência do álcool por pelo menos seis meses antes do início da terapia aumentou a frequência de adesão do paciente ao tratamento (RIFAI et al., 2006). Portanto, aguardar seis meses de abstinência pode ser importante para diminuir a possibilidade de descontinuação da terapia. Parece que pacientes que deixam de beber seis meses antes do início do tratamento se sentem motivados a não voltar a beber durante o tratamento. No entanto, esses resultados diferem daqueles de Russel e outros (2012) que observaram semelhantes frequências de descontinuação da terapia entre pacientes que estavam ou não em abstinência por um período de seis meses antes do início da terapia.

Em outros estudos observou-se que o apoio de uma equipe multidisciplinar por um período de seis meses antes do início do tratamento para o VHC pode motivar o paciente alcoolista a não beber durante a terapia, e a abstinência pode persistir após o término do tratamento (DIEPERINK et al., 2010; PROESCHOLD-BELL et al., 2011). Foi observado também que o apoio desta equipe é imprescindível para que pacientes que continuam ingerindo bebidas alcoólicas durante o tratamento tenham boa aderência (LE LAN et al., 2012). Pacientes com CAGE positivo ou com AUDIT mostrando consumo nocivo ou provável dependência deveriam receber maior atenção, inclusive com acompanhamento de uma equipe multidisciplinar.

A descontinuação do tratamento devido os efeitos adversos foi semelhante entre os alcoolistas pesados e os que bebiam < 12 g/dia ou eram abstinentes. Esses resultados são semelhantes aos observados por Anand e outros (2006) e por Russel e outros (2012). Uma das preocupações ao se iniciar a terapia com peginterferon e ribavirina

entre os alcoolistas seria a maior chance desses pacientes apresentarem efeitos colaterais. No entanto, os resultados desses estudos mostram que alcoolistas e não alcoolistas têm frequências semelhantes de efeitos colaterais à biterapia.

Pacientes coinfectados com VIH tiveram frequências de carga viral $\geq 10^6$ UI/mL, de fibrose hepática e de descontinuação do tratamento semelhantes aos pacientes monoinfectados com VHC. Em outro estudo, também se observaram frequências semelhantes de cargas virais e de fibrose entre coinfectados com VIH e monoinfectados com VHC, no entanto, pacientes coinfectados com VIH mais frequentemente descontinuaram o tratamento (GONVERS et al., 2010). Além disso, maiores frequências de elevadas cargas virais (CAUSSE et al., 2000) e de doença hepática mais grave (CAUSSE et al., 2000; DELAROCQUE-ASTAGNEAU et al., 2005) foram observadas entre pacientes coinfectados com VIH. Frequências semelhantes de descontinuação do tratamento entre pacientes coinfectados com VIH e monoinfectados com VHC foram observadas por Lo Re e outros (2009) e por Weiss e outros (2008), resultados que estão de acordo com os observados no presente estudo.

Cinquenta por cento dos pacientes coinfectados com VIH descontinuaram o tratamento para o VHC devido ao consumo alcoólico. Isso mostra que o consumo alcoólico é frequente entre esses pacientes, e que eles necessitam de especial atenção durante a terapia, para que não bebam e tenham maior aderência ao tratamento. Frequente descontinuação do tratamento de pacientes coinfectados pelo VIH também foi observada por Fleming e outros (2005), e os motivos de descontinuação observados por eles foram as doenças psiquiátricas, complicações médicas (anemia) e baixa adesão ao tratamento.

A frequência de RVS foi semelhante entre os pacientes que consumiram quantidades pesadas ou moderadas de álcool durante o tratamento e os que não consumiram. O pequeno número de pacientes que beberam >60 g/dia durante o tratamento e que não descontinuaram a terapia não permitiu concluir sobre a interferência do pesado uso do álcool durante o tratamento. No entanto, os pacientes que consumiram quantidades moderadas de álcool durante a vida e durante o tratamento, não tiveram descontinuação do tratamento e tiveram excelente resposta à terapêutica.

A quantidade segura de álcool ingerida durante a biterapia para tratamento da infecção pelo VHC ainda não é conhecida. O que se percebe é que ainda não existe um

consenso quanto à ação do álcool quando ingerido durante o tratamento, conforme descrito em artigos de revisão (KAU; VERMEHREN; SARRAZIN, 2008; SINGAL; ANAND, 2007). Isso pode ser decorrente do pequeno número de estudos que avaliam a resposta terapêutica entre pacientes que continuam bebendo durante a terapia e que apresentam resultados contraditórios. Alguns autores observaram influência negativa na RVS do consumo alcoólico de >80g/dia (LOGUERCIO et al., 2000) ou entre 30-98g/dia (LE LAN et al., 2012) durante o tratamento. No entanto, outros autores não observaram a interferência na RVS do consumo alcoólico de >12g/dia (MORISCO et al., 2010) ou entre 24-100g/dia (BRUGGMANN et al., 2010) durante o tratamento.

Os autores que observaram pior resposta ao tratamento entre os pacientes alcoolistas acreditam que isso pode se dever aos efeitos do álcool aumentando a replicação do VHC-RNA (OKAZAKI et al., 1994; OSHITA et al., 1994) ou diminuindo o efeito do interferon (MOCHIDA et al., 1996). Por isso, *guidelines* não recomendam o tratamento de pacientes alcoolistas (NIH, 2002; SHERMAN et al., 2007). Em um *guideline* recente foi preconizado que pacientes alcoolistas podem ser tratados desde que se mantivessem abstinêncios por pelo menos seis meses antes do início do tratamento (GHANY et al., 2009).

No entanto, ainda persiste a dúvida do tempo necessário de abstinência do álcool para se diminuir seus efeitos deletérios no tratamento do HCV. Em alguns estudos observou-se que a abstinência alcoólica por pelo menos seis meses antes do início do tratamento poderia reverter, pelo menos em parte, as alterações histológicas hepáticas causadas pelo álcool (OHNISHI et al., 1994) e diminuir a carga viral (CROMIE et al., 1996) o que poderia aumentar as chances de resposta ao tratamento.

No entanto, também já foi observado que seis meses de abstinência do álcool não foi suficiente para diminuir a carga viral (TABONE et al., 2002) e para reverter os efeitos negativos do álcool ao tratamento com interferon (CHANG et al., 2005; TABONE et al., 2002). No presente estudo, as frequências de RVS foram semelhantes entre os pacientes que consumiram >60g/dia de álcool ou entre 12-40g/dia na vida e estavam ou não em abstinência por seis meses antes do início do tratamento, resultado semelhante ao observado em outro recente estudo (RUSSEL et al., 2012). Assim, alcoolistas pesados não deveriam ser excluídos da terapia, no entanto, deveriam ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar, inclusive com visitas domiciliares,

visando promover sua adesão ao tratamento e a abstinência do álcool durante o tratamento através do aconselhamento, orientação, apoio e motivação.

Os fatores que são considerados preditores da RVS, incluem a aderência $\geq 80\%$ (NUMATA et al., 2010), baixa carga viral pré-tratamento (CHANG et al., 2005; JACOBSON et al., 2007; LOGUERCIO et al., 2000), estágios mais baixos de fibrose hepática (0-2) (FRIED et al., 2002; JACOBSON et al., 2004; OHNISHI et al., 1996), monoinfecção com VHC (GONVERS et al., 2010), estar no primeiro tratamento (NAMIKAWA et al., 2012; TANIOKA et al., 2008), cor da pele não negra (CHANG et al., 2005; JACOBSON et al., 2007; JEFFERS et al., 2004), idade ≤ 40 anos (FRIED et al., 2002; JEFFERS et al., 2004; KAU; VERMEHREN; SARRAZIN, 2008), gênero feminino (KAU; VERMEHREN; SARRAZIN, 2008), o $IMC < 18,5 \text{ kg/mg}^2$ (BRUGGMANN et al., 2010) e infecção pelo genótipo não-1 do VHC (FRIED et al., 2002; GHANY et al., 2009; KAU; VERMEHREN; SARRAZIN, 2008; TABONE et al., 2000).

No presente estudo observou-se, pela análise univariada, que a aderência $\geq 80\%$ e estar no primeiro tratamento se relacionaram positivamente com a RVP. A RVS se relacionou positivamente com a aderência $\geq 80\%$ e a monoinfecção pelo VHC. Pela análise multivariada, observou-se que a aderência $\geq 80\%$ e estar no primeiro tratamento se associaram a RVP, enquanto que somente a coinfeção pelo VIH associou-se negativamente com a RVS. O pequeno número de pacientes não permitiu fazer cálculos estatísticos para avaliar os preditores da RVF dos pacientes com genótipos 2 ou 3 do VHC.

No entanto, considerando as mesmas variáveis, em outros estudos não se observou a associação da carga viral (FRIED et al., 2002), dos estágios da fibrose (LOGUERCIO et al., 2000), da coinfeção com VIH (CAUSSE et al., 2000), do número de tratamentos (LE LAN et al., 2012), da cor da pele (FRIED et al., 2002), dos gêneros (TABONE et al., 2002), do IMC (LE LAN et al., 2012) e dos diferentes genótipos (CHANG et al., 2005; MOCHIDA et al., 1996; OHNISHI et al., 1996) com a RVS.

Baseado nos resultados deste estudo e de outros estudos recentes (BRUGGMANN et al., 2010; LE LAN et al., 2012) os *guidelines* para tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C deverão ser revistos para que sejam menos rigorosos em excluir pacientes alcoolistas. No entanto, pacientes alcoolistas necessitarão de um

acompanhamento multidisciplinar visando à aderência ao tratamento e a abstinência durante o mesmo.

Entre as limitações do presente estudo, deve-se enfatizar que devido ao número de pacientes avaliados, em alguns grupos não houve a presença do evento e isto pode influenciar nos resultados e na análise estatística. Também não se teve informações sobre os pacientes em retratamento, ou seja, se eram não respondedores ou recidivantes em relação aos tratamentos anteriores.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permite concluir que entre pacientes com infecção pelo VHC:

1. Aqueles que fizeram o uso pesado do álcool tiveram maior frequência de carga viral $\geq 10^6$ UI/mL pré-tratamento do que os que beberam < 12 g/dia ou eram abstêmios;
2. A fibrose hepática foi mais frequente entre pacientes do gênero masculino que fizeram o consumo de > 60 g/dia de álcool durante 10 anos ou mais do que os que consumiram quantidades menores pelo mesmo período ou eram abstêmios. A fibrose hepática foi frequente entre as mulheres e não se relacionou com o consumo alcoólico;
3. Aderência à biterapia $\geq 80\%$ foi mais frequente entre os pacientes abstêmios ou aqueles que consumiram entre 12-40g/dia de álcool do que entre os que ingeriram > 60 g/dia durante a vida;
4. A descontinuação do tratamento foi mais frequente entre os pacientes que fizeram pesado consumo do álcool durante a vida, durante o tratamento e entre os pacientes com CAGE positivo ou AUDIT diagnosticando uso nocivo ou provável dependência;
5. A descontinuação do tratamento foi mais frequente entre os etilistas pesados que não estavam em abstinência por pelo menos seis meses antes do início do tratamento do que entre aqueles que estavam;
6. Pela análise multivariada, a aderência $\geq 80\%$ e estar no primeiro tratamento associaram-se positivamente com a RVP. Não houve associação do CAGE com a RVP;
7. Pela análise univariada, a frequência de RVS foi semelhante entre os pacientes com diferentes padrões de consumo alcoólico durante a vida e entre aqueles que estavam ou não em abstinência do álcool por pelo menos seis meses antes do início do tratamento. O pequeno número de pacientes que consumiram > 60 g/dia de álcool durante o tratamento e não tiveram descontinuação não permitiu concluir sobre a interferência do pesado consumo alcoólico durante o tratamento. Pacientes que consumiram quantidades moderadas de álcool durante a vida e durante o tratamento, não descontinuaram o tratamento e tiveram excelente resposta à terapêutica;

8. Pela análise multivariada, a coinfeção pelo VIH se associou negativamente a RVS. Não houve associação do CAGE com a RVS;
9. O pequeno número de pacientes que não tiveram RVF não permitiu a realização de cálculos estatísticos para conhecimento das variáveis preditoras da RVF.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ALBERTI A. What are the comorbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C? **Liver International**, Oxford, v. 29, n. s1, p. 15-18, nov. 2009. suppl 1

ALMEIDA P. R. et al. Treatment of hepatitis C with peginterferon and ribavirin in a public health program. **Hepatogastroenterology**, Stuttgart, v. 56, n. 89, p. 223-226, jan-feb. 2009.

ALTER M. J. HCV routes of transmission: what goes around comes around. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 31, n. 4, p. 340-346, nov. 2011.

ALTER H. J. et al. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. **Lancet**, London, v. 1, n. 8062, p. 459-463, mar. 1978.

ALTER H. J.; HOUGHTON M. Hepatitis C virus and eliminating post-transfusion hepatitis. **Nature Medicine**, New York, v. 6, n. 10, p. 1082-1086, oct. 2000.

ALTER H. J.; SEEFF L. B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 20, n. 1, p. 17-35, 2000.

ANAND B. S. et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 130, n. 6, p. 1607-1617, may. 2006.

BABOR T. F. et al. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for use in primary health care. Second Edition, **World Health Organization**. Geneva; 2001.

BEFRITS R. et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 30, n. 11, p. 1113-1118, nov. 1995.

BELLENTANI S. et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysios study. **GUT An International Journal of Gastroenterology and Hepatology**, London, v. 44, p. 874-880, jan. 1999.

BHATTACHARYA R.; SHUHART M. C. Hepatitis C and alcohol. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v. 36, n. 3, p. 242-252, mar. 2003.

BLUMBERG B. S.; ALTER H. J.; VISNICH S. A 'new' antigen in leukemia sera. **JAMA The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 191, p. 541-546, feb. 1965.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, DF, 2009.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Hepatites Virais: O Brasil está atento**. Brasília, DF, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Inibidores de protease (boceprevir e telaprevir) para o tratamento da hepatite C crônica**. Brasília, DF, 2012.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria do Ministério da Saúde nº 34/2007**. Brasília, DF, 2007.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da hepatite viral C**. Brasília, DF, 2011.

BRUGGMANN P. et al. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the swiss hepatitis C cohort study. **Drug and Alcohol Dependence**, Limerick, v. 110, n. 1-2, p. 167-171, jul. 2010.

BUKH J.; MILLER R. H.; PURCELL R. H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasiespecies and genotypes. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 15, n. 1, p. 41-63, feb. 1995.

CALDWELL S.H. et al. Antibody to hepatitis C is common among patients with alcoholic liver disease with and without risk factors. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 86, n. 9, p. 1219-1223, sep. 1991.

CAMPIOTTO S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 1, p. 41-49, jan. 2005.

CAUSSE X. et al. Does HIV infection influence the response of chronic hepatitis C to interferon treatment? A French multicenter prospective study. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 32, n. 6, p. 1003-1010, jun. 2000.

CHARLTON M. Hepatitis C infection in liver transplantation. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, v. 1, n. 3, p. 197-203, sep. 2001.

CHANG A. et al. The impact of past alcohol use on treatment response rates in patients with chronic hepatitis C. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 22, n. 8, p. 701-706, oct. 2005.

CHAYAMA K.; HAYES C. N. Hepatitis C virus: how genetic variability affects pathobiology of disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v. 26, p. 83-95, jan. 2011. suppl 1

CHOI J. Oxidative stress, endogenous antioxidants, alcohol and hepatitis C: pathogenic interactions and therapeutic considerations. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v. 52, n. 7, p. 1135-1150, apr. 2012.

CHOO Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, Washington, v. 244, n. 4902, p. 359-362, mar. 1989.

CHOO Q. L. et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of American**, Washington, v. 88, n. 6, p. 2451-2455, mar. 1991.

COELHO-LITTLE M. E. et al. Hepatitis C virus in alcoholic patients with and without clinically apparent liver disease. **Alcoholism Clinical and Experimental Research**, New York, v. 19, n. 5, p. 1173-1176, oct. 1995.

COOK R. T. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system – a review. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, New York, v. 22, n. 9, p. 1927-1942, dec. 1998.

CORRAO G.; ARICÒ S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. **Hepatology**, London, v. 27, n. 4, p. 914-919, apr. 1998.

CROMIE S. L. et al. Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatic activity and viral titre. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 25, n. 6, p. 821-826, dec. 1996.

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E. et al. Past excessive alcohol consumption: a major determinant of severe liver disease among newly referred hepatitis C virus infected patients in hepatology reference centers, France, 2001. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 15, n. 8, p. 551-557, sep. 2005.

DIEPERINK E. et al. Significant reductions in drinking following brief alcohol treatment provided in a hepatitis C clinic. **Psychosomatics**, Irvington, v. 51, n. 2, p. 149-156, mar. 2010.

DONATO F.; BOFFETTA P.; PUOTI M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effects of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. **International Journal of Cancer**, New York, v. 75, n. 3, p. 347-354, jan. 1998.

DONATO F. et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. **Hepatology**, London, v. 26, n. 3, p. 579-584. apr. 1997.

EL-ZAYADI A. R. Hepatitis C comorbidities affecting the course and response to therapy. **WJG World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 15, n. 40, p. 4993-4999, sep. 2009.

EASL. European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 55, n. 2, p. 245-264, aug. 2011.

EWING JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. **JAMA The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 252, n. 14, p. 1905-1907, oct. 1984.

FARCI P. Choo Q. L.; Kuo G.; Weiner A. J.; Overby L. R.; Bradley D. W.; Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome [Science 1989; 244: 359-362]. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 36, n. 5, p. 582-585, may. 2002.

FATTOVICH G. et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 127, n. 5, p. 35-50, nov. 2004. suppl 1

FEINSTONE S. M. et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or type B. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 292, n. 15, p. 767-770, apr. 1975.

FEINSTONE S. M.; KAPIKIAN A. Z.; PURCELL R. H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. **Science**, Washington, v. 182, n. 4116, p. 1026-1028, dec. 1973.

FEINSTONE S. M. et al. Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. **Infection and immunity**, Washington, v. 41, n. 2, p. 816-821, aug. 1983.

FIELLIN D. A. et al. Screening for alcohol problems in primary care. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 160, n. 13, p. 1977-1989, jul. 2000.

FLEMING C. A. et al. Challenges in the treatment of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: need for team care. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 40, n. suppl 4, p. 345-354, apr. 2005. suppl 4

FOCACCIA R. et al. Demographic and anthropometric analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 8, n. 5, p. 348-355, oct. 2004.

FONG T. L. et al. Clinical significance of concomitant hepatitis C infection in patients with alcoholic liver disease. **Hepatology**, London, v. 19, n. 3, p. 554-557, mar. 1994.

FRIED M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 347, n. 13, p. 975-982, sep. 2002.

GAYOTTO L. C. C. Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. Projeto do Clube de Patologia Hepática da Sociedade Brasileira de Patologia aprovado pela Sociedade Brasileira de Patologia. **GED Gastreenterologia Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v. 19, n. 5, p. 137-141, 2000.

GEISSLER M.; GESIEN A.; WANDS J. R. Inhibitory effects of chronic ethanol consumption on cellular immune responses to hepatitis C virus core protein are reversed by genetic immunizations augmented with cytokine-expressing plasmids. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 159, p. 10, p. 5107-5113, nov. 1997.

GERMER, J. J. et al. Determination of hepatitis C virus genotype by direct sequence analysis of products generated with the Amplicor HCV test. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 37, n. 8, p. 2625-2630, aug. 1999.

GHANY M. G. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. **Hepatology**, London, v. 49, n. 4, p. 1335-1374, apr. 2009.

GIDDING H. F. et al. Predictors of deferral of treatment for hepatitis C infection in Australian clinics. **The Medical Journal of Australia**, Sydney, v. 194, n. 8, p. 398-402, apr. 2011.

GONVERS J. J. et al. Treatment of hepatitis C in HCV mono-infected and in HIV-HCV co-infected patients: an open-labelled comparison study. **Swiss Medical Weekly**, Basel, v. 140, w13055, jul. 2010.

HALIMI C. et al. Pathogenesis of liver cirrhosis in alcoholic patients: histological evidence for hepatitis C virus responsibility. **Liver**, Copenhagen, v. 11, n. 6, p. 329-333, dec. 1991.

HOFMANN W. P.; ZEUZEM S.; SARRAZIN C. Hepatitis C virus-related resistance mechanisms to interferon α -based antiviral therapy. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v.32, n. 2. p. 86-91, feb. 2005.

HOOFNAGLE J. H. Course and outcome of hepatitis C. **Hepatology**, London, v.36, n. 5, p. 21-29, nov. 2002. suppl 1

IKEDA K. et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. **Hepatology**, London, v. 29, n. 4, p. 1124-1130, apr. 1999.

IRSHAD M. et al. HCV-genotypes: a review on their origin, global status, assay system, pathogenecity and response to treatment. **Hepatogastroenterology**, Stuttgart, v. 57, n. 104, p. 1529-1538, nov-dec. 2010.

JACOBSON I. M. et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. **Hepatology**, London, v. 46, n. 4, p. 971-981, oct. 2007.

JAMAL M. M.; MORGAN T. R. Liver disease in alcohol and hepatitis C. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, London, v. 17, n. 4, p. 649-662, aug. 2003.

JIANG J. J. et al. Clinical impact of drug addiction in alcoholics. **Alcohol and Alcoholism**, Oxford, v. 30, n. 1, p. 55-60, jan. 1995.

KAU A.; VERMEHREN J.; SARRAZIN C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 49, n. 4, p. 634-651, oct. 2008.

KLEINER D. E. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of microscope. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 25, n. 1, p. 52-64, feb. 2005.

KOIZUMI K. et al. Diversity of quasispecies in various disease stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment. **Hepatology**, London, v. 22, n. 1, p. 30-35, jul. 1995.

KUO G. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, Washington, v. 244, n. 4902, p. 362-364, apr. 1989.

- LARANJEIRA R.; PINSKY I. Alcoolismo. São Paulo: **Contexto**, 1997. 61 p.
- LASKUS T. et al. Prevalence of markers of hepatitis viruses in out-patient alcoholics. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 15, n. 1-2, p. 174-178, may. 1992.
- LE LAN C. et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 56, n. 2, p. 334-340, feb. 2012.
- LIMA C. T. et al. Concurrent and constrict validity of the AUDIT in an urban brazilian sample. **Alcohol and Alcoholism**, Oxford, v. 40, n. 6, p. 584-589, nov-dez 2005.
- LIU S. et al. Cost effectiveness of fibrosis assessment prior to treatment for chronic hepatitis C patients. **PLoS One**, San Francisco, v. 6, n. 12, p. e26783, dec. 2011.
- LOGUERCIO C. et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. **Alcohol and Alcoholism**, Oxford, v. 35, n. 3, p. 296-301, may-jun. 2000.
- LO RE V 3RD. et al. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 48, n. 2, p. 186-193, jan. 2009.
- MAJOR M. E.; FEINSTONE S. M. The molecular virology of hepatitis C. **Hepatology**, London, v. 25, n. 6, p. 1527-1538, jun. 1997.
- MANNS M. P. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. **Lancet**, London, v. 358, n. 9286, p. 958-965, sep. 2001.
- MARCELLIN P. Hepatitis C: clinical spectrum of the disease. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 31, p. 9-16, 1999. suppl. 1
- MARTELL M. et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. **Journal of Virology**, Washington, v. 66, n. 5, p. 3225-3229, may. 1992.
- MARTINS T.; NARCISO-SCHIAVON J. L.; SCHIAVON L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 107-112, jan-feb. 2010.
- MCCARTNEY E. M.; BEARD M. R. Impact of alcohol on hepatitis C virus replication and interferon signaling. **WJG World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 16, n. 11, p. 1337-1343, mar. 2010.
- MCHUTCHISON J. G. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 123, n. 4, p. 1061-1069, oct. 2002.
- MOCHIDA S. Effect of alcohol intake on the efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C as evaluated by multivariate logistic regression analysis. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, New York, v. 20, n. s9, p. 331-337, dec. 1996. suppl 9

MONTO A. et al. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C- related fibrosis. **Hepatology**, London, v. 39, n. 3, p. 826-834, mar. 2004.

MORISCO F. et al. Retrospective, observational, multicentre study on an Italy population affected by chronic hepatitis C who failed to clear HCV-RNA after the combined therapy (PEG-IFN and ribavirin): NADIR study. **Journal of Viral Hepatitis**, Oxford, v. 17, n. 6, p. 427-434, jun. 2010.

MORADPOUR D.; PENIN F.; RICE C. M. Replication of hepatitis C virus. **Nature Reviews Microbiology**, London, v.5, n. 6, p. 453-463, jun. 2007.

MUELLER S.; MILLONIG G.; SEITZ H. K. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. **WJG World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 15, n. 28, p. 3462-3471, jul. 2009.

NAINAN, O.V. et al. Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. **Gastroenterology**, Baltimore, v.131, n. 2, p. 478-484, aug. 2006.

NALPAS B. et al. Hepatitis C viremia and anti-HCV antibodies in alcoholics. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 14, n. 2-3, p. 381-384, mar. 1992.

NAMIKAWA M. et al. Optimal follow-up time to determine the sustained virological response in patients with chronic hepatitis C receiving pegylated-interferon and ribavirin. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v.27, n. 1, p. 69-75, jan. 2012.

NIH. National Institute of Health. Consensus statement on management of hepatitis C: 2002. **NIH Consensus and State-of-the-Science**, p. 1-46. Disponível em <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>. Acesso em: 23 de janeiro de 2012.

NEVES M. M.; BORGES D. R.; VILELA M. P. Concentração de etanol em bebidas alcoólicas mais consumidas no Brasil. **GED Gastreenterologia Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 17-20, jan-mar. 1989.

OLIVEIRA L. C. M. et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C markers in alcoholics with and without clinically evident hepatic cirrhosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 69-73, mar-apr. 1999.

OHNISHI K. et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: Comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 91, n. 7, p. 1374-1379, jul. 1996.

OKAZAKI T. et al. Efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Comparison between non-drinkers and drinkers. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 29, n. 11, p. 1039-1043, nov. 1994.

OLYNYK J. K. et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 108, n. 4, p. 1104-1109, apr. 1995.

OSHITA M. et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, London, v. 20, n. 5, p. 1115-1120, nov. 1994.

OSNA N. A. Hepatitis C virus and ethanol alter antigen presentation in liver cells. **WJG World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 15, n. 10, p. 1201-1208, mar. 2009.

OSTAPOWICZ G. et al. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. **Hepatology**, London, v. 20, n. 5, p. 1730-1735, nov. 1998.

PAPPALARDO B. L. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 32, n. 5, p. 727-734, oct. 2003.

PARÉS A. et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. **Hepatology**, London, v. 12, n. 6, p. 1295-1299, dec. 1990.

PESSIONE F. et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. **Hepatology**, London, v. 27, n. 6, p. 1717-1722, jun. 1998.

PETERS M. G.; TERRAULT N. A. Alcohol use and hepatitis C. **Hepatology**, London, v. 36, n. 5, p. 220-225, nov. 2002.

POYNARD T.; BEDOSSA P.; OPOLON P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet**, London, v. 349, n. 9055, p. 825-832, mar. 1997.

PROESCHOLD-BELL R. J. et al. An integrated alcohol abuse and medical treatment model for patients with hepatitis C. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 57, n. 4, p. 1083-1091, apr. 2012.

REDDY K. R. et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, London, v. 33, n. 2, p. 433-438, feb. 2001.

RIFAI M. A. et al. Hepatitis C screening and treatment outcomes in patients with substance use/dependence disorders. **Psychosomatics**, Irvington, v. 47, n.2, p. 112-121, mar-apr. 2006.

RIPOLI M.; PAZIENZA V. Impact of HCV genetic differences on pathobiology of disease. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, London, v. 9, n. 9, p. 747-759, sep. 2011.

ROUDOT-THORAVALL F. et al. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: A French survey of 6,664 patients. **Hepatology**, London, v. 26, n. 2, p. 485-490, aug. 1997.

RUSSEL M. et al. The impact of lifetime alcohol use on hepatitis C treatment outcomes in privately insured members of an integrated health care plan. **Hepatology**, London. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 10 de maio de 2012.

SAFDAR K.; SCHIFF E. R. Alcohol and hepatitis C. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 24, n. 3, p. 305-315, aug. 2004.

SCHEUER P. J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 13, n. 3, p. 372-374, nov. 1991.

SCHIFF E. R. The alcoholic patient with hepatitis C virus infection. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 107, n. 6, p. 95-99, dec. 1999. suppl 2

SEEFF L. B. Natural history of chronic hepatitis C. **Hepatology**, London, v. 36, n. 5, p. 35-46, nov. 2002. suppl 1

SERFATY L. et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. **Hepatology**, London, v. 26, n. 3, p. 776-779, sep. 1997.

SERONELLO S. et al. Ethanol and reactive species increase basal sequence heterogeneity of hepatitis C virus and produce variants with reduced susceptibility to antivirals. **PLoS One**, San Francisco, v.6, n.11, p. e27436, nov. 2011.

SHEPHERD J. et al. Pegylated IFN-2a and 2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. **GMS Health Technology Assessment**, Rockville, v. 8, n. 39, p. iii-iv, oct. 2004.

SHERMAN K. E. et al. Hepatitis C serotype in nonalcoholic and alcoholic patients. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 42, n. 11, p. 2285-2291, nov. 1997.

SHERMAN M. et al. Management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines. **Canadian Journal of Gastroenterology**, Oakville, v.21, p. 25-34, jun. 2007. suppl c

SIMMONDS P. et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. **The Journal of General Virology**, London, v.74, n. pt 11, p. 2391-2399, nov. 1993.

SINGAL A. K.; ANAND B. S. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v. 41, n. 8, p. 761-772, sep. 2007.

SBI. Sociedade Brasileira de Infectologia. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o manuseio e terapia da hepatite C. **Office Editora e Publicidade Ltda**. Mogi das Cruzes, 119 p, 2008.

STRAUSS E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 34, n. 1, p. 69-82, jan-feb. 2001.

TABONE M. et al. Alcohol abstinence does not offset the strong negative effect of lifetime alcohol consumption on the outcome of interferon therapy. **Journal of Viral Hepatitis**, Oxford, v. 9, n. 4, p. 288-294, jul. 2002.

THOMAS S. L. et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. **International Journal of Epidemiology**, London, v.

27, n. 1, p. 108-117, feb. 1998.

THOMAS D. L.; SEE L.B. Natural history of hepatitis C. **Clinics in Liver Disease**, Philadelphia, v. 9, n. 3, p. 383-398, aug. 2005.

TONG M. J. et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 332, n. 22, p. 1463-1466, jun. 1995.

VAN DER POEL C. L. Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risks. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 31, p. 101-106, 1999. suppl 1

VAN THIEL D. H. et al. Response to interferon- α is influenced by iron content of the liver. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 20, n. 3, p. 410-415, mar. 1994.

VENTO S.; CAINELLI F. Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol? **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 2, n. 5, p. 303-309, may. 2002.

VERBAAN H.; ANDERSSON K.; ERIKSSON S. Intravenous drug abuse-the major route of hepatitis C virus transmission among alcohol-dependent individuals? **Scandinavian Journal Gastroenterology**, Oslo, v. 28, n. 8, p. 714-718, aug. 1993.

VILLANO, S. A. et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. **Hepatology**, London, v. 29, n. 3, p. 908-914, mar. 1999.

WEISS J. J. et al. Hepatitis C patients' self-reported adherence to treatment with pegylated interferon and ribavirin. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 28, n. 3, p. 289-293, aug. 2008.

WEJSTAL R. Sexual transmission of hepatitis C virus. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 31, p. 92-95, 1999.

WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in Collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. **Journal of Viral Hepatitis**, Oxford, v. 6, n. 1, p. 35-47, jan. 1999.

WHO. World Health Organization. Hepatitis C – 2002 p. 1-69. Geneva: **WHO**, 2003. Disponível em <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/hepc.pdf>. Acesso em: 20 de agosto de 2010.

WILEY T. E. et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis infection. **Hepatology**, London, v. 28, n. 3, p. 805-809, sep. 1998.

ZEIN N. N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v.13, n. 2, p. 223-235, apr. 2000.

ZYLBERBERG H. et al. Triggering of acute alcoholic hepatitis by alpha interferon therapy. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 30, n. 4, p. 722-725, apr. 1999.

APÊNDICE E ANEXOS

APÊNDICE A - Questionário para coleta de dados.

Os dados serão utilizados para pesquisas e elaboração de Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde na UFU-MG.

Responsável pela aplicação do questionário: Andréa Carvalho Maia Vieira Castro

Número de pasta: _____

Gênero: Feminino() Masculino()

Idade: _____

Peso: _____

Altura: _____

Cor: Vermelho/a() Negro/a() Pardo/a() Amarelo/a() Branco/a()

Fumante: Não() Sim() Quantos cigarros por dia? _____

Coinfecção: Hepatite B() VIH() Outras() _____

Doenças crônicas: Diabetes() Hipertensão() Outras() _____

Resultado da histologia hepática: Fibrose 0 () Fibrose 1 () Fibrose 2 () Fibrose 3 ()
Fibrose 4 () Esteatose hepática() Cirrose() Carcinoma hepatocelular() Outras()

Quantas vezes já fez o tratamento? _____ **Motivo da repetição:** _____
Medicamentos utilizados? _____

Genótipo: 1() 2() 3() Outros _____

Carga viral: Pré-tratamento _____ 12 semanas _____ 24 semana _____ 48
semana _____ 24 semanas após término do tratamento _____

Medicamentos: peginterferon alfa-2a 180 mcg() peginterferon alfa-2b 80 mcg()
peginterferon alfa-2b 100 mcg() peginterferon alfa-120 mcg() Ribavirina 250 mg()

Uso de outros medicamentos: Não() Sim() Quais? _____

Via de administração: _____

Uso de drogas ilícitas: Não() Sim() Quais? _____ Via de administração: _____

Aderência ao tratamento:

Regularidade na dispensação mensal: Sim() Não() Motivo _____

Regularidade de aplicação semanal: Sim() Não() Motivo _____

Regularidade na administração do comprimido oral: Sim() Não() Motivo _____

Abandono: Não() Sim() Motivo: Esquecimento() Influência do alcoolismo()
Intolerância aos efeitos colaterais () Quais? _____ Outros() _____

Tempo de tratamento em meses: 3() 6() 12() 24() Outros _____

Consumo de álcool:

Qual o tipo de bebida alcoólica que consome/
consumia? _____

Qual a quantidade? _____

Qual a frequência (dia/semana/mês)? _____

Com quantos anos começou a ingerir bebidas alcoólicas? _____

Faz quanto tempo que não ingere bebidas alcoólicas? _____

ANEXO A- Autorização da Superintendência Regional de Saúde de Uberlândia

Uberlândia, 14 de setembro de 2009.

Autorização

Autorizamos que o projeto de pesquisa “Avaliação da interferência do álcool em indivíduos em tratamento por infecção pelo vírus da hepatite C”, pesquisadores responsáveis Andréa Carvalho Maia Vieira Castro e Luiz Carlos Marques de Oliveira, cujo objetivo é investigar a interferência do uso do álcool no tratamento medicamentoso contra o vírus da hepatite C, utilize o espaço da Instituição “Gerência Regional de Saúde de Uberlândia”

Dr. Daltro Catani Filho
-DIRETOR-
M.A.S.P.: 913683-1
Gerência Regional de Saúde de Uberlândia

Dr Daltro Catani Filho
Diretor



ANEXO B - Questionário CAGE (*cut down, annoyed by criticism, guilty, eye-opener*)

- 1- Alguma vez o(a) senhor(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou de parar de beber?
- 2- As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica?
- 3- O(A) senhor(a) se sente chateado(a) consigo(a) mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebida alcoólica?
- 4- Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?

ANEXO C - AUDIT (*Alcohol Use Disorder Identification Test*)**1- Com que frequência você consome bebidas alcoólicas?**

- (0) Nunca (Ir para as questões 9-10)
- (1) Uma vez por mês ou menos
- (2) 2 a 4 vezes por mês
- (3) 2 a 3 vezes por semana
- (4) 4 ou mais vezes por semana

2- Quantas doses de álcool você consome num dia normal?

- (0) 0 ou 1
- (1) 2 ou 3
- (2) 4 ou 5
- (3) 6 ou 7
- (4) 8 ou mais

3- Com que frequência você consome cinco ou mais doses em uma única ocasião?

- (0) Nunca
- (1) Menos que uma vez por mês
- (2) Uma vez por mês
- (3) Uma vez por semana
- (4) Quase todos os dias

Passar às perguntas 9 e 10 se a pontuação total para as perguntas 2 e 3 for igual a zero.

4- Quantas vezes ao longo dos últimos doze meses você achou que não conseguiria parar de beber uma vez tendo começado?

- (0) Nunca
- (1) Menos que uma vez por mês
- (2) Uma vez por mês
- (3) Uma vez por semana
- (4) Quase todos os dias

5- Quantas vezes ao longo dos últimos doze meses você não conseguiu fazer o que era esperado de você por causa do álcool?

- (0) Nunca
- (1) Menos que uma vez por mês
- (2) Uma vez por mês
- (3) Uma vez por semana
- (4) Quase todos os dias

6- Quantas vezes ao longo dos últimos doze meses você precisou beber pela manhã

para poder se sentir bem ao longo do dia após ter bebido bastante no dia anterior?

- (0) Nunca
- (1) Menos que uma vez por mês
- (2) Uma vez por mês
- (3) Uma vez por semana
- (4) Quase todos os dias

7- Quantas vezes ao longo dos últimos doze meses você se sentiu culpado ou com remorso após ter bebido?

- (0) Nunca
- (1) Menos que uma vez por mês
- (2) Uma vez por mês
- (3) Uma vez por semana
- (4) Quase todos os dias

8- Quantas vezes ao longo dos últimos doze meses você foi incapaz de lembrar o que aconteceu devido à bebida?

- (0) Nunca
- (1) Menos que uma vez por mês
- (2) Uma vez por mês
- (3) Uma vez por semana
- (4) Quase todos os dias

9- Você já causou ferimentos ou prejuízos a você mesmo ou a outra pessoa após ter bebido?

- (0) Não
- (2) Sim, mas não no último ano
- (4) Sim, durante o último ano

10- Alguém ou algum parente, amigo ou médico já se preocupou com o fato de você beber ou sugeriu que você parasse?

- (0) Não
- (2) Sim, mas não no último ano
- (4) Sim, durante o último ano

ANEXO D – Aprovação do Comitê de ética em Pesquisa



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131
e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 680/09 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO
CEP/UFU 288/09

Projeto Pesquisa: Avaliação da interferência do álcool em indivíduos em tratamento por infecção pelo vírus da hepatite C.

Pesquisador Responsável: Luiz Carlos Marques de Oliveira

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO

Data de entrega do relatório parcial: dezembro de 2010.

Data de entrega do relatório final: dezembro de 2011.

O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 27 de novembro de 2009.

Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- * O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- * O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- * O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- * Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista.

ANEXO E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Avaliação da interferência do álcool em indivíduos em tratamento por infecção pelo vírus da Hepatite C” sob a responsabilidade dos pesquisadores Andréa Carvalho Maia Vieira Castro e Prof. Dr. Luiz Carlos Marques de Oliveira.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender se o consumo do álcool possui alguma influência no desempenho dos medicamentos contra a Hepatite C. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será aplicado pela pesquisadora Andréa Carvalho Maia Vieira Castro.

Na sua participação você responderá a dois questionários a respeito do consumo do álcool e outro que irá traçar o seu perfil (gênero, idade, etc.).

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

O benefício será o esclarecimento da interferência do álcool no medicamento que ajudará assim na diminuição do número de pacientes que precisam fazer o tratamento novamente.

Você é livre para parar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para você. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa você poderá entrar em contado com pesquisadores: Andréa Carvalho Maia Vieira Castro (34 3214 4600) e Prof. Dr. Luiz Carlos Marques de Oliveira (34 3218 2246).

Endereço profissional: Av. Belo Horizonte n° 240 Br. Martins.

CEP/UFU: Av. João Naves de Ávila n° 2121, bloco J, Campos Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia, de de 20.....

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante: