

JACQUELINE BITTENCOURT ALTHOFF

AÇÃO DO FATOR PROMOTOR DO CRESCIMENTO DO HEPATÓCITO NA HEPATITE C

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientadores: Prof. Reginaldo Werneck Lopes
Prof. Henrique Sérgio Moraes Coelho

CURITIBA
1998



PARECER

Parecer Conjunto dos Professores Dr. Reginaldo Werneck Lopes, Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello e Dr. Júlio Cezar Uili Coelho sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada pela Dr.ª Jacqueline Bittencourt Althoff, intitulada "AÇÃO DO FATOR PROMOTOR DO CRESCIMENTO DO HEPATÓCITO NA HEPATITE C".

A Banca Examinadora considerou que a Dr.ª Jacqueline Bittencourt Althoff apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe Conceito "A", correspondente ao Grau "10" sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de Mestre em Medicina Interna e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 19 de novembro de 1998.

Prof. Dr. Reginaldo Werneck Lopes.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello

Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho

Dedico este trabalho à minha mãe Lais, que me ensinou que o amor é um ato de valor, não de medo. Ensinou-me o valor do trabalho, da bondade e da dignidade; o valor do estudo e a sabedoria de simplesmente saber viver.

Não dizeis vós que daqui a quatro meses chegará a colheita?

Pois bem, eu vos digo: levantai os olhos e olhai os campos, já não estão brancos para a ceifa. Quem faz a colheita recebe o salário e recolhe o fruto para a vida eterna a fim de se alegrarem juntamente o semeador e o que colhe.

Evangelho de S. João 4,35-36

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS.....	v
LISTA DE TABELAS.....	vi
LISTA DE GRÁFICOS.....	viii
FIGURA.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi

CAPÍTULO	PÁGINA
I - INTRODUÇÃO.....	01
II - OBJETIVOS.....	05
III - REVISÃO DA LITERATURA.....	06
IV - MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
V - RESULTADOS.....	38
VI - DISCUSSÃO.....	45
VII - CONCLUSÕES.....	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
ANEXO.....	75

ABREVIATURAS E SIGLAS

AgHbs - Antígeno de superfície da hepatite B.

AINH - Anti-inflamatórios não hormonais

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

AMA - Anticorpo antimitocondrial

bDNA - Ácido desoxiribonucleico ramificado

BD - Bilirrubina direta

BI - Bilirrubina indireta

CTLF - Capacidade total de ligação com o ferro

DNA - Ácido desoxiribonucleico

D.P.: Desvio padrão

FAN - Fator anti-nuclear

F.A.- Fosfatase alcalina

HIV - Virus da Imunodeficiência Humana

kDa.- Kilo Dalton

NC - Não codificante

NS - Não estrutural

PCR - Reação de polimerização em cadeia

RIBA - Recombinant immunoblot assay

RNA - Ácido ribonucleico

TAP - Tempo de atividade da protrombina

VGM - Volume globular médio

VHC - Vírus da hepatite C

LISTA DE TABELAS

1. CARACTERÍSTICAS GERAIS (grupo tratado e grupo controle).....	38
2. EXAMES PRÉ-TRATAMENTO (grupo tratado e grupo controle).....	39
3. RESPOSTA BIOQUÍMICA (grupo tratado).....	40
4. EVOLUÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS LABORATO- RIAS -(Três meses-grupo tratado).....	41
5. CARGA VIRAL (Média) (grupo tratado e grupo controle).....	42
6. DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS PARA O TOTAL DAS AMOSTRAS (n=36).....	78
7. DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS PARA O grupo tratado (n=18).....	80
8. DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS PARA O grupo controle (n=18).....	82
9. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 1.....	84
10. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 2.....	85
11. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 3.....	86
12. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 4.....	87
13. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 5.....	88
14. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 6.....	89

15.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 7.....	90
16.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 8.....	91
17.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 9.....	92
18.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 10.....	93
19.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 11.....	94
20.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 12.....	95
21.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 13.....	96
22.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 14.....	97
23.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 15.....	98
24.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 16.....	99
25.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 17.....	100
26.	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO TRATADO E CONTROLE. CASO 18.....	101
27.	COMPORTAMENTO DA CARGA VIRAL NO TRATAMENTO PELO PHGF.....	102
28.	MÉDIA DA ALT ANTES DO TRATAMENTO PARA O GRUPO TRATADO E CONTROLE.....	103

LISTA DE GRÁFICOS

1. RELAÇÃO DA VARIAÇÃO DA ALT
DURANTE O TRATAMENTO.....43

2. RELAÇÃO DA VARIAÇÃO DA HE-
MOGLOBINA DURANTE O TRATA
MENTO.....43

3. RELAÇÃO DA VARIAÇÃO DOS
LEUCÓCITOS DURANTE O TRA-
TAMENTO.....44

4. RELAÇÃO DA VARIAÇÃO DO
TAP DURANTE O TRATAMENTO.....44

FIGURA

1 - PROMETEU ACORRENTADO.....04

RESUMO

O interferon foi o primeiro agente a se mostrar benéfico no tratamento da hepatite C, porém, as chances de resposta sustentada após curso de 6 meses são de somente 10% a 20%. Alguns estudos atuais comprovam que a associação do interferon com a ribavirina fornece melhores resultados. Em 1987, pesquisadores chineses do Hospital das Forças Aéreas, localizado em Guangzhou, China, extraíram do fígado de porco recém-nascido uma substância denominada Promoting hepatocyte growth factor (PHGF) que funcionaria como um estimulador do crescimento do hepatócito. Para tanto, agiria a nível do DNA do hepatócito promovendo síntese e divisão celular, com efeitos antifibrose e antiinflamatório. Investigações recentes sugerem que o PHGF possa agir no tratamento das hepatites virais. O trabalho desenvolveu um estudo randomizado e controlado do uso endovenoso do PHGF em 18 pacientes com diagnóstico histológico de hepatite crônica ativa ou cirrose hepática em atividade e RNA-VHC positivo. Todos os pacientes apresentavam aumento da ALT por um período mínimo de 12 meses. Outras causas de hepatopatia foram afastadas (viral, auto-imune, medicamentosa, metabólica e alcoólica). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro. O tratamento foi instituído durante 3 meses e, mensalmente, eram tomadas amostras de sangue para análise do hemograma, leucograma, contagem de plaquetas, TAP e dosagem da ALT. Determinações da carga viral antes e no final do tratamento foram feitas pelo teste Amplicor HCV Monitor - Roche. Todos os pacientes finalizaram o tratamento, sem a ocorrência de efeitos colaterais atribuíveis a medicação. Em três pacientes a ALT normalizou durante o uso do PHGF (16.9%), com retorno aos valores basais pré-tratamento, após a interrupção do tratamento. Porém, em relação ao grupo controle os valores da ALT diminuíram sensivelmente no grupo tratado, com significância estatística. Apesar da análise média da carga viral ter mostrado nítida diminuição, estatisticamente significativa, nenhum paciente tratado apresentou negativação do RNA-VHC. Os resultados mostram que a ação do PHGF se fez no processo inflamatório sem influir na replicação viral, sugerindo ação um pouco semelhante à da ribavirina. Seria interessante novo estudo da droga em associação com o interferon.

ABSTRACT

Although treatment with interferon for chronic hepatitis C virus infection is widely available, sustained responses occur in only 10 to 20% of patients. In 1987, Dr. Zhang Yijun et al of Guangzhou Hospital of Air Force-China prepared Promoting Hepatocyte Growth Factor (PHGF) from suckling pig liver, and applied it to the clinics. Now it has already been proved that PHGF has the function of promoting hepatocellular DNA synthesis, cell division and an antifibrotic effect. It has been reported as having a therapeutic effect in various liver diseases as well as increasing the survival rate in fulminant hepatic failure. We carried out a randomized-controlled study to demonstrate the efficacy of the PHGF I.V. in virus C hepatitis. We investigated biochemical and virological responses and the safety of treatment. Patients were entered into the trial if they had biopsy findings consistent with a diagnosis of C hepatitis and were positive for antibodies to hepatitis C virus. Seven men and eleven women - mean age 59.5 years, met the criteria and were included in the study. Eleven patients had acquired hepatitis from blood transfusions, and seven had no know source of infection. All patients had raised serum ALT concentrations for a minimum of 12 months before entry into the study. No patients had markers for hepatitis B virus infection or human immunodeficiency virus infection, or alcoholic, drug-related, autoimmune, or metabolic liver disease, and none had received antiviral or immunomodulatory therapy before study entry. Prestudy liver biopsy showed that 14 patients had chronic active hepatitis and 4 had cirrhosis. The trial was approved by the Ethical Committee of the University Hospital Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro- Brazil. All patients were treated with 80mg of I.V. PHGF daily for 4 weeks and thereafter 160mg per day for 8 weeks. Side effects were monitored by questioning and examination. Haemoglobin, white cells, platelets, differential blood cells counts including granulocyte counts, and PT were measured before the start of therapy and at weeks 4, 8 and 12 during treatment. Statistical analyses used the Wilcoxon signed rank test. This study has demonstrated: Serum ALT concentrations decreased in almost all patients during PHGF therapy and in three patients they normalized, but returned to pretreatment concentrations after end of treatment. There was no side effects. HCV-RNA was determined in sera at baseline and three months(end of therapy). None of the patients lost HCV-RNA, but there was a important decreased in HCV-RNA titer (Amplicor quantitative PCR assay-Roche).

CAPITULO I

INTRODUÇÃO

Postula-se que a hepatite viral date da antiguidade. Referências podem ser encontradas no Talmud da Babilônia (5º Século A.C.) e acredita-se que Hipócrates conhecesse a entidade referindo-se à hepatite como “o quarto tipo de icterícia”. No Século 8 D.C. o Papa Zacarias informou São Bonifácio, arcebispo de Mainz, que a icterícia era contagiosa. Após isto, há pouca menção da doença até 1791, quando Herlitz, em Göttingen, descreveu uma epidemia de icterícia entre civis e introduziu o termo “icterus epidemicus”. No período subsequente até o início deste século se referia à hepatite apenas ocasionalmente, geralmente como ocorrendo em surtos, particularmente durante períodos de guerra.⁽¹⁾

Em 1960, Dr. Baruch Blumberg descobre o antígeno australiano da hepatite B e seu anticorpo, o que lhe valeu o prêmio Nobel em 1977. Posteriormente, identificou-se o vírus da hepatite A por Feinstone. Em 1978 foi descoberto o agente delta, um vírus defeituoso, somente patogênico quando associado ao vírus B.⁽¹⁾ Durante quase duas décadas, todas as hepatites por vírus que não respondessem aos marcadores sorológicos das hepatites A e B, foram rotuladas hepatites não-A não-B.⁽²⁾ Em 1989, Choo e cols. isolaram o vírus da hepatite C, permitindo assim, confirmação retrospectiva de que este agente era a causa das hepatites não-A não-B esporádicas e pós-transfusionais, iniciando-se então, uma série de eventos que levaram à descrição morfológica do vírus C e sua associação etiológica com cirrose e carcinoma hepático.⁽³⁾

A hepatite C constitui na atualidade, um dos maiores problemas de saúde pública. Setenta a 90% dos infectados apresentam infecção crônica, existindo aproximadamente 60 milhões de infectados no mundo.⁽⁴⁾ No Brasil, dados originados principalmente de estudos realizados em doadores de sangue têm revelado prevalência variando entre 1% a 3% de infecção pelo vírus C, dependendo da região analisada. Estima-se a existência de pelo menos 3 milhões de brasileiros cronicamente infectados.⁽⁵⁾

O objetivo terapêutico é a erradicação do vírus C, a melhora ou normalização da histologia hepática e a redução da mortalidade por insuficiência hepática ou carcinoma hepático.^(6,7,8,9)

O tratamento da infecção pelo vírus C é relativamente recente.⁽¹⁰⁾ Três anos antes da descoberta do vírus C, Hoofnagle e cols. publicam o primeiro artigo utilizando o interferon para o

tratamento das hepatites não-A não-B.⁽¹¹⁾ Infelizmente, o interferon, isoladamente leva à uma resposta sustentada em apenas 15% a 20% dos pacientes tratados, é altamente dispendioso o que inviabiliza o tratamento para a maior parte da população.⁽¹²⁾ Sendo assim, várias opções terapêuticas vêm sendo estudadas e inclusive o uso de associações medicamentosas e novos antivirais estão sendo testados.

Pesquisadores chineses do Research Institute for Liver Disease localizado em Guangzhou, China, extraíram do fígado de porco recém-nado uma substância possuidora de estímulo específico para promover o crescimento do hepatócito, cujo nome é Promoting Hepatocyte Growth Factor (PHGF). O PHGF parece ser um fator estimulador do crescimento do hepatócito com propriedades imunoestimuladoras e antifibrogênicas. Tem sido usado na China como droga aprovada e licenciada pelo Governo chinês para uma série de doenças agudas e crônicas do fígado com resultados iniciais satisfatórios. É praticamente isento de efeitos colaterais, com uma série de benefícios e tem sido proposto como alternativa terapêutica para a hepatite C.⁽¹⁵³⁾

A idéia da utilização de um fator promotor do crescimento do hepatócito em doença infecciosa crônica como a hepatite C surge do fato que quando o fígado sofre uma agressão aumenta sua resposta regenerativa, e se esta acontecer em velocidade que ultrapasse a da destruição, os novos clones de hepatócitos, provavelmente saudáveis, substituiriam os infectados, restaurando estrutura e função de tecidos danificados, “in vivo”.⁽¹³⁾ O processo de regeneração é conhecido desde os tempos remotos. A história da mitologia grega conta que Prometeu, ao roubar o segredo do fogo dos deuses, foi castigado, e durante trinta anos, ou trinta séculos, permaneceu acorrentado por Júpiter no cume do monte Cáucaso, e todas as noites era visitado por uma águia que se alimentava de seu fígado. Porém Prometeu não morria pois durante o dia seu tecido hepático regenerava.⁽¹⁴⁾ (Figura 1) Cálculos matemáticos atuais sustentam tal modelo, podendo um único hepatócito gerar 1.7×10^{10} células através de um número mínimo de 34 divisões celulares.⁽¹³⁾

A maioria das pesquisas básicas e investimentos tecnológicos buscam o verdadeiro “Milagre de Lazarus”, ou seja, a verdadeira regeneração de tecidos danificados “in vivo”. Quem sabe para o próximo século tenhamos grandes evoluções sobre biologia regenerativa e aplicabilidade clínica destes conceitos.

Com base nesta realidade, utilizou-se o PHGF na hepatite crônica e cirrose compensada (child A) pelo VHC, e verificou-se seu efeito através da resposta bioquímica e antiviral.

No processo de obtenção de respostas definitivas sobre a terapêutica da hepatite C, o uso de novos agentes ajudarão a esclarecer problemas que se associam ao desenvolvimento de um tratamento ideal.

“A ciência não é um sistema que caminha continuamente em direção a uma verdade final. Nossa ciência não é conhecimento; não pode jamais alegar ter alcançado a verdade, ou até mesmo um substituto dela, a probabilidade. Nós não sabemos: só podemos conjecturar. E nossas conjecturas são determinadas por pressupostos e regularidades que fazem parte de nosso saber contemporâneo. Entretanto, estas nossas antecipações ou conjecturas, corajosas e maravilhosamente inventivas, são cuidadosamente controladas por testes sistemáticos. Uma vez proposta, nenhuma de nossas antecipações é mantida por dogmatismo. Nosso método de pesquisa não é defendê-las, de modo a provar que estamos certos. Ao contrário, tentamos derrubá-las. Utilizando todas as armas de nosso arsenal lógico, matemático e técnico, tentamos provar que nossas antecipações são falsas. E é preciso correr o risco para obter o prêmio. Aqueles que não desejam expor suas idéias à possibilidade de refutação não participam do jogo científico. A demanda por objetividade científica requer que cada afirmativa científica deva permanecer provisória para sempre.”⁽¹⁵⁾



Figura 1- Prometeu acorrentado

CAPITULO II

OBJETIVOS

PRINCIPAL: Observar a ação antiviral do PHGF em pacientes portadores de hepatopatia crônica pela determinação do RNA do VHC.

SECUNDÁRIO: Observar a resposta bioquímica com o uso do PHGF em pacientes portadores de hepatopatia crônica, pelo comportamento da ALT.

CAPITULO III

REVISÃO DA LITERATURA

O tratamento da hepatite crônica C está indicado pelo seu caráter crônico e, principalmente, pelo potencial evolutivo da doença para cirrose ou carcinoma hepatocelular.^(6,7,8,9) A grande maioria dos pacientes é assintomática, não sendo o quadro clínico indicação para tratamento. Existem controvérsias em relação à necessidade de tratamento para todos os casos de hepatite crônica C, já que na maioria dos pacientes (70% a 80%) a doença tem comportamento benigno, não progressivo, pelo menos, nos primeiros 15 a 20 anos. Porém, existe um grande número de pessoas infectadas com o vírus C, e algumas já se encontram com doença avançada, sendo então necessário terapêutica antiviral efetiva capaz de inibir a replicação viral e interromper ou retardar a progressão da doença hepática, prevenindo o desenvolvimento das complicações.

O interferon é o primeiro agente que se mostrou benéfico no tratamento da hepatite C. Os interferons, proteínas secretadas pela maioria das células dos mamíferos⁽¹²⁾, são citocinas usadas no tratamento de doenças do trato gastrointestinal e exercem importante papel no crescimento e diferenciação celular, interferindo no controle imunológico. A eficácia do interferon tem sido comprovada em doenças de várias origens: viral, maligna, inflamatória e fibrótica.^(16,17) Citocinas são moléculas com uma ampla variedade de funções biológicas em várias células e tecidos. Atualmente, sugere-se que o interferon seja uma citocina que possui múltiplas funções imunomodulatórias com propriedades anti-inflamatórias e anti-proliferativas. Estas funções são de grande importância no tratamento das hepatites virais crônicas. O mecanismo de ação do interferon baseia-se na inibição da síntese protéica viral e na ativação do sistema imunológico. Recentemente, têm surgido evidências sugerindo que um dos principais mediadores dos efeitos do interferon seja a ativação da fosfolipase A₂, com conseqüente formação de ácido araquidônico. Sabe-se que a ativação do ácido araquidônico pode levar a três vias metabólicas distintas:

1. Via da ciclooxigenase com síntese de prostaglandinas.
2. Via da lipooxigenase com síntese de leucotrienos.
3. Via da epoxigenase com ativação de complexo protéico que induz a transcrição de RNA mensageiro e síntese de proteínas que intermediam os efeitos dos interferons.

O conhecimento destas vias metabólicas tem importância prática, pois a via da epoxigenase é a única que de fato induz à síntese da proteína 2'5'oligoadenilato sintetase, principal responsável pelo efeito antiviral do interferon, sendo que as vias da ciclooxigenase e lipooxigenase apenas desviam parte do fármaco para a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, diminuindo a ação e amplificando os efeitos colaterais. Assim, estudos têm mostrado que o uso de substâncias inibidoras das prostaglandinas, tais como a indometacina e o ibuprofeno, parecem provocar aumento na taxa de 2'5'OAS, com consequente aumento do efeito antiviral, ao mesmo tempo que bloqueiam efetivamente o surgimento dos efeitos colaterais.⁽¹⁸⁾ A terapia com interferon para hepatite C se associa a vários efeitos indesejáveis.^(19,20,21,22,23) Embora comuns, estes são frequentemente leves, raramente ameaçam a vida dos pacientes ou determinam o óbito. Nas primeiras semanas de tratamento, sintomas inespecíficos como um estado gripal podem surgir, sendo a fadiga e a depressão manifestações mais tardias. Pacientes com desordens psiquiátricas prévias podem apresentar exacerbações do quadro com idéias suicidas e surtos psicóticos. Doenças da tireóide podem ocorrer. Monitorização cuidadosa durante o uso do interferon é extremamente importante e a discussão dos prováveis efeitos colaterais deve ser feita com o paciente. Devemos ter em mente que a probabilidade do benefício deve ser pesada contra os possíveis efeitos colaterais. Fattovich e cols.⁽¹⁹⁾ estudaram 11.241 pacientes com hepatite crônica viral que foram tratados com interferon e avaliaram os efeitos colaterais neste grupo. Este estudo foi retrospectivo e envolveu 73 centros italianos. A incidência de complicações fatais ou as que ameaçaram a vida dos pacientes foi respectivamente de 0.04% e 0.07%. Outras desordens clínicas que surgiram durante o tratamento e que possuem forte relação temporal com a introdução do interferon foram o diabetes, problemas cardíacos, desordens do sistema nervoso central e periférico e problemas de tireóide. É interessante notar que os efeitos colaterais observados não contra-indicam a utilização deste agente, pois a incidência de efeitos colaterais graves foi pequena e não diferente da observada em pacientes com hepatite crônica que não receberam tratamento. Cervoni e cols.⁽²⁰⁾ relatam dois casos de hepatite aguda induzida pelo tratamento com interferon em dois pacientes com hepatite crônica C, havendo após este episódio desaparecimento do RNA do vírus C no soro e normalização das transaminases após a retirada do interferon. O mecanismo mais provável é que tenha ocorrido uma hiper-resposta do sistema imune com eliminação do vírus C. Não houve documentação de auto-anticorpos nestes dois pacientes. A identificação de pacientes de risco, ou seja, aqueles que podem apresentar algum efeito grave após o uso do interferon, e sua correta monitorização, devem ser criteriosamente seguidos durante a terapia, na tentativa de diminuir a possibilidade do desenvolvimento de efeitos indesejáveis.

Quatro tipos de interferon⁽¹⁰⁾ têm sido avaliados em um grande número de pacientes com hepatite crônica C:

1. Interferon alfa 2b: É produzido por técnicas de DNA recombinante usando cepas de *E. coli* que se unem a um plasmídeo produzido por engenharia genética que contém gene do interferon alfa 2b originado de leucócitos humanos. Aprovado pela Administração de Drogas e Alimentos (“Food and Drug Administration”) em fevereiro de 1991, deve ser administrado no esquema de 3 milhões de unidades, via subcutânea, 3 vezes por semana por um período de 6 meses. Em março de 1997, estendeu-se o tempo da terapia para 12 a 24 meses no mesmo esquema. É aprovado em 65 países como agente terapêutico da hepatite C. A dose aprovada pela União Européia é de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana por 12 meses, podendo prolongar-se a terapia até 18 meses.

2. Interferon alfa 2a: É produzido pelo mesmo mecanismo do interferon alfa 2b e difere apenas na sequência de nucleotídeos pela substituição de um único aminoácido. Foi aprovado pela Administração de Drogas e Alimentos em novembro de 1996 para o tratamento da hepatite C nos Estados Unidos, devendo ser administrado na dose de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana por 12 meses. É aprovado em 36 países para o tratamento da hepatite C. A dose aprovada pela União Européia é de 3 a 6 milhões de unidades, via subcutânea ou intramuscular, 3 vezes por semana por 6 meses.

3. Interferon alfa-n1: É uma mistura de 9 subtipos de interferon produzido por linhagens celulares linfoblásticas B humanas. Aprovado pela Administração de Drogas e Alimentos. A dose empregada pela União Européia é de 5 milhões de unidades, via subcutânea ou intramuscular, 3 vezes por semana durante 48 semanas.

4. Interferon consensual: Desenvolvido através de subtipos do interferon alfa para formar uma “molécula de consenso”. Vários estudos têm sido realizados utilizando-o no tratamento da hepatite C e sua atividade parece ser semelhante ao interferon alfa. Já está aprovado pela Administração de Drogas e Alimentos. Sua dosagem é expressa em microgramas e não por unidades biológicas (milhões de unidades).

A potência do interferon alfa é determinada pela medida da sua atividade em ensaios biológicos relativos ao número de padrões de referência disponíveis internacionalmente. Sua bioatividade é expressa em milhões de unidades.

Uma vez instituído o tratamento com interferon, a resposta terapêutica poderá ser dividida em quatro padrões com base na resposta bioquímica, ou viral, ou ambas^(21,22). São elas:

Primária: A ALT mantém-se dentro dos níveis da normalidade até o final do tratamento.

Sustentada: A ALT que estava normal durante o tratamento permanece normal por mais 12 meses, além da negatificação do RNA do vírus da hepatite C.

Transitória: Dá-se a resposta primária, seguida de elevação da ALT após o tratamento. Alguns autores chamam a resposta transitória de recidiva.

Sem resposta: Ausência de resposta primária.

Um fenômeno que poderá ser observado durante o tratamento com interferon alfa, é o escape também chamado de “breakthrough”^(22,23) que consiste na normalização da ALT, seguida de elevação, durante o uso da droga. Este fenômeno foi observado por Roffi e cols.⁽²⁴⁾ durante o tratamento com interferon alfa em 191 pacientes com hepatite crônica pelo vírus C quando 12 pacientes apresentaram este tipo de resposta. Nestes pacientes foram feitas dosagens de anticorpos neutralizantes do interferon e anticorpos de ligação com o interferon, sendo estes últimos direcionados contra epitópos não envolvidos na atividade biológica do interferon, porém que interferem com a degradação do mesmo, podendo modificar sua farmacocinética. A positividade dos anticorpos neutralizantes e de ligação foram, respectivamente 50% e 100% nos 12 pacientes, levando os autores a concluir que o fenômeno de escape tem etiologia multifatorial, questionando-se a emergência de mutantes do vírus C, graças à grande diversidade genômica deste agente.⁽²²⁾ Em todos os pacientes houve substituição do interferon alfa por interferon linfoblastóide e esta medida restaurou uma resposta completa neste grupo.

O VHC é constituído por um genoma RNA de fita simples e polaridade positiva. Seu genoma possui 9379 nucleotídeos, contendo uma fase única de leitura (região aberta de leitura), a qual codifica um precursor da proteína viral com 3011 aminoácidos⁽²⁵⁾. Esta apresenta um padrão hidrofóbico semelhante ao dos flavivírus mas pouca homologia com seus aminoácidos⁽²⁶⁾.

O VHC existe, em um mesmo paciente, como uma população viral altamente heterogênea, devido à sua taxa de mutação acelerada^(27,28). Várias propriedades biológicas dos vírus RNA são atribuídas a esta natureza, incluindo persistência da infecção⁽²⁹⁾. Isolados individuais mostram similaridade de sequências acima de 88%⁽³⁰⁾, sendo denominados de quasiespécies⁽³¹⁾. A análise convencional da seqüência da região hipervariável dos supostos envelope 2 / proteína NS1 (HVR1), seguida da análise através de uma técnica que emprega PCR para detectar diferenças na seqüência do DNA permite que se quantifique o grau de diversidade de quasiespécies em uma amostra. Têm-se tentado buscar associações entre este valor em um dado paciente e outras variáveis clínicas ou epidemiológicas. Resultados conflitantes não autorizam que se conclua se de fato há relação com a gravidade da hepatopatia^(29,32) ou duração da infecção^(29,31,32). Alguns autores sugerem associação com

genótipo 1b.⁽³¹⁾ Além disto, sugere-se que, quanto maior a diversidade, pior a resposta à terapia com interferon devido à capacidade de gerar variantes resistentes à pressão imunológica⁽³³⁾. Estudos futuros serão necessários para estabelecer o real impacto da diversidade de quasiespécies sobre o prognóstico da hepatite crônica pelo vírus C.

Desde o artigo publicado em 1986 por Hoofnagle e cols.⁽¹¹⁾ descrevendo o uso do interferon em hepatite não-A não-B, 3 anos antes da identificação do vírus C, muito se aprendeu sobre o tratamento desta doença. Um grande estudo multicêntrico⁽³⁴⁾, randomizado e controlado, conduzido nos Estados Unidos em 1989, demonstrou que o tratamento de pacientes com hepatite não-A não-B, com interferon alfa resultou em normalização dos níveis da ALT em 38% dos pacientes tratados por 6 meses com uma dose de 3 milhões de unidades, via subcutânea, 3 vezes por semana. A probabilidade de resposta em controles não tratados foi de apenas 4%. Estes resultados se reproduziram em vários estudos.^(35,36) Um deles, foi conduzido na Europa em 1991 por Marcellin e cols.⁽³⁶⁾ que descreveram os resultados de um estudo prospectivo, randomizado e controlado do uso do interferon alfa em 60 pacientes com hepatite C crônica durante 6 meses. Este trabalho é um dos vários estudos indicando que a terapia prolongada com interferon alfa leva à diminuição ou normalização na atividade das aminotransferases e melhora da inflamação e necrose hepática em 40% a 50% dos pacientes. Infelizmente, 50% dos pacientes que normalizavam as transaminases, após a interrupção do tratamento retornavam aos valores basais pré-tratamento. Várias questões emergiam já nesta época, referentes à terapêutica da hepatite crônica C: quem devemos tratar e por quanto tempo?⁽³⁷⁾

A primeira metanálise foi publicada em 1991 por Tiné e cols.⁽³⁸⁾ que analisaram 18 estudos clínicos randomizados e concluíram que apesar das diferenças nas preparações do interferon, doses empregadas e gravidade da patologia, os resultados foram similares. Esta metanálise demonstrou que a média de normalização dos níveis da ALT no fim do tratamento foi de 41.5% nos pacientes que receberam 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana durante 6 meses e no grupo controle foi somente de 2.6%.

Desta primeira fase de estudos terapêuticos, prospectivos e controlados, que baseavam os seus critérios de resposta na normalização das aminotransferases no final do tratamento, aprendeu-se que a resposta bioquímica é importante no acompanhamento destes pacientes. Posteriormente, com o seguimento dos pacientes, verificou-se que após a suspensão do interferon a metade deles apresentava recidiva, com elevação das enzimas, diminuindo para 15% a 20% a freqüência de resposta bioquímica sustentada.⁽³⁶⁾ Esta resposta sustentada é freqüentemente acompanhada de perda do RNA viral e melhora histológica.^(39,40,41,42) Atualmente, com os avanços da biologia molecular os critérios de

resposta tornaram-se mais rígidos e melhor definidos. Não se deve basear apenas no critério bioquímico para a análise da resposta ao tratamento; a pesquisa do RNA viral pela técnica de reação em cadeia da polimerase(PCR), deverá ser negativa durante e após o término do tratamento.

Em 1992, com o desenvolvimento de métodos diagnósticos para o vírus C⁽³⁹⁾, Shindo e cols.⁽⁴⁰⁾ analisaram amostras de soro estocadas de 10 pacientes tratados com interferon alfa entre 1984 e 1986, realizaram dosagens do RNA do vírus C antes, durante e após a terapia. O RNA do vírus C desapareceu em 7 dos 8 pacientes que normalizaram as transaminases, porém permaneceu positivo em dois pacientes que não apresentaram resposta bioquímica ao interferon. Poynard e cols.⁽⁴³⁾ publicam em 1996 uma nova meta-análise de 37 trabalhos realizados no período de 1989 a 1995. As conclusões confirmaram os resultados obtidos por Tiné e cols. para o esquema padrão, 45% de resposta completa e 25% de resposta sustentada. Quando se compara o aumento da duração do tratamento para 12 meses aumenta-se a resposta sustentada para 35%. Quando aumentamos a dose para 6 milhões de unidades, 3 vezes por semana, durante 6 meses e durante 12 meses ou mais (18 meses) obtem-se resposta sustentada respectivamente de 29% e 49%. Não houve avaliação do genótipo e viremia quantitativa. Em comparação com a primeira metanálise, o número total de pacientes incluídos foi maior, entretanto o número médio de pacientes incluídos por trabalho é ainda pequeno. Com base nestes dados conclui-se que o melhor esquema terapêutico deva ser o da utilização do interferon na dose de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana, por no mínimo 12 meses, em pacientes com hepatite crônica C não previamente tratados com interferon.^(43,44,45)

Estes regimes com aumento da dose do interferon e do tempo são associados com aumento dos efeitos colaterais e alto custo, com melhora da resposta sustentada em 10% a 15%.^(46,47,48) Tais razões refletem a controversia que ainda reina no tratamento ideal para os pacientes portadores de doença hepática pelo vírus C. Atualmente, há uma tendência de se utilizar o interferon durante 12 meses, na dose de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana, na dependência de uma resposta inicial satisfatória. A eficácia a longo prazo do uso do interferon em manter a resposta sustentada ao longo dos anos foi testada por pesquisadores italianos que acompanharam 49 pacientes que se tornaram RNA do vírus C negativos após o tratamento com período de acompanhamento de 12 a 96 meses. Apenas um paciente(1.9%) apresentou recidiva, fornecendo taxa de resposta sustentada a longo prazo de 98.1%.⁽⁴⁹⁾

A resposta ao interferon ocorre rapidamente. Os níveis do RNA viral caem e tornam-se indetectáveis dentro de 4 a 12 semanas na maioria dos pacientes, com normalização da ALT. Esta

queda da ALT correlaciona-se, na grande maioria das vezes, com a resposta virológica e melhora da histologia hepática.^(50,51)

Se a terapêutica da hepatite C fosse altamente eficaz, livre de efeitos colaterais e de baixo custo, não teríamos tantas divergências, ou mesmo preocupações na análise de fatores de resposta ao interferon. Assim, esforços têm sido feitos para identificar os melhores candidatos ao tratamento, na tentativa de evitar desconforto e custo para os pacientes com resposta presumivelmente ruim.^(52,53)

Existem fatores preditivos que se associam à maior probabilidade de resposta sustentada, bioquímica e virológica, após o uso do interferon. Estes fatores podem ser associados com o doente, com a doença e com o próprio vírus.⁽⁵⁴⁾

Um dos melhores preditores de resposta ao interferon continua a ser a normalização precoce das transaminases,^(50,55) ou seja, até 12 semanas do início da terapêutica, método de fácil realização e baixo custo. Também a negatificação do RNA viral no primeiro mês se associa à boa resposta.^(56,57,58,59)

Todos estes fatores, em conjunto, são úteis para o aconselhamento dos pacientes que irão iniciar um tratamento. Por exemplo, se a avaliação clínica sugere a existência de fatores de má resposta, poderemos iniciar o esquema terapêutico com maiores doses do interferon, ou optarmos pela associação com outros agentes como a ribavirina. Sendo assim, a aplicação clínica destes fatores preditivos é importante nas decisões individuais.

Atualmente, um tópico que tem recebido atenção é a cinética viral do VHC e o efeito de diferentes doses do interferon sobre a produção e depuração viral. Pode-se estimar a produção e depuração viral a partir do grau de declínio da resposta do RNA sérico do VHC frente ao interferon ao término de 24 a 48 horas. Foram estimadas as taxas de produção viral do VHC em 1.2 vezes 10^{12} vírus/dia e a vida média em 2.9 dias. A produção do VHC é rápida e sua vida média é breve, predispondo à geração de mutações. Vários estudos defendem o uso de terapia de indução do interferon em doses elevadas, principalmente em pacientes infectados com genótipo 1b. Entretanto, a biologia do VHC e seu impacto clínico não são um mero exercício matemático ou de cálculo da cinética viral. Existem pacientes que continuam replicando, apesar de rápidas diminuições da carga viral durante a fase de indução e na utilização de doses de manutenção. As doses de interferon utilizadas como esquema de indução reduzem ou bloqueiam a replicação viral e provavelmente produzem algum efeito sobre a criação de resistências ao tratamento ou à geração de mutações. A proposta de que a falta de resposta ao tratamento é decorrente de doses insuficientes de interferon, indicando que a resistência viral e a depuração viral precoce do soro são os

fatores principais no aumento da resposta sustentada, são hipóteses que garantem futuras linhas de investigação.⁽⁶⁰⁾

Condições especiais no tratamento da hepatite C:

1º- Hepatite aguda C.

2º- Hepatite C crônica com níveis de transaminases normais.

3º- Retratamento dos pacientes que apresentam recorrência ou não resposta após o primeiro ciclo do interferon, geralmente na dose de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana, por um período de 6 meses.

4º- Pacientes com cirrose por vírus C.

Hepatite aguda C:

Clinicamente, a hepatite aguda C comporta-se de maneira similar as outras formas de hepatites virais, ou seja, a presença de astenia, náuseas e vômitos, seguidos de colúria e icterícia. Entretanto, a grande maioria dos pacientes é assintomática. O período médio de incubação é de 7 semanas e o RNA do vírus C torna-se detectável dentro de 1 a 2 semanas após a exposição.^(4,6) Menos de 20% dos pacientes desenvolvem icterícia ou outros sintomas. Quando a doença é auto-limitada, os níveis do RNA do vírus C caem, tornando-se negativos e as aminotransferases retornam aos valores normais.^(61,62)

A razão para tratar pacientes com hepatite aguda C tem por objetivo a tentativa de impedir a progressão da doença hepática para cronicidade. Poynard e cols.⁽⁵¹⁾ conduziram uma recente metanálise onde 4 estudos analisaram o uso do interferon na dose de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana durante 3 meses em pacientes com hepatite aguda C, com acompanhamento de 12 meses após a interrupção do tratamento. Houve resposta bioquímica completa em 69% dos pacientes, com sustentação dessa resposta em 53% até um ano após o término do tratamento. Nesse mesmo prazo, a resposta sustentada sobre a viremia foi da ordem de 41%, estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.

Sendo assim, o tratamento com interferon, mesmo por um curto período, reduz a proporção de pacientes que desenvolve infecção crônica de 96% para 59%. Infelizmente, como visto anteriormente, somente uma pequena proporção dos casos são sintomáticos. Embora seja atrativo considerar o tratamento da infecção durante a fase aguda, é improvável que esta conduta possa ter um

grande impacto na diminuição desta infecção, até mesmo pela dificuldade na identificação dos pacientes nesta fase.

Hepatite C crônica com níveis de transaminases normais:

A evolução natural da infecção crônica pelo vírus C em indivíduos que apresentam transaminases persistentemente normais, ou mínimas elevações(menos de 1.5 x o limite superior), é desconhecida.^(61,62,63) A decisão de se tratar um doente anti-HCV positivo, com RNA do VHC positivo e transaminases normais é controversa. Estes pacientes, tipicamente identificados após doações de sangue, são na sua grande maioria assintomáticos, porém, quase sempre apresentam alterações na biópsia hepática, sendo a cirrose um evento raro. Aproximadamente 25% dos indivíduos infectados com o vírus C possuem esta característica.^(62,63)

Marcellin e cols.⁽⁶⁴⁾ estudaram 62 pacientes anti-HCV positivo com aminotransferases normais, por um período mínimo de 6 meses. A histologia hepática foi normal em 13% dos casos, hepatite crônica com atividade mínima em 36% e leve em 13%, não descreveram nenhum caso de cirrose e apenas 13% tinham fibrose, porém de leve intensidade. Estes dados foram confirmados por outros autores.^(63,65) A presença de transaminases normais, mesmo em várias ocasiões, não afasta a possibilidade de doença hepática crônica.^(66,67)

Curtiss e cols.⁽⁶⁸⁾ determinaram a resposta ao interferon neste grupo especial de doentes. Estudaram 18 pacientes, todos com biópsias hepáticas e a resposta ao tratamento foi definida pela negatização do RNA do vírus C ao final do tratamento. A dose utilizada foi de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana, durante 12 a 48 semanas. Os resultados mostraram que não houve diferenças nem nos níveis do RNA viral nem nas transaminases antes e após o tratamento, porém, alguns pacientes após o término do tratamento começaram a apresentar transaminases alteradas. Estas conclusões foram repetidas por outros autores,^(69,70) e mesmo quando utilizaram como critério de resposta a realização da biópsia hepática 1 ano após o término do tratamento, não houve modificação das alterações previamente encontradas antes do tratamento.⁽⁷¹⁾

Silini e cols.⁽⁷²⁾ avaliaram a viremia do vírus C por PCR e genótipos em 341 indivíduos anti-HCV positivos. Destes, 167 tinham transaminases normais ou próximas do normal. Do grupo com transaminases normais, 70% tinha RNA do vírus C positivo e apesar da ausência de indicadores bioquímicos de dano hepático, estes pacientes apresentaram formas histológicas de hepatite crônica, na grande maioria dos casos, de leve intensidade. O genótipo 3 foi o mais prevalente neste grupo.

Estes resultados sugerem que a definição clínica de hepatite crônica baseada nos testes de função hepática anormais é inadequada, visto que doença hepática crônica pode ser encontrada em pacientes com transaminases normais.^(72,73) Tais pacientes não devem ser considerados portadores saudáveis, pois são frequentemente virêmicos e devem ser acompanhados com determinações repetidas das transaminases e biópsias hepáticas. Podem representar um significativo reservatório de infecção, o qual poderá desempenhar um papel na difusão do vírus C com importantes implicações na morbidade e mortalidade, considerando-se a possibilidade de reativação tardia da doença.

Shindo e cols.⁽⁷³⁾ realizaram interessante estudo analisando os níveis de RNA do vírus C no fígado e no soro, a histologia hepática e a variabilidade genética da região hipervariável do genoma viral em 21 pacientes anti-HCV positivo com transaminases normais. Em 90% dos pacientes os níveis do RNA do VHC determinado por PCR foram detectados no soro e no fígado e a biópsia hepática evidenciou hepatite crônica leve ou mínima em todos. Em 2 pacientes não se detectou RNA do VHC no soro e no fígado e a histologia hepática foi normal. O grupo de 21 pacientes foi comparado com 41 outros com VHC que apresentavam alterações das transaminases e não houve diferença nos níveis do RNA do VHC no soro e no fígado. Quanto ao grau de variabilidade genética, a natureza das quasiespécies do genoma viral foi similar aos pacientes com transaminases anormais. Estes achados indicam que ambos os grupos possam ter diferentes padrões de respostas imunológicas ao vírus. Estudos multicêntricos seriam necessários para estabelecer o real benefício do uso de interferon nestes pacientes. Na dúvida, o uso da ribavirina com o interferon deverá ser testado. Até o momento, por sua baixa eficácia terapêutica, não está indicado o tratamento com interferon nestes pacientes.

Retratamento:

Sabe-se que 50% a 80% dos pacientes tratados com interferon quando da retirada da droga podem apresentar recorrência que se caracteriza pelo retorno da positividade do RNA viral no soro acompanhada de alteração das transaminases.^(65,74) O retratamento também poderá ser instituído em pacientes que não responderam a um primeiro curso com interferon, ou seja, nos que durante o tratamento apresentaram alteração das transaminases e não negatificação da carga viral.

A recorrência é mais comum em pacientes com fibrose na biópsia hepática, altos níveis pré-tratamento de RNA viral, genótipo viral 1, diversidade das quasiespécies, atividade aumentada da gama-gt e obesidade. A detecção do RNA viral no final do tratamento ou durante o acompanhamento indica uma alta probabilidade de recorrência.

Como tratar novamente os pacientes que apresentam recorrência? A reinstituição do interferon é efetiva em induzir remissão da doença. O esquema ideal de retratamento ainda é objeto de discussão. Acredita-se que se deva aumentar o tempo da terapêutica por 12 meses, propiciando assim maior oportunidade de resposta sustentada.⁽⁷⁴⁾ Picciotto e cols.⁽⁷⁵⁾ descreveram o retratamento de 117 pacientes recorrentes e o melhor esquema terapêutico foi o de interferon alfa na dose de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana durante 24 meses, a resposta sustentada foi de 68.2% com apenas 27.3% de nova recorrência. Será que o aumento da dose do interferon altera a resposta ao retratamento? Payen e cols.⁽⁷⁶⁾ avaliaram a eficácia do retratamento com interferon em 253 pacientes que foram tratados previamente com interferon na dose de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana, durante 6 meses e que apresentaram recorrência. Utilizaram diferentes doses (3 milhões e 10 milhões de unidades) durante 6 a 12 meses. O grupo tratado por 12 meses com 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana, apresentou maior resposta bioquímica sustentada(68.6%). Nesse estudo o aumento da dose não produziu aumento da resposta sustentada e foi associado com aumento dos efeitos colaterais. Estas conclusões foram observadas por outros autores.^(59,77)

Quando analisamos as variáveis associadas com a resposta sustentada após o retratamento, a negatificação do RNA viral no primeiro tratamento é o mais importante fator em prever esta resposta.^(74,78) Estes pacientes são os melhores candidatos para a terapia com interferon isolado. Por outro lado, os pacientes que desenvolveram uma resposta bioquímica, mas não virológica durante o primeiro tratamento, serão maus respondedores se retratados apenas com interferon. Nestes pacientes a combinação com ribavirina é uma alternativa racional.

O interferon consensual foi utilizado em maiores doses(15 μ g) em pacientes previamente tratados com este interferon na dose de 9 μ g, 3 vezes por semana, durante 6 meses, que apresentaram recorrência após a retirada do mesmo. A resposta sustentada ao retratamento foi maior nos pacientes que utilizaram o interferon consensual por um período de 12 meses, sendo de 58%.⁽⁷⁹⁾

O retratamento poderá também ser instituído em pacientes que não responderam a um primeiro tratamento com interferon. Porém, a possibilidade de resposta bioquímica ao fim do segundo tratamento é menor que 10% e a resposta sustentada é ainda menor. Acredita-se que a erradicação do vírus C neste grupo não pode ser obtida apenas com o uso do interferon. Adams e cols.⁽⁸⁰⁾ relataram que o aumento da dose do interferon pode resultar em desaparecimento do RNA viral em não respondedores. Cipriani e cols.⁽⁸¹⁾ conduziram um estudo de retratamento de 150 pacientes não respondedores a um primeiro ciclo de interferon, utilizando dose aumentada e tempo de administração prolongado, concluindo que o retratamento não é custo-efetivo, principalmente em pacientes com

histologia hepática desfavorável(fibrose e cirrose) ou viremia muito alta. Nesta situação outras estratégias terapêuticas precisam ser estudadas. Estes pacientes também respondem mal quando se utiliza terapia de combinação, interferon e ribavirina. Posteriormente tal associação será discutida.

Cirrose pelo vírus C:

O tratamento da cirrose compensada ou descompensada pelo vírus C deve se basear no contexto da história natural da infecção, que tenta avaliar a progressão da doença hepática.⁽⁷⁾ Sabe-se que a hepatite C é doença insidiosa, podendo evoluir para cirrose em 20% a 50% dos infectados, em um período de aproximadamente 10 a 20 anos, com freqüência anual de 8%. Há também o risco de carcinoma hepatocelular, podendo desenvolver-se após um intervalo médio de 25 a 30 anos após a infecção.⁽⁸²⁾ Felizmente, apenas 20% dos pacientes com cirrose desenvolvem manifestações clínicas de insuficiência hepática. O consumo de álcool, mesmo que moderado, é fator de risco para o desenvolvimento de cirrose em pacientes com infecção crônica pelo vírus C.^(83,84)

A ineficácia do interferon em mais da metade dos pacientes com hepatite crônica faz com que ocorra uma seleção dos candidatos ao tratamento. Entretanto, essa seleção é ainda muito controversa. Atualmente um dos critérios para a decisão terapêutica é a realização da biópsia de fígado e a determinação do grau de inflamação hepática. Pacientes que têm hepatite crônica ativa, de moderada a grave, com invasão periportal por células inflamatórias, necrose em ponte e leve grau de fibrose podem se beneficiar do uso do interferon, visto que, 70% deles poderão evoluir para cirrose no período de observação de aproximadamente 10 anos. Já os pacientes com doença histológica leve seriam os melhores candidatos ao interferon, com resposta terapêutica bem melhor que a do grupo citado anteriormente. Por outro lado, quando não tratados, estes pacientes têm pouca chance de evolução para cirrose(10% em um período de observação de 10 anos) e o tratamento iria interferir muito pouco na evolução natural da doença. Sabe-se que a presença de cirrose na biópsia hepática não implica em deterioração clínica inevitável. Entretanto, este grupo de pacientes, juntamente com os que apresentam hepatite crônica ativa grave sem cirrose, possuem possibilidade maior de evolução da doença comparados àqueles com doença leve. Sendo assim, a diminuição da inflamação hepática, alentecendo o processo de evolução do dano histológico, poderia melhorar significamente a história da doença nestes pacientes.⁽⁸³⁾

Em pacientes com cirrose em atividade, compensada clinicamente, o tratamento com interferon leva à recorrência como regra; a resposta bioquímica sustentada é menor que 9% e existe

maior possibilidade de efeitos colaterais indesejáveis que demandam redução ou interrupção do tratamento.^(85,86) Quando se associa ao esquema terapêutico a ribavirina, aumenta-se a resposta bioquímica e virológica sustentada para 21%.^(87,88)

Pode-se inferir que após a instalação da cirrose o tratamento com o interferon possa ter apenas um pequeno impacto na evolução natural da doença, visto que a resposta sustentada é muito pequena.^(57,88,89)

Fattovich e cols.⁽⁹⁰⁾ estudaram o prognóstico a longo prazo de doença hepática crônica associada com infecção pelo vírus C. Esse estudo avaliou a morbidade e a sobrevivência de 361 pacientes com cirrose hepática tipo C, comprovada histologicamente, compensada clinicamente, por um período médio de acompanhamento de 5 anos. O risco de carcinoma hepatocelular foi de 7% e de descompensação hepática foi de 18%. Cinquenta e um pacientes morreram(13%), sendo que em 70% dos óbitos a causa foi atribuída a doença hepática. A probabilidade de sobrevivência foi de 91% e 79% em 5 e 10 anos respectivamente. Duzentos e cinco pacientes foram tratados com interferon, sendo que em apenas 18(8%) houve resposta bioquímica. Após os ajustes, a probabilidade de sobrevivência estimada em 5 anos entre o grupo tratado e o não tratado com interferon foi 96% e 95% respectivamente. Estes resultados indicam que a maioria dos pacientes com cirrose compensada permanecem estáveis por um longo período de tempo, porém, a progressão da hepatite crônica através do tempo é inexorável.⁽⁸⁹⁾

Recente estudo conduzido no Japão⁽⁹¹⁾ registra maior probabilidade de ocorrência de carcinoma hepatocelular em aproximadamente 25% dos pacientes com cirrose hepática por vírus C não tratados com interferon. Entretanto, a incidência de hepatocarcinoma nos pacientes não tratados neste estudo foi muito alta (38% em 4 anos). Não teriam os mesmos riscos os pacientes do grupo tratado e do grupo não tratado? Estes resultados devem ser criteriosamente analisados, dado o pequeno número de pacientes na amostra e a susceptibilidade genética dos japoneses ao hepatocarcinoma, quando se compara com outras regiões do mundo.

Shindo e cols.⁽³⁵⁾ acompanharam 10 pacientes previamente tratados com interferon por períodos de 6 a 12 meses, seis deles apresentaram resposta bioquímica e virológica sustentada por um período médio de acompanhamento de 3 a 6 anos. Um paciente deste grupo desenvolveu hepatocarcinoma, mesmo após efetiva terapêutica antiviral. Submetido a transplante hepático, e após 8 meses se encontrava com RNA viral negativo e transaminases normais. Outros estudos serão necessários para avaliar a eficácia do interferon na prevenção do hepatocarcinoma.

O prognóstico de cirrose descompensada por vírus C é pobre, com sobrevida em 5 anos de somente 50%. Após o transplante hepático, a sobrevida de um paciente com cirrose por vírus C é de 70% a 80% em 5 anos. A recorrência da infecção ocorre em mais de 95% dos pacientes, porém, o retorno da cirrose com posterior desenvolvimento de insuficiência hepática ocorre em somente 10% dos pacientes.^(92,93,94)

A cirrose causada pelo vírus C é um importante desafio terapêutico, pois, a possibilidade de regimes antivirais efetivos viria contribuir para se diminuir a necessidade do transplante hepático.

Monoterapia com Ribavirina e associação Interferon-Ribavirina

A ribavirina(1-B-D-ribofuranosil 1,2,4-triazol-3-carboxamida) é um agente antiviral de amplo espectro, administrado por via oral que possui atividade contra vários vírus RNA e DNA, “in vitro” e “in vivo”. O uso da ribavirina para hepatite crônica C foi primeiro sugerido por Reichard e cols.⁽⁹⁵⁾ em 1990, utilizando-a em uma paciente com 66 anos de idade, que apresentava hepatite crônica pós-transfusional pelo VHC, já previamente tratada com interferon e que apresentou recaída após a interrupção do tratamento. A dose empregada da ribavirina foi de 1000mg/dia por um período de 3 meses. Houve normalização das transaminases com retorno aos valores basais pré-tratamento após a interrupção da ribavirina. Este estudo motivou os mesmos autores a utilizarem a ribavirina em 10 pacientes com hepatite crônica pelo vírus C. Por um período de três meses, ocorreu queda e mesmo normalização das transaminases durante o tratamento, com retorno aos valores basais pré-tratamento quando se retirou a droga. Já nesta época, discutia-se a associação com o interferon.⁽⁹⁶⁾

Di Bisceglie e cols.⁽⁹⁷⁾ estudaram 13 pacientes e prolongaram o uso da ribavirina para seis meses. Apesar da normalização das transaminases, a avaliação do RNA viral não mostrou alterações, sendo que nenhum paciente tornou-se negativo. Estes mesmos achados foram confirmados por outros autores.⁽⁹⁸⁾ Quando se prolongou a terapêutica com ribavirina por 12 meses, houve resposta bioquímica com normalização das transaminases, porém, os doentes não apresentaram resposta viral, ou seja, nenhum tornou-se negativo em relação ao RNA do vírus C.⁽⁹⁹⁾ A análise das biópsias hepáticas mostrou nítida melhora da inflamação e da necrose mas as transaminases aumentaram após a retirada da ribavirina. Estes resultados foram confirmados por outros autores.^(100,101)

Após estes resultados em relação a monoterapia, novos estudos de associação com o interferon começaram a surgir, na tentativa de uma nova estratégia de terapêutica viral para o aumento

da resposta sustentada. Como a ribavirina não atua na carga viral, não parece ser a monoterapia com esta droga a solução para o tratamento, mesmo quando prolongado. Por quanto tempo o tratamento deveria ser mantido para se obter um benefício duradouro tendo em vista os possíveis efeitos colaterais com o uso a longo prazo?

Os efeitos colaterais da ribavirina geralmente são leves e bem tolerados. A hemólise é um dos principais deles e, por vezes, exige redução da dose. Sintomas inespecíficos como fadiga, depressão, insônia, anorexia, náuseas, congestão nasal e prurido podem ocorrer.⁽⁸⁷⁾ Quando associada ao interferon não produz aumento dos efeitos colaterais.⁽¹⁰²⁾

A hemólise induzida pela ribavirina é bem tolerada, a não ser em pacientes com anemia pré-existente e portadores de insuficiência renal ou doença coronariana. Entretanto, com o tratamento prolongado, aumenta-se a quantidade de ferro corporal total, com posterior aumento dos estoques de ferro hepático, podendo levar ao desenvolvimento de fibrose hepática, sendo esta relacionada à má resposta ao interferon. Sendo assim, a média do acúmulo de ferro no tecido hepático em 6 pacientes durante o uso de ribavirina foi avaliada. O acúmulo foi de aproximadamente 1500µg/g/ano. Nesta velocidade, seriam necessários 15 anos de uso contínuo para o estabelecimento de fibrose hepática.⁽¹⁰³⁾

A combinação de agentes antivirais é frequentemente usada no tratamento de doenças infecciosas crônicas na tentativa de se obter melhor resposta e de minimizar o aparecimento de resistência à droga.

Brillanti e cols.⁽¹⁰⁴⁾ em 1994 publicaram um estudo incluindo 20 pacientes previamente tratados com interferon, que não apresentaram resposta sustentada. Em 10 pacientes utilizou-se ribavirina e interferon(grupo A) e nos 10 restantes apenas interferon(grupo B), por um período de 6 meses. Após 9 meses de interrupção da terapêutica, 40% dos pacientes do grupo A apresentavam negatificação do RNA viral, em relação a nenhum do grupo B. A resposta sustentada foi associada à redução da atividade inflamatória na biópsia hepática.

Achados similares foram descritos por Lai e cols.⁽¹⁰⁵⁾, com período de acompanhamento de 2 anos em pacientes sem tratamento anterior. O grupo que utilizou interferon e ribavirina durante 6 meses apresentou 43% de resposta bioquímica e virológica sustentada, em relação a 6% do grupo que fez interferon isoladamente. O valor do RNA do vírus C pré-tratamento não pareceu influenciar significativamente a resposta sustentada no tratamento combinado. Reichard e cols.⁽¹⁰⁶⁾ estudaram 100 pacientes com hepatite crônica pelo vírus C em dois grupos: 50 pacientes receberam interferon e ribavirina e 50 interferon isolado. No primeiro grupo, 36% dos pacientes apresentaram resposta viral sustentada em relação a 18% no segundo grupo.

Estes estudos confirmam observações preliminares que a combinação de ribavirina e interferon é mais eficaz quando comparada a monoterapia para o tratamento da hepatite C crônica. Para a confirmação destes resultados, outros estudos, recrutando maior número de pacientes em diferentes estágios de hepatite crônica, são necessários.^(107,108) Além disso, a dose ótima e a duração do tratamento combinado também deverão ser definidos. Se o efeito benéfico do tratamento combinado representa maior erradicação da infecção crônica pelo vírus C, ou simplesmente um adiamento da recidiva, ainda está por ser determinado, em estudos de seguimento a longo prazo.

Outro tipo de paciente com hepatite C crônica que pode se beneficiar com o uso da ribavirina é o transplantado. A hepatite C recorrente é a maior causa de insuficiência hepática após o transplante. O uso do interferon não tem se mostrado benéfico e pode levar à rejeição do enxerto.⁽¹⁰⁹⁾ Bizollon e cols.⁽¹¹⁰⁾ avaliaram o uso do interferon na dose de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana, via subcutânea, com ribavirina na dose de 1200mg/dia, durante 6 meses, seguidos da monoterapia com ribavirina por mais 6 meses em 21 pacientes transplantados com infecção recorrente pelo vírus C no enxerto. Após 6 meses do início da terapêutica, todos os pacientes apresentavam transaminases normais e 48% negatização do RNA viral. Em 17 pacientes que toleraram a monoterapia com ribavirina as transaminases permaneceram normais e o RNA viral tornou-se positivo em somente cinco deles. O efeito colateral mais importante foi a anemia.. É interessante observar que nenhum paciente apresentou rejeição. Esta tolerância satisfatória pode ser explicada pelo efeito imunomodulador da ribavirina, que pode, diretamente, bloquear a rejeição, em combinação com a terapia imunossupressiva. Apesar destes achados serem extremamente positivos, deve-se ter cautela e avaliar o real benefício do interferon e ribavirina nesta população transplantada.⁽¹¹¹⁾

Resumindo, pacientes que apresentam recorrência após o uso do interferon, o tratamento de combinação com ribavirina e interferon por 6 meses resulta em resposta sustentada maior em relação ao uso do interferon isolado. O tratamento de combinação, deve ser indicado neste grupo de pacientes. Para pacientes que não apresentam resposta a um prévio curso de interferon (não-respondedores), a terapia de combinação é menos efetiva, e poucos pacientes se beneficiam quando a ribavirina é adicionada ao interferon. Para este grupo, novas estratégias antivirais devem ser pesquisadas. Para pacientes não previamente tratados, é difícil a recomendação da terapia de combinação como primeira modalidade terapêutica. Nesta situação, o interferon sozinho poderá ser utilizado, principalmente nos pacientes com perfil clínico favorável, ou seja, pacientes jovens, genótipos outros que não 1b e baixa carga viral. Os fatores preditivos de resposta ao interferon auxiliam nas decisões terapêuticas, ou seja, pacientes com genótipo 1b, carga viral alta, evidência

histológica de doença avançada (fibrose ou cirrose) serão candidatos a terapia de combinação já de início.⁽⁸⁷⁾

Os estudos atuais indicam melhor resposta quando se associa à ribavirina ao interferon. Apesar disto, somente metade dos pacientes com hepatite crônica C irão apresentar resposta sustentada. Esforços na tentativa de identificar novas modalidades terapêuticas devem ser feitos e novos estudos clínicos deverão se desenvolver.

Outras opções terapêuticas

A terapêutica atual disponível para hepatite C não é a ideal, sendo dispendiosa, levando a efeitos colaterais indesejáveis e mantendo apenas em 5% a 20% dos pacientes uma resposta sustentada. Sendo assim, é necessária a pesquisa de novas drogas, novos estudos clínicos, na tentativa de se obter um esquema terapêutico mais eficaz e acessível à população menos privilegiada. As metas de uma “droga ideal” seriam a diminuição da carga viral e conseqüente diminuição do risco de infectividade, o retardo ou mesmo interrupção da evolução da fibrose hepática para cirrose e a prevenção das complicações, principalmente o carcinoma hepatocelular.⁽¹¹²⁾

As terapêuticas alternativas disponíveis atualmente são:

a- Redução do ferro

b-Citocinas e imunomoduladores: Fator estimulador de colônia de macrófago

Levamisole

Timosina

c- Novos anti-virais: Amantadina

Lamivudina

d-Outros agentes: Ursodiol

Anti-inflamatórios não hormonais

Pentoxifilina

Ervas medicinais chinesas

Vitamina E

a-Redução do ferro:

Tendo como princípio a hipótese que o aumento do conteúdo do ferro hepático leva à diminuição da resposta ao interferon,⁽¹¹³⁾ vários pesquisadores estudaram a resposta bioquímica e virológica em pacientes com hepatite C após a realização de sangrias.^(114,115) Alguns trabalhos concluem que após flebotomias terapêuticas há diminuição das transaminases e da carga viral, podendo esta resposta auxiliar o tratamento com interferon.^(116,117)

Em resumo, existem evidências que implicam o ferro como um importante elemento de lesão hepática. Vários estudos têm demonstrado que a remoção do ferro através de sangrias melhora a inflamação hepática, diminui as transaminases em pacientes com hepatite C, propiciando um aumento de resposta ao final do tratamento.^(118,119) Porém, ignora-se se a redução do ferro resulta em melhora a longo prazo, com aumento da resposta sustentada.

b- Citocinas e imunomoduladores:

Estudos vêm demonstrando que citocinas possuem propriedades antivirais e imunoestimuladoras. Estes agentes estão sendo testados na hepatite C juntamente com interferon.

-Fator Estimulador de Colônia de Macrófago (GMCSF):

Shiffman e cols.⁽¹²⁰⁾ conduziram um estudo em 57 pacientes com hepatite crônica C, um grupo utilizou interferon isoladamente e outro grupo utilizou interferon mais Fator Estimulador de Colônia de Macrófago na dose de 250µg/m² durante 6 meses. O grupo que utilizou terapia combinada não apresentou aumento da resposta bioquímica ou viral quando comparado ao grupo que utilizou apenas interferon. Houve aumento dos efeitos colaterais e eosinofilia. Outros pesquisadores diminuíram a dose do GMCSF para 125µg/m², com diminuição dos efeitos colaterais, porém sem benefício terapêutico.⁽¹²¹⁾

-Levamisole:

Clifford e cols.⁽¹²²⁾ utilizaram levamisole na dose de 150mg, via oral, 3 vezes por semana em combinação com interferon na dose de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana durante 6 meses em 6 pacientes com hepatite crônica C. Houve aumento dos efeitos colaterais, com grave neutropenia em 2 pacientes, sendo necessária internação hospitalar em um deles. Não ocorreu aumento da resposta sustentada. Como conclusão, os autores não recomendam a associação levamisole e interferon.

-Timosina:

É um peptídeo derivado do timo e composto de 28 aminoácidos e que possui propriedades imunomoduladoras, exercendo influência em várias respostas imunes celular e humoral “in vivo” e “in vitro”.

Rizakovic e cols.⁽¹²³⁾ empregaram timosina isolada (monoterapia) em 10 pacientes com hepatite crônica C durante o período de um ano e não houve benefício terapêutico.

Um grupo de pesquisadores italianos⁽¹²⁴⁾ conduziu um estudo utilizando timosina e interferon linfoblástico em pacientes com hepatite crônica C por um ano. Quinze pacientes iniciaram o tratamento, sendo que 4 pacientes não tinham respondido ao interferon isolado(não-respondedores) e 13 dos 15 pacientes apresentavam genótipo 1b. Ao final de um ano, 11 pacientes, incluindo dois pacientes não respondedores, tornaram-se RNA negativos. Após 6 meses, seis pacientes permaneciam negativos. A resposta sustentada após 18 meses foi de 40%. Em 12 pacientes submetidos a biópsia hepática houve melhora histológica.

Sherman e cols.⁽¹²⁵⁾ realizaram estudo multicêntrico nos Estados Unidos, o qual comparou o uso de timosina e interferon com interferon linfoblástico sozinho ou placebo. A resposta completa foi definida como normalização das transaminases e incompleta quando havia redução de 50% no valor das transaminases. Com base em 103 pacientes que completaram o tratamento por 6 meses existiu uma diferença significativa na resposta entre os 3 grupos, sendo que o grupo da terapia de combinação apresentou melhor resposta bioquímica e neste grupo a melhora histológica foi evidente. Não houve negatização do RNA-viral, mas apenas redução nos pacientes que utilizaram terapia de combinação.

Sendo assim, a mais promissora das citocinas parece ser a timosina, sendo necessários novos estudos para a completa avaliação.

c- Novos antivirais:**-Amantadina:**

É uma droga com benefício no tratamento da infecção pelo vírus influenzae e vem sendo testada nas infecções pelo vírus da hepatite C.

A amantadina foi utilizada em 22 pacientes com hepatite crônica C tratados previamente com interferon sem apresentarem resposta. A dose empregada foi de 200mg/dia durante 6 meses. Dos pacientes que completaram o estudo, 30% apresentaram resposta bioquímica e, em 6 pacientes, houve

negativação do RNA viral.⁽¹²⁶⁾ Outros estudos utilizando-a como monoterapia não têm demonstrado nem melhora das transaminases, nem da carga viral.⁽¹²⁷⁾

Findor e cols.⁽¹²⁸⁾ conduziram um estudo em 44 pacientes com hepatite crônica C previamente tratados com interferon e que não apresentaram resposta. Um grupo utilizou 200mg/dia de amantadina durante 4 meses (Grupo A) e o Grupo B utilizou amantadina na mesma dose e interferon na dose de 4.5 milhões de unidades, 3 vezes por semana durante o mesmo período de tempo. O grupo A não apresentou resposta bioquímica ou virológica. No grupo B a carga viral em 5 pacientes(31.3%) tornou-se negativa após 4 meses de interrupção do tratamento. Os autores concluem que a monoterapia parece não ser efetiva, porém, a terapia de combinação poderá desempenhar um papel significativo e novos trabalhos recrutando um maior número de pacientes deverão ser realizados.

Recentemente, Brillanti e cols.⁽¹²⁹⁾ publicaram um resumo sobre o uso do interferon, juntamente com ribavirina e ou amantadina em 20 pacientes com hepatite C não-respondedores ao interferon. Dez pacientes receberam interferon e ribavirina e os dez restantes receberam terapia tripla. Todos os pacientes completaram 6 meses de terapia. Sete pacientes do grupo da terapia tripla normalizaram as transaminases em comparação com apenas 2 do grupo da biterapia, destes sete que normalizaram as transaminases, todos apresentaram negativação do RNA viral, e, somente dois pacientes do grupo da biterapia tornaram-se negativos. Será esta a opção de tratamento para os não respondedores? Novos trabalhos são necessários devido ao número limitado de pacientes utilizados neste estudo.

-Lamivudina:

É um análogo nucleosídico que tem propriedades de inibir o vírus da hepatite B e o vírus da imunodeficiência adquirida e vem sendo utilizada por períodos prolongados nestes pacientes sem a produção de efeitos colaterais indesejáveis. É capaz de inibir vírus RNA e DNA. Sendo assim, a lamivudina foi utilizada em 18 pacientes com hepatite crônica C que não apresentaram resposta ao interferon, mesmo quando se aumentou a dose.⁽¹³⁰⁾ Iniciou-se lamivudina na dose de 300mg/dia. Três pacientes após 6 meses de lamivudina tornaram-se RNA negativos. Desta forma, a lamivudina pode possuir um efeito antiviral em pacientes resistentes ao interferon, restando saber por quanto tempo poderá ser utilizada. Novos estudos deverão ser conduzidos.

d-Outros agentes:**-Ursodiol:**

É um ácido biliar isolado da bile de ursos e foi desenvolvido como uma droga para dissolver cálculos de colesterol. Quando utilizado isoladamente em pacientes com hepatite C, produz melhora nos níveis das transaminases, porém não possui efeito na carga viral.⁽¹³¹⁾ A combinação de ursodiol e interferon tem sido utilizada em diversos estudos, ocorrendo melhora das transaminases, porém sem alteração da carga viral.^(132,133,134) Pode ter um efeito poupador do interferon, ou seja, propiciar a utilização de menores doses. Seu mecanismo de ação parece ser hepatoprotetor. O ursodiol é bem tolerado e não é tóxico, porém é caro, e não se conhece ainda seu real benefício.

-Anti-inflamatórios não hormonais (A.I.N.H.):

Um dos principais mediadores dos efeitos do interferon parece ser a ativação da fosfolipase A₂, com conseqüente formação de ácido araquidônico. A ativação deste pode levar a três vias metabólicas distintas, sendo que as vias da ciclooxygenase e lipooxygenase apenas desviam parte do interferon para a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, amplificando seus efeitos colaterais. A via da epoxigenase induz a síntese da proteína 2'5'oligoadenilato sintetase que irá intermediar os efeitos do interferon, sendo ela a principal responsável pelo efeito antiviral do interferon. Sendo assim, investigadores conduziram estudos do uso do interferon, juntamente com AINH na tentativa de bloquear a via da ciclooxigenase, não desviando assim parte do fármaco, permitindo maior utilidade do seu efeito benéfico. Um estudo francês avaliou as mudanças nos níveis da 2'5'oligoadenilato sintetase nas células mononucleares sanguíneas periféricas em pacientes tratados pela associação interferon e tenoxicam. O grupo que usou tenoxicam não produziu aumento da enzima e não houve aumento da eficácia do interferon quando se combina tenoxicam.⁽¹³⁵⁾ Desta forma, os AINH não parecem desempenhar um papel benéfico na terapia da hepatite crônica C.⁽¹³⁶⁾

-Pentoxifilina:

Este agente pode aumentar a produção do interferon endógeno. Lebovics e cols.⁽¹³⁷⁾ conduziram um estudo de combinação terapêutica do uso da pentoxifilina com interferon durante 6 meses, sem melhora da resposta sustentada.

-Ervas medicinais chinesas:

Batey e cols.⁽¹³⁸⁾ utilizaram comprimidos compostos com extratos de 16 tipos de ervas da medicina tradicional chinesa durante 6 meses em pacientes com hepatite crônica C. O tratamento resultou em significativa redução das transaminases, mas não houve registro de resposta viral ou histológica. Futuros estudos são necessários.

-Vitamina E:

O estresse oxidativo associado à produção de radicais livres é responsável por dano tecidual e protéico. Produtos de peroxidação lipídica estão aumentados em pacientes com hepatite crônica C. O tocoferol é um agente protetor natural contra radicais livres que mediam o dano hepático. Níveis teciduais de antioxidantes como a vitamina E estão diminuídos em pacientes com hepatite C. Ramrakhiani e cols.⁽¹³⁹⁾ publicaram recentemente um resumo sobre o uso da vitamina E em 18 pacientes com hepatite crônica C. Este grupo utilizou durante dois meses vitamina E isoladamente e neste período houve significativa diminuição das transaminases. Ulteriormente foi acrescentado interferon por 6 meses e a frequência de resposta sustentada foi similar quando da utilização do interferon sozinho. Novos estudos são necessários.

Terapia com PHGF

“Promoting hepatocyte growth-factor”

O fígado é um dos mais complexos órgãos do corpo sendo responsável por cerca de cinco mil funções. Contem sete tipos diferentes de células e é mantido por matriz multifacetada extracelular. Na espécie humana o hepatócito é uma célula altamente diferenciada que raramente sofre divisões, porém não há perda de sua capacidade replicativa que se manifesta prontamente após insulto químico, viral e, principalmente, após remoção cirúrgica do fígado.⁽¹⁴⁰⁾

A habilidade de um órgão extremamente complexo de se regenerar rapidamente permanece um dos mais fascinantes e desafiadores problemas da ciência. O desenvolvimento de técnicas de cultura de células isoladas do parênquima hepático, acopladas com a aplicação de poderosas ferramentas da biologia molecular moderna tem levado ao reconhecimento de vários passos no

paradigma da regeneração hepática. Uma variedade de fatores de crescimento têm sido identificados, assim como um determinado número de genes.⁽¹⁴¹⁾

Entre os fatores de crescimento do hepatócito uma série de substâncias tem sido estudadas, algumas bem caracterizadas e outras mal definidas. São citados o fator de crescimento da epiderme e o fator de crescimento do hepatócito.⁽¹⁴²⁾ Um grande número de nutrientes e hormônios também afetam a regeneração “in vitro”, sendo os mais importantes o glucagon, a insulina, a norepinefrina, a vasopressina, a angiotensina e o estrogênio.^(140,141,143)

Fatores estimuladores do hepatócito derivados de células tímica, renal e pulmonares têm sido descritos após lesão hepática.⁽¹⁴⁴⁾ O fator de crescimento do hepatócito humano aumenta após realização de hepatectomia parcial por carcinoma hepatocelular e metástases hepáticas, sugerindo assim, um papel importante na regeneração hepática. Também encontra-se aumentado em casos de hepatite aguda e crônica e em cirrose hepática.^(145,146) O conhecimento desta inter-relação irá expandir as possibilidades terapêuticas das doenças hepáticas. O fator de crescimento se distribui em numerosas células e tecidos, sendo que sua atividade regenerativa não é específica do hepatócito.^(147,148)

Estudos moleculares têm identificado uma série de genes que são induzidos após hepatectomia parcial ou exposição das células hepáticas a mitógenos completos.⁽¹⁴⁰⁾ Estes genes são denominados de aparecimento precoce ou tardio.⁽¹⁴⁹⁾ Os de aparecimento precoce alcançam um pico dentro de 15 a 30 minutos e retornam à linha base em 2 horas e incluem os proto-oncogenes c-fos, c-myc e c-jun e agem como fatores de transcrição na regulação dos genes na fase ativa G1. Outros genes precoces imediatos são codificados por proteínas citoplasmáticas, como a actina e fibronectina. Pelo menos 41 genes precoces já estão identificados.

Os genes de aparecimento tardio como o P53 são induzidos várias horas mais tarde e há necessidade de síntese protéica. Os genes tardios como c-Ha-ras, K-ras, H₃ histona e ornitina decarboxilase começam a aparecer 12 a 24 horas após hepatectomia parcial.

A complexidade da seqüência de eventos e o grande número de mensageiros intracelulares já identificados sugere processo dinâmico, multifacetado com vários níveis de interface e controle. Finalmente estes primeiros passos movem a célula de uma fase quiescente para a divisão celular com síntese de DNA, permanecendo a célula em um reservatório replicativo.

Há cerca de 60 anos o fígado vem servindo de modelo para estudos de controle do crescimento celular, pois nenhum outro órgão possui a habilidade de passar rapidamente do estado de repouso para o de replicação, utilizando mecanismos de hipertrofia e hiperplasia.

Quando se retira mais da metade do fígado de rato ocorre síntese de DNA e em 48 horas o fígado dobra de tamanho e no final de 7 a 10 dias o crescimento cessa abruptamente, com a massa hepática inteiramente restaurada.^(150,151) Acredita-se que a resposta que se produz após hepatectomia parcial seja essencialmente um fenômeno de “cura da ferida” e que as informações obtidas desse modelo experimental devem ser aplicadas à resposta hepática quando do insulto viral ou tóxico, porém, o fígado de rato é muito diferente do fígado humano.

Em 1976, Douglas Labrecque caracterizou uma substância que estimulava o crescimento hepático e a denominou de Substância Estimuladora Hepática (S.E.H).⁽¹⁵²⁾ A S.E.H. é um potente mitógeno completo para hepatócitos malignos. Com hepatócitos normais sua atividade é leve, entretanto, em animais submetidos a hepatectomias parciais, que produzem mínima estimulação na síntese do DNA, esta resposta é amplificada se se acrescenta S.E.H.. Hepatócitos em processo de regeneração mostram pequena resposta à administração da S.E.H., porém, ao acrescentar-se ao meio, Fator de Crescimento da Epiderme a resposta é aumentada. S.E.H. induz um rápido influxo de sódio e liberação de cálcio dentro das células e aumenta a fosforilação protéica. A S.E.H. é encontrada em fígado de ratos adultos em regeneração, em fígado de cães, coelhos e porcos. Embora não completamente caracterizada, a S.E.H. é promissora por ser o único estimulador específico de crescimento do hepatócito.. Porém, como a tecnologia de obtenção desta substância é muito complexa e porque a S.E.H. tem alto peso molecular(entre 12,4 a 17,0 kDa) não pode ser utilizada em estudos clínicos pelas reações alérgicas que provoca. Baseados nestes dados e modificando a técnica utilizada por Labrecque, pesquisadores chineses do Research Institute for Liver Disease localizado em Guangzhou, China, extraíram do fígado de porco recém-nado uma substância possuidora de um estímulo específico para promover o crescimento do hepatócito, o Promoting Hepatocyte Growth Factor(PHGF).⁽¹⁵³⁾

Do ponto de vista bioquímico o PHGF é composto de uma série de polipeptídeos e proteínas com peso molecular médio de 10,68 kDa, tendo como principais efeitos o estímulo da síntese do DNA do hepatócito, a promoção da regeneração hepática e proteção da membrana do hepatócito contra lesão. É composto de 18 tipos de aminoácidos e oligoelementos como zinco e selênio. Sua preparação envolve técnicas de homogeneização, centrifugação, esterilização e liofilização. A preparação contém cerca de 20 mg de polipeptídeo em cada frasco podendo ser preservada em temperatura menor que 4 °C com validade de até 18 meses.

Diversos estudos de pesquisadores chineses foram feitos para a comprovação dos efeitos do PHGF sobre a estrutura do hepatócito. O entendimento do controle do crescimento a nível

celular tem implicação para a elucidação do processo de regeneração hepática. Uma das primeiras pesquisas se realizou em 66 ratos machos, com peso entre 180 a 220 gramas, induzindo-se necrose hepática aguda pela administração de galactosamina na dose de 2.000mg/kg. Os ratos foram randomizados em dois grupos:

Grupo tratado(A): - 33 ratos - 150mg/kg de PHGF (5 ml)E.V..

Grupo controle(B): - 33 ratos - 5ml de solução salina E.V..

O objetivo principal deste estudo foi a análise da frequência de sobrevivência após 30 dias, sendo que para o Grupo A foi 47,8% e para o Grupo B foi de 17,3%.⁽¹⁵⁴⁾

Em uma segunda investigação induziu-se necrose hepática aguda em 24 patos de Pequim administrando, via canalículo biliar, 20µg/kg de endotoxina de bacilo de cólon e após 24 horas injetou-se por um acesso periférico 2µg/kg de vírus B isolado do soro de patos de Pequim infectados com o vírus B. Os patos foram separados em 3 grupos e 2 horas após iniciou-se o tratamento:

GRUPO	NÚMERO	DROGA E DOSAGEM	TEMPO
PHGF	08	10mg + SG10% 50ml	3 dias
Albumina	08	10mg + SG 50% 50ml	3 dias
Controle	08	SG5% 50ml	3 dias

Os patos foram sacrificados 5 dias após, sendo feita a análise do fígado através de microscopia óptica e eletrônica. O grupo que utilizou PHGF não apresentou alterações significativas do hepatócito; este permaneceu normal na sua forma, com a mitocôndria íntegra, mantendo assim a sua função de fornecer energia para o reparo hepático frente a um insulto, comprovando o efeito protetor e reparador do PHGF sobre o hepatócito.⁽¹⁵⁵⁾

O PHGF estimula a síntese do DNA do hepatócito, promove a regeneração hepática e protege a membrana da célula hepática da lesão. Pode também aumentar a função fagocítica do macrófago e reduzir a endotoxemia. O fator de necrose tumoral, importante mediador de dano de múltiplos órgãos é induzido pela liberação de endotoxinas e pode, seletivamente destruir as células infectadas virais. O PHGF inibe a atividade do fator de necrose tumoral, ação que pode ser atribuída ao aumento da função fagocítica das células de Kupffer levando à redução da endotoxemia. Além disso as células de Kupffer liberam fatores humorais que regulam e facilitam a regeneração do hepatócito. O PHGF não neutraliza a atividade do fator de necrose tumoral já existente.⁽¹⁵⁶⁾

O fator de necrose tumoral e sua citocina induzida Interleucina-6 são produzidos por macrófagos, monócitos e células endoteliais em resposta à lesão tecidual. A atividade do fator de necrose tumoral aumenta nos casos de falência hepática fulminante. O exato mecanismo de dano hepático pelo fator de necrose tumoral não está completamente estabelecido, acreditando-se que o seu bloqueio ou redução possa reverter o processo patológico da falência hepática fulminante.⁽¹⁵⁷⁾

Larrea e cols.⁽¹⁵⁸⁾ relataram os efeitos da terapia do alfa-interferon na expressão do fator de necrose tumoral na hepatite crônica pelo vírus C. Os níveis de fator de necrose tumoral foram elevados no fígado e células mononucleares em todos os pacientes com hepatite crônica ativa. Ao final da terapêutica, pacientes com completa remissão mostraram níveis indetectáveis circulantes do fator de necrose tumoral e RNA mensageiro do fator de necrose tumoral no fígado e células mononucleares. Então, o antagonismo ou supressão desta citocina pode contribuir para o sucesso terapêutico da hepatite C.

Estes estudos do PHGF em modelos animais direcionaram pesquisas futuras sobre o mecanismo de fibrogênese e regeneração hepática no processo de doença hepática em humanos. Estas investigações observaram a relação entre doença inflamatória hepática, e expressão de fatores de crescimento e o papel deste em regular a matriz extra-celular hepática e a regeneração do hepatócito. A expansão do conhecimento destas inter-relações permitiu a descoberta de novas ferramentas para a terapêutica adequada da complexa biologia da doença hepática.

A partir de janeiro de 1991 iniciou-se a avaliação confirmatória do efeito terapêutico do PHGF no tratamento da falência hepática fulminante. Estudos clínicos multicêntricos controlados, realizados em 51 hospitais chineses, com o PHGF, referem redução de aproximadamente 40% da mortalidade na falência hepática fulminante, em 1687 casos. Salienta-se que o tratamento foi mais eficiente quando iniciado precocemente e quando a dose do PHGF foi de 80 a 120 mg, diluída em 250 ml de glicose a 10% EV por 30 dias.⁽¹⁵⁹⁾

Investigações recentes sugerem que o PHGF possa agir no tratamento das hepatites por vírus. Estudo realizado pelo Longmarch Hospital of Second Military Medical University, Shanghai, com 1668 casos de hepatite crônica ativa tratados com PHGF na mesma dose supra referida, por 3 meses, demonstrou normalização da ALT em 85% dos casos ao final do tratamento, porém os resultados de seroconversão do AgHbs e do AgHbe indicam uma baixa frequência, de respectivamente 10% e menos que 15%, não havendo diferença com o grupo controle.⁽¹⁶⁰⁾

Estudo anátomopatológico foi realizado apenas em 23 pacientes com hepatite crônica ativa que utilizaram o PHGF por um período de 8 semanas na dose de 80 a 120mg/dia. A biópsia

hepática realizada antes e após o término do tratamento analisada pela microscopia eletrônica revelou que a forma das mitocôndrias retornava ao normal e estas aumentavam em número, favorecendo a síntese de DNA e o restabelecimento da função do hepatócito.⁽¹⁶¹⁾

O PHGF foi utilizado em estudos clínicos em 51 hospitais chineses, com efeitos colaterais raros (menos que 1%) e leves (cefaléia, febre ocasional e erupção cutânea passageira). O PHGF parece ser um fator estimulador do crescimento dos hepatócitos com propriedades imunoestimuladoras e antifibrogênicas. Tem sido utilizado na China como droga já aprovada e licenciada pelo governo chinês para o tratamento de doenças agudas e crônicas do fígado com resultados iniciais satisfatórios.⁽¹⁵³⁾

A compreensão dos mecanismos que controlam o crescimento da célula hepática tem implicações para o tratamneto das hepatopatias em humanos. A recuperação hepática após um insulto, seja ele viral ou tóxico, agudo ou crônico é sempre uma batalha entre dano e reparo, cujo resultado depende da eliminação do agente agressor e da habilidade do fígado de se regenerar para manter suas funções, em velocidade que sobrepuje a de destruição.

Assim sendo, novas modalidades terapêuticas surgem na tentativa de aumentar a eficácia do tratamento da hepatite C. O PHGF é um produto isento de efeitos colaterais e com uma série de benefícios em estudos experimentais e clínicos, podendo ser, então, uma nova droga disponível para a tratamento da hepatite C.

Perspectivas:

Como para o tratamento do vírus HIV, é muito provável que novas moléculas antivirais, particularmente as antiproteases, venham a ser desenvolvidas contra o VHC.. O interferon será, talvez, um dos componentes da multiterapia. O sinergismo entre as drogas e suas atividades antivirais, imunomodulatórias e antifibrosantes deverá ser pesquisado.^(162,163,164)

As infecções virais são denominadas doenças genéticas adquiridas e representam um grande potencial para a aplicação da terapia genética. Várias estratégias antivirais estão sendo exploradas na tentativa do bloqueio da função ou expressão da genética viral. Modelos de estudo “in vitro” e “in vivo” estão sendo analisados. Estes incluem a especificidade da terapia genética para o gene alvo, a estabilidade e toxicidade potencial de ácidos nucléicos ou proteínas terapêuticas e a sua

liberação e expressão nos hepatócitos infectados e não infectado. O surgimento de resistência imune mediada ou resistência viral às estratégias antivirais genéticas poderá acontecer. Mesmo assim, a terapêutica genética contribuirá para a prevenção ou eliminação do vírus C associado a doença hepática crônica, incluindo cirrose e hepatocarcinoma.⁽¹⁶⁵⁾

CAPITULO IV

MATERIAIS E MÉTODO

No período de outubro de 1996 a fevereiro de 1997, todos os pacientes com hepatite crônica ou cirrose hepática compensada pelo vírus C atendidos no Ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho foram candidatos a participar deste estudo.

-Critérios de inclusão:

Foram incluídos todos os pacientes com hepatite crônica ou cirrose hepática pelo vírus C compensada, diagnosticada através de exame histológico, com detecção do RNA do VHC com ALT elevada 1.5 vezes acima do normal, em três determinações.

-Foram excluídos os pacientes que apresentassem:

1. Etilismo(Acima de 40 gramas de etanol puro por dia nos últimos 5 anos).
2. AgHbs positivo, HIV positivo, doenças auto-imunes ou metabólicas do fígado.
3. Gravidez.
4. Uso de medicação potencialmente hepatotóxica.
5. Doença sistêmica grave.
6. Doença psiquiátrica.
7. Cirrose descompensada.
8. Tratamento anterior com interferon ou ribavirina.
9. Impossibilidade de vir ao hospital 5 vezes por semana.

3-Delineamento:

Foram entrevistados 240 pacientes e 36 destes foram selecionados, com idade entre 18 e 70 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de hepatite crônica ou cirrose em atividade confirmados através de exame histológico. Os dados de anamnese incluíram, além da identificação dos pacientes, informação sobre a via provável de contaminação e a duração da infecção. Os dados laboratoriais coletados foram os valores da concentração sérica da ALT e AST, fosfatase alcalina, gama-gt, proteínas totais e frações, bilirrubinas, hemograma, leucograma, plaquetas, TAP, ferro sérico, ferritina, CTLF, FAN, anticorpo anti-mitochondrial, anticorpo anti-músculo liso, alfa 1 anti-tripsina, glicose, uréia e creatinina.

Os pacientes foram pareados conforme sexo e idade e através de sistema de envelope fechado foram randomizados em dois grupos:

-18 pacientes usaram PHGF planejado para um período de 3 meses na dose inicial de 80mgEV/dia diluída em 200ml Soro Glicosado a 5%, 5 vezes por semana, sendo que no 5º dia dobrava-se a dose para 160mg. A dose foi aumentada para 160mg/dia quando após o primeiro mês do uso do PHGF a ALT sofreu aumento ou sua redução foi nula ou inferior a 50% de seu valor inicial.

-18 pacientes não utilizaram qualquer medicação. Este grupo visitou mensalmente o Ambulatório de Fígado e foi submetido aos mesmos exames do grupo que utilizou o PHGF.

Mensalmente, em todos os pacientes, foram realizados hemograma, leucograma, dosagem de plaquetas, ALT, AST, bilirrubinas e TAP. A carga viral foi determinada antes e no final do tratamento. No grupo que utilizou o PHGF foram determinados os genótipos virais.

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento com esclarecimento da pesquisa, dos exames, do conteúdo da droga e dos possíveis efeitos colaterais. O protocolo foi aprovado pela comissão de ética médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

4-Determinação do Genótipo:

Em 18 pacientes a genotipagem foi realizada pelo teste Inno-LiPA HCV II - Innogenetics, no Laboratório de Biologia Molecular do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. É um método de hibridização reversa, que permite a determinação de 7 tipos do VHC e de seus principais subtipos. O LiPA detecta variações encontradas na região NC 5' de diferentes genótipos.

Múltiplas sondas de oligonucleotídeos específicas para os diversos genótipos são inseridas paralelamente sobre uma membrana de nitrocelulose. Amostras de ácido desoxiribonucleico complementar do vírus C são amplificadas pela técnica de PCR empregando *primers* marcados com biotina. Esses produtos da PCR são, então, reversamente hibridizados com as sondas de oligonucleotídeos. Os produtos marcados com biotina obtidos da região NC 5' só serão hibridizados com sondas que se igualem perfeitamente à sequência do isolado, permitindo discriminação entre os subtipos. Após hibridização, as tiras de nitrocelulose são incubadas com estreptavidina marcada com fosfatase alcalina, a primeira com afinidade pela biotina da sonda. A adição de cromógenos revela a presença da fosfatase alcalina e permite que se determine a positividade da reação conforme a intensidade da cor produzida.⁽¹⁶⁶⁾

5-Determinação da Carga Viral:

Nos 36 pacientes a carga viral foi medida utilizando-se o teste Amplicor HCV Monitor - Roche, um teste quantitativo não competitivo baseado na PCR. Todas as determinações foram feitas no laboratório Bronstein, na cidade do Rio de Janeiro. Nesta técnica amplifica-se simultaneamente o isolado e um controle interno, para monitorar a eficiência das reações de extração e amplificação. O controle interno é um RNA transcrito com os mesmos sítios de ligação dos *primers*, o mesmo tamanho e a mesma composição de bases que o RNA alvo, mas que possui uma sequência alvo estranha ao vírus C. Depois da amplificação os produtos são desnaturados, transferidos para as fileiras de uma microplaca de detecção e seriadamente diluídos nas fileiras que contém sondas específicas para o vírus C ou para o controle interno. Após a hibridização a detecção é feita através de um sistema de leitura por fotometria, no comprimento de onda de 450nm. A quantificação é concluída selecionando-se a maior diluição com densidade ótica entre 0,5 e 2,0 do vírus C isolado e do controle interno. O resultado é expresso em cópias do RNA do vírus C/ml, com uma sensibilidade analítica de 500 cópias/ml e uma faixa de detecção de 4 logs.⁽¹⁶⁷⁾

6-Biópsia Hepática:

Biópsias hepáticas foram obtidas dos 36 pacientes, sendo disponível para análise 36 amostras que foram avaliadas por um patologista que graduou as amostras em hepatite crônica ativa ou cirrose em atividade. A hepatite crônica foi caracterizada pela presença de inflamação portal e algumas

vezes lesões de ductos biliares dentro de espaços porta, lesão peri-portal na forma de necrose em saca-bocado; várias formas de degeneração e necrose de hepatócitos intra-acinares, com resposta inflamatória associada e fibrose, que pode ser periportal ou em ponte. A cirrose em atividade foi caracterizada pela distorção da arquitetura hepática pela formação de nódulos de regeneração com as alterações necro-inflamatórias de necrose em saca-bocado (peri-septal).

7-Análise Estatística:

A análise estatística foi realizada pelos seguintes testes:

a- Análise de Variância “two-way ”para verificar se existe diferença significativa na ALT entre os dois grupos(tratado e controle) ao longo do tempo.

b- Análise da Variância para medidas repetidas para verificar se existe diferença significativa nas dosagens avaliadas para o grupo tratado ao longo do tempo. O teste de comparações múltiplas de Bonferroni foi aplicado para determinar quais os tempos que diferem entre si.

c-Teste de Mann-Whitney para comparação de médias entre dois grupos independentes .

d- Teste de Wilcoxon para verificar se existe variação significativa da carga viral antes e após o tratamento.

Foi aplicada uma transformação logarítmica nos dados originais, para utilização do método de Análise de Variância.

O critério de determinação de significância foi o nível de 5%, ou seja, se o p-valor do teste for menor ou igual a 0,05, então a diferença observada não será atribuída ao acaso, revelando significância estatística.

CAPITULO V

RESULTADOS

Os 36 pacientes completaram os 3 meses de tratamento (grupo tratado) e de acompanhamento (grupo controle). A tabela 1 mostra as características gerais dos grupos tratado e controle. Todos os pacientes eram heterossexuais e vinte deles haviam recebido transfusão sanguínea no passado. A duração da doença foi determinada em vinte pacientes em que se conhecia o momento provável da contaminação, sendo o valor expresso em anos. Os achados de biópsia hepática revelaram hepatite crônica ativa em vinte e seis casos e cirrose hepática em atividade em dez casos. A endoscopia digestiva alta mostrou a presença de varizes esofagianas em sete pacientes. Nos 18 pacientes tratados foram feitas a determinação dos genótipos e houve predomínio do 1b.

Tabela 1 - Características Gerais

	Grupo Tratado n=18	Grupo Controle n=18
Idade(anos)	38-69	42-67
Sexo(M:F)	7:11	7:11
Modo de aquisição:		
Pós-transfusional:	11	9
Uso de droga E.V.:	0	0
Desconhecido:	7	9
Genótipo: 1	2	
1a	6	
1b	10	
Hepatite crônica ativa	14	12
Cirrose em atividade	4	6
Varizes de esôfago	5	2

Os dois grupos foram analisados para a comprovação de que a amostra incluída em relação à idade e características laboratoriais foi homogênea. As características individuais dos pacientes encontram-se no anexo. A tabela 2 fornece o resultado do teste de Mann-Whitney, para cada dosagem avaliada:

Tabela 2- Exames pré-tratamento

Dosagem	p-valor
Idade(anos)	0,31
Hematócrito(%)	0,004
Hemoglobina(g/dl)	0,01
VGM	0,05
Leucócitos(/mm ³)	0,13
Granulócitos(%)	0,73
Linfócitos(%)	0,41
Plaquetas(/mm ³)	0,56
TAP(%)	0,35
Tempo de evolução	0,25
Ferro	0,86
Ferritina	0,94
Glicemia(mg/dl)	0,28
Uréia	0,63
Creatinina(mg/dl)	0,69
Gama-gt(u/l)	0,37
Fosfatase alcalina	0,50
Albumina(g/dl)	0,82
Globulina(g/dl)	0,012
Bilirrubina total(mg/dl)	0,23
Bilirrubina direta(mg/dl)	0,12
*ALT	0,69

*ALT: média de três análises antes do tratamento.

O nível médio do hematócrito, hemoglobina, VGM e globulina foi significativamente menor no grupo tratado em relação ao grupo controle(anexo).

A média da concentração da ALT (3 medidas no intervalo de 3 meses) antes do tratamento foi estatisticamente adequada na representação do nível de ALT para cada indivíduo, não

existiu diferença significativa entre as três avaliações para toda a amostra($p=0,36$), para o grupo tratado($p=0,69$) e para o grupo controle($p=0,40$).

Avaliação da resposta bioquímica com o uso do PHGF:

A concentração da ALT sérica diminuiu em quase todos os pacientes durante o período de tratamento, normalizando-se em 3 pacientes, sendo que nestes últimos permaneceu normal em apenas dois no primeiro mês de interrupção do tratamento. No sexto mês todos os pacientes apresentaram níveis da ALT semelhantes aos valores basais pré-tratamento(Tabela 3).

Tabela 3- Resposta bioquímica

Duração da Terapia	Resposta bioquímica	
	PHGF	controle
12 semanas	3/18(16.9%)	0/18(0%)
6 meses após interrupção do tratamento	0/18(0%)	0/18(0%)

Observou-se que existiu variação significativa da ALT ao longo do tempo($p=0,0005$) para o grupo tratado. Pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni, concluiu-se que o nível da ALT antes do tratamento foi significativamente maior que no segundo, terceiro e quarto mês. O nível da ALT no primeiro mês é significativamente maior que do segundo mês, porém não mostrou diferença estatística em relação ao terceiro e quarto mês, revelando apenas uma tendência. Não existiu variação significativa da ALT ao longo do tempo($p=0.28$) para o grupo controle.(Gráfico 1)

Avaliação dos exames laboratoriais durante o uso do PHGF:

Durante os três meses de tratamento foram solicitadas mensalmente além da ALT, hemograma completo, leucócitos, número de plaquetas, bilirrubina sérica total e frações, gama-gt e TAP. Estas variáveis foram avaliadas para a verificação de mudanças ao longo do tempo para o grupo tratado. A tabela 4 fornece o resultado da Análise de Variância para medidas repetidas, para cada dosagem avaliada.

Tabela 4- Características Laboratoriais

Grupo Tratado

Evolução nos três meses.

Dosagem	p-valor
Ht(%)	0,44
Hb(g/dl)	0,009
VGM	0,51
Leucócitos/mm³	0,0001
Seg.(%)	0,41
Linf.(%)	0,77
Plaq./mm ³	0,74
Bil. total(mg/dl)	0,41
Bil. direta(mg/dl)	0,34
TAP	0,044
Gama-gt(u/l)	0,86

* Nível de significância da ANOVA para medidas repetidas.

A tabela acima demonstra diferença significativa na dosagem da hemoglobina, dos leucócitos e do TAP durante o tratamento para o grupo tratado. Pelo teste de comparações múltiplas verificou-se:

Aumento significativo dos valores da hemoglobina do primeiro para o terceiro mês, queda significativa dos leucócitos do primeiro para o segundo mês, e maior no terceiro mês e aumento significativo do TAP do primeiro para o segundo mês.

O resultado destas análises são ilustrados nos gráficos 2, 3 e 4.

Avaliação do efeito antiviral do PHGF:

A carga viral foi avaliada nos 36 pacientes em dois tempos, sendo o primeira durante a inclusão no estudo e o segunda ao término dos 3 meses. Nenhum paciente do grupo tratado negativou o RNA do VHC. Quando se analisou a média da carga viral antes e ao final de 3 meses no grupo tratado e controle concluiu-se que existiu diferença estatística significativa desta variável no grupo tratado($p=0,05$) não ocorrendo no grupo controle($p=0,32$). (Tabela 5)

Tabela 5- Média da Carga Viral

Grupo	Tratado	Controle
Antes(cópias/ml)	1.264.584	610.076
(log/ml)	6,10	5,78
Depois(cópias/ml)	574.257	365.683
(log/ml)	5,75	5,56
Varição da	33.5%	4.0%
Carga Viral	$p=0,05$	$p=0,32$

Gráfico 1

Níveis médios da ALT ao longo do tempo
segundo o grupo (tratado e controle).

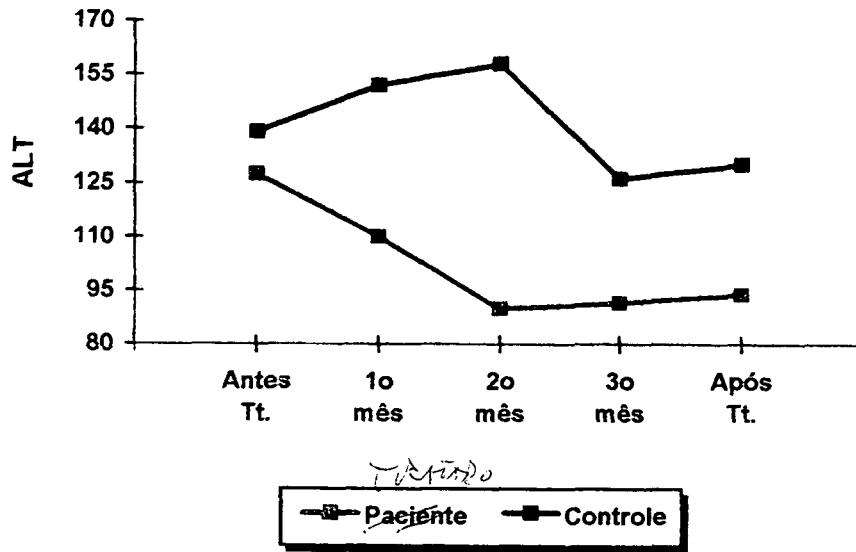


Gráfico 2

Níveis médios da hemoglobina ao longo
do tempo (grupo tratado)

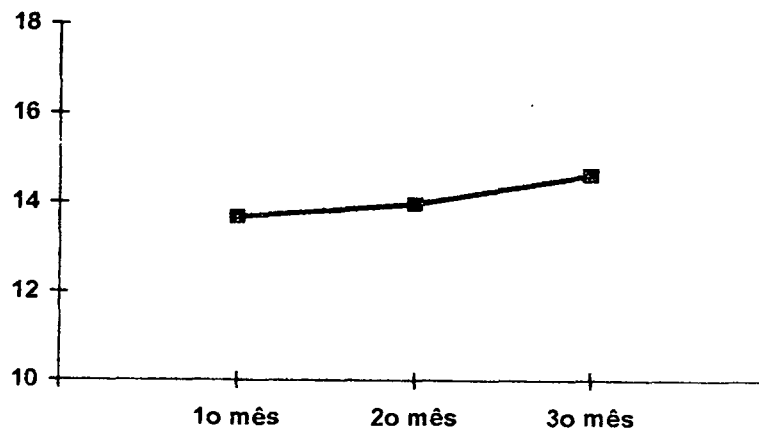
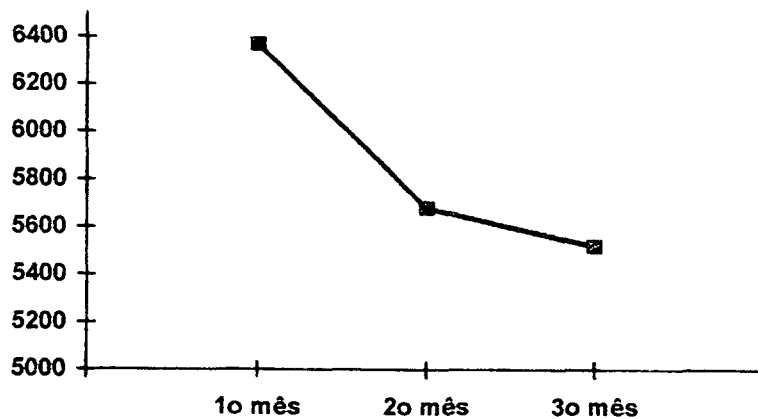
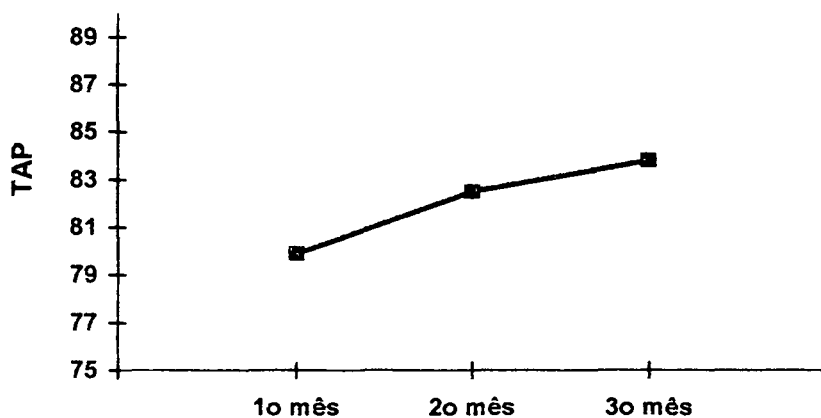


Gráfico 3

Níveis médios dos leucócitos ao longo do tempo (grupo tratado)

**Gráfico 4**

Níveis médios do TAP ao longo do tempo (grupo tratado)



CAPITULO VI

DISCUSSÃO

Uma das importâncias da infecção pelo VHC deve-se a sua habilidade em causar dano hepático progressivo na maioria dos infectados. Acredita-se que 70% dos indivíduos que contraem o VHC desenvolverão infecção crônica, 20 a 50% podem progredir para cirrose e 1 a 2% cancer hepático após um período de 10 a 20 anos. Apesar da evolução no conhecimento da epidemiologia e virologia molecular, o mecanismo de lesão hepatocelular causado pelo vírus C é pouco entendido.⁽¹⁶⁶⁾ Estudos da patogênese da infecção crônica pelo vírus C são dificultados pela falta de um modelo de cultura celular ou mesmo animal. Estudos em pacientes infectados são conflitantes pois dependem da resposta imunológica do hospedeiro, do vírus e de fatores ambientais. Após infecção pelo vírus C múltiplos fatores podem influenciar a interação vírus-hospedeiro resultando diferentes perfis de manifestação da doença. Fatores virais incluem efeito citopático direto, replicação, frequência de substituição de nucleotídeos com conseqüências biológicas específicas. Entre os fatores do hospedeiro pode-se incluir a competência do sistema imunológico, a produção de citocinas locais e sistêmicas e a resposta imunológica humoral e celular. Sugere-se que o vírus C possa ser citopático quando há alta viremia, podendo evoluir para doença hepática colestatíca-fibrosante rapidamente progressiva em indivíduos imunossuprimidos. Na grande maioria dos casos a resposta imune do hospedeiro desempenha fator primordial no controle da infecção e do dano hepatocelular.⁽¹⁶⁶⁾

Embora a grande maioria dos doentes infectados com o vírus C sejam assintomáticos, a doença possui potencial evolutivo para cirrose e carcinoma hepatocelular, sendo necessário esquema terapêutico efetivo na tentativa de alentecer ou mesmo impedir a progressão da lesão hepática. O interferon é o primeiro agente que se mostrou benéfico no tratamento da hepatite C, porém, quando usado isoladamente a chance de resposta sustentada é muito baixa (aproximadamente 20%). Sendo assim, novas drogas fazem parte da terapia e estudos vêm sendo realizados na tentativa de se aumentar a eficácia.

Neste estudo testamos o Fator Promotor do Crescimento do Hepatócito em dezoito pacientes e observamos o comportamento clínico, laboratorial e viral durante 3 meses do uso da droga e acompanhamos estes pacientes 6 meses após o término do tratamento.

Análise crítica dos resultados:

1-Avaliação clínica:

Uma vez instituído o tratamento com o PHGF os pacientes eram vistos diariamente pois a medicação se fez por via endovenosa. Não ocorreram efeitos colaterais nem durante a administração da medicação, nem após o término do tratamento. Descreve-se com o uso do PHGF efeitos colaterais leves e bem tolerados como cefaléia, febre ocasional e erupção cutânea. A aderência ao tratamento foi de 100% tendo o grupo se mantido unido e muito interessado nos resultados dos exames.

2-Avaliação dos exames laboratoriais durante o uso do PHGF:

Durante o uso do PHGF, foram colhidas amostras de sangue mensais para análise do hemograma, leucograma, contagem de plaquetas, TAP, gama-gt, bilirrubina total e direta. A análise estatística mostrou que houve aumento da hemoglobina, diminuição do número de leucócitos e melhora do TAP durante os três meses de tratamento, com significância estatística. A melhora do TAP denota melhora da função hepática. Estudos em modelos animais com indução de necrose hepática aguda em 24 patos de Pequim demonstrou pela análise da microscopia óptica e eletrônica que o grupo que utilizou PHGF não apresentou alterações significativas do hepatócito, tendo este permanecido normal em sua forma, com integridade das mitocôndrias e mantendo a função de fornecer energia frente a um insulto, o que permite a citação de um efeito protetor e reparador da droga sobre o hepatócito.⁽¹⁵⁵⁾

A lesão citopática pode ser induzida pelos vírus através de seu efeito tóxico direto na viabilidade celular ou pela interferência com a função celular normal por produtos dos genes virais. Desta forma, os virus podem interferir com a síntese de macromoléculas, aumentar a permeabilidade lisossômica e alterar a membrana celular. O efeito citopático direto é reconhecido pela alteração morfológica da arquitetura celular. Infelizmente, não há um sistema de cultura eficiente para o virus C, e portanto, o estudo de qualquer efeito citopático direto do virus C permanece difícil. O PHGF pode agir na regulação da matriz extra-celular hepática, diminuindo o grau de lesão citopática. Evidências indiretas sugerem que o VHC tem potencial citopático. Primeiro, o virus C é um

membro da família dos flavivirus e outros membros desta família causam lesão citopática direta nas células infectadas. Segundo, as biópsias hepáticas de pacientes com o VHC mostram hepatócitos com alterações citopáticas sem inflamação adjacente. Este achado sugere o efeito citopático direto em algumas células infectadas. Teoricamente, se o acúmulo viral intracelular fosse essencial para a citopatia deveria existir uma boa correlação entre níveis sanguíneos do VHC e dano hepatocelular, o que realmente se observa pela dosagem do bDNA. Entretanto, o dano hepático direto pode ocorrer ocasionalmente, quando o acúmulo de antígeno do VHC intracelular exceder limiar crítico, e tal nível pode não ser alcançado na maioria dos hepatócitos infectados. Podemos inferir que altos níveis séricos do RNA do VHC com expressão de proteínas virais devam alterar a função e estrutura hepatocelular. As proteínas estruturais do vírus C, as quais contêm seqüência hidrofóbica que serve de guia para as proteínas estruturais do retículo endoplasmático por processamento e glicosilação, podem desempenhar um papel na citopatia viral. É possível que a expressão exacerbada das proteínas estruturais do vírus C possam interferir com o processamento de proteínas celulares levando à balonização do hepatócito e à perda da função celular (**colestase e redução da produção de proteínas para os fatores da coagulação**). Evidências que suportam esta hipótese foram recentemente comprovadas em linhagens celulares com altos níveis de expressão de proteínas estruturais do vírus C, houve distensão do retículo endoplasmático com balonização do hepatócito similar à recorrência precoce e grave do VHC em recipientes de transplante hepático. Entretanto, um modelo recente em camundongos transgênicos com altos níveis de expressão de proteínas estruturais do VHC não mostrou achados similares; o fígado do camundongo permanecia histologicamente normal. Estas observações sugerem que a lesão citopática direta pode resultar da expressão exacerbada das proteínas estruturais do vírus C, mas, provavelmente, que dependa de outros fatores que a simples expressão de proteínas.⁽¹⁶⁶⁾

3-Avaliação da resposta bioquímica:

A análise estatística na avaliação da ALT comprovou que durante os três meses existiu queda significativa destes valores, sendo muito importante a queda observada do início para o segundo mês de tratamento. Surge então uma pergunta: seria o aumento da dose responsável pela resposta mais acentuada da queda da ALT? Em apenas 2 pacientes houve normalização da ALT com a dose de 80mg/dia de PHGF E.V., nos dezesseis restantes dobramos a dose para 160mg/dia no

início do segundo mês. Os dois pacientes que normalizaram a ALT com 80mg/dia permaneceram com a mesma dose até o fim do estudo com ALT normal.

Em três pacientes ocorreu normalização da ALT durante o uso do PHGF, sendo que após 6 meses de interrupção do tratamento todos apresentavam níveis de ALT semelhantes aos valores basais pré-tratamento. Analisando separadamente este pequeno grupo iremos observar que dois eram do sexo feminino, todos tinham genótipo 1b, história de transfusão sanguínea, idade superior a 60 anos e biópsia hepática compatível com hepatite crônica ativa. A única característica que os diferenciava do restante do grupo é que apresentavam média da ALT antes do tratamento inferior a 90, porém, em dois pacientes a média da ALT também era inferior a 90 e não houve melhora mesmo após aumento da dose do PHGF.. Assim, poderíamos questionar a importância dos níveis da ALT na resposta ao uso do PHGF.

Existem achados pré-tratamento que são associados com maior probabilidade de resposta sustentada bioquímica e viral após o uso de interferon. Estes fatores podem ser associados com o doente, com a doença e com o próprio vírus.⁽⁵⁴⁾

Dentre os fatores relacionados com o paciente, identificaram-se o sexo feminino, idade jovem, droga endovenosa envolvida na etiologia ou formas esporádicas e curta duração da infecção como preditivos de uma boa resposta, assim como, o achado na biópsia hepática de hepatite crônica leve e ausência de fibrose ou cirrose.^(54,167) Gama-gt aumentada se associa à má resposta ao interferon.⁽²¹⁾

A resposta imune do hospedeiro à infecção pelo vírus C se dá de maneira inespecífica, incluindo a produção de interferon e atividade das células “natural-killer”, e, de maneira específica, se inclui os componentes humorais e celulares contra o VHC. Estas respostas acompanham todas as infecções virais. Anticorpos contra as proteínas estruturais e não-estruturais se desenvolvem durante a infecção, formando a base para os métodos de detecção desta infecção viral. A resposta imune celular é também ativada com a presença de células CD4 e CD8 que reconhecem e respondem a vários antígenos virais. Embora uma pequena proporção de indivíduos que contrai o VHC possa clarear o vírus (menos que 15%), a infecção frequentemente persiste e é caracterizada por doença hepática progressiva.⁽¹⁶⁶⁾

No presente trabalho, as características gerais da população estudada coloca a grande maioria dos pacientes como portadores de resposta presumivelmente maus.

A avaliação de diversos estudos sugere que o genótipo 1b^(56,57,58,168,169,170,171,172,173) possa estar, de fato, implicado na falha em responder ao interferon.^(57,169,174) Contudo, sabe-se que

este genótipo está presente em maior proporção entre os portadores de hepatopatia avançada, em idosos e em pacientes com maior duração da infecção, sendo estes três fatores independentemente associados à má resposta ao interferon.^(59,175,176) Acredita-se que pacientes com genótipos outros que o 1b respondam melhor ao interferon. Infelizmente, em quase todas as regiões do Brasil, observa-se o predomínio do genótipo 1. Nas cidades do Rio de Janeiro e São Paulo, o genótipo 1b é o mais prevalente.⁽¹⁷⁷⁾

E qual seria o mecanismo de ação do PHGF na hepatite C? Como ele atuaria na normalização da ALT?

O PHGF estimula a síntese do DNA do hepatócito, promove a regeneração hepática e protege a membrana da célula hepática da lesão. Pode também aumentar a função fagocítica do macrófago e reduzir a endotoxemia. O fator de necrose tumoral, importante mediador de dano de múltiplos órgãos é induzido pela liberação de endotoxinas e pode, seletivamente, destruir as células infectadas. O PHGF inibe a atividade do fator de necrose tumoral, podendo esta ação ser atribuída ao aumento da função fagocítica das células de Kupffer levando a redução da endotoxemia, além do que as células de Kupffer liberam fatores humorais que regulam e facilitam a regeneração do hepatócito.⁽¹⁵⁴⁾

Larrea e cols. relataram os efeitos da terapia do alfa-interferon na expressão do fator de necrose tumoral na hepatite crônica pelo vírus C. Os níveis de fator de necrose tumoral foram elevados no fígado e células mononucleares em todos os pacientes com hepatite crônica ativa. Ao final da terapêutica, pacientes com completa remissão mostraram níveis indetectáveis circulantes do fator de necrose tumoral e RNA mensageiro do fator de necrose tumoral no fígado e células mononucleares. Então, o antagonismo ou supressão desta citocina pode contribuir para o sucesso terapêutico na hepatite C.⁽¹⁵⁸⁾

Seria o PHGF uma citocina com propriedades antivirais e imunoestimuladoras? Atualmente, a mais promissora das citocinas parece ser a timosina, droga que vem sendo estudada em associação com o interferon e parece aumentar a eficácia de resposta ao tratamento.

4-Avaliação do efeito antiviral do PHGF:

Nosso objetivo principal foi observar o desaparecimento do RNA do VHC no soro, isto não aconteceu em nenhum paciente, porém no total da avaliação da carga viral houve queda com significância estatística somente para o grupo tratado. Embora o decréscimo obtido tenha

significância estatística para o valor do p estudado, não houve queda de 3 log genomas/ml na média da carga viral no grupo tratado, denotando apenas uma leve diminuição(0,35 log). Dentre as principais utilidades da quantificação do VHC, destaca-se a possibilidade de estabelecer relação com a gravidade histológica, estimar o potencial de contágio em diferentes situações e prever a taxa de resposta ao tratamento antiviral.⁽¹⁷⁸⁾

A negatização do RNA do VHC no primeiro mês de tratamento com interferon é associado com boa resposta.⁽¹⁷⁹⁾ A análise dos estudos de terapêutica com interferon identificou a carga viral determinada por PCR⁽¹⁸⁰⁾ ou bDNA,⁽¹⁸¹⁾ como fator preditivo de resposta, sendo que, níveis menores de 6 log genomas/ml do VHC indicavam uma resposta ao fim do tratamento de 68.4%, e níveis superiores a este valor de 51.1%. O nível de viremia foi associado com resposta sustentada.^(58,167,180) Karino e cols. em 1997 identificaram que a perda precoce do RNA do VHC como um dos fatores mais significativos na avaliação da resposta ao final do tratamento.⁽¹⁸²⁾

Outra droga utilizada a princípio isolada e atualmente em combinação com o interferon é a ribavirina. Os primeiros relatos de uso isolado forneciam resultados semelhantes aos observados com o PHGF, ou seja, normalização em alguns pacientes da ALT sem modificação da carga viral. A princípio foi utilizada durante 3 meses, e posteriormente, em combinação com interferon, com resultados iniciais satisfatórios aumentando a chance de resposta sustentada. O mesmo mecanismo pode acontecer com o PHGF e estamos iniciando nova pesquisa com o uso oral do PHGF associado ao interferon. O PHGF parece atuar no processo inflamatório sem entretanto influir na replicação viral.

CAPÍTULO VII

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo nos permitem concluir que:

1- O PHGF demonstrou ação antiviral estatisticamente significativa evidenciada pela queda média da carga viral entre o início e o fim do tratamento. Entretanto, nenhum paciente negativou o RNA do VHC.

2- Durante o tratamento foi significativa a redução dos valores da ALT em 83.1% dos pacientes tratados e completa normalização em 16.9%. Entretanto, todos os valores da ALT retornaram aos níveis anormais pré-tratamento, 6 meses após o término da terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-SEEF, L.B. - Diagnosis, therapy and prognosis of viral hepatitis. In: Zakim, D. & Boyer, T.D. - Hepatology: A textbook of liver disease. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990. p.958-1025.
- 2-PRINCE, A.M.; BROTMAN, B.; GRADY, G.F. et al. - Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B. **Lancet**, **4**: 241-246, 1974.
- 3-CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J. et al. - Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**: 359-362, 1989.
- 4-TILLMANN, H.L.; MANN, M.P. - Mode of hepatitis C virus infection, epidemiology, and chronicity rate in the general population and risk groups. **Dig Dis Sci**, **41** (Suppl. 12), 1996.
- 5-ALQUÉZAR, A.S. - Hepatite C: aspectos epidemiológicos e metodologias. **I Simpósio Nacional de Atualização em Hepatite C** : 13-21, 1996.
- 6-HOOFNAGLE, J.H. - Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. **Hepatology**, **26** (Suppl. 1), 1997.
- 7-SEEF, L.B. - Natural history of hepatitis C. **Hepatology**, **26** (Suppl. 1), 1997.
- 8-TASSOPOULOS, N.C. - Patterns of progression, unpredictability and risk of decompensated cirrhosis. **Dig Dis Sci** , **41** (Suppl. 12), 1996.

- 9-BISCEGLIE,A.M. - Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, 26 (Suppl. 1), 1997.
- 10-LINDSAY,K.L. - Therapy of hepatitis C: Overview. **Hepatology**, 26 (Suppl. 1), 1997.
- 11-HOOFNAGLE,J.H.; MULLEN,K.D.; JONES,B.D. et al. - Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. **The New England Journal of Medicine**, 315(25): 1575-1578, 1986.
- 12-CHEINQUER,H. - Os interferons. I **Simpósio Nacional de Atualização em Hepatite C**: 101-109, 1996.
- 13-MICHAPOULOS,K.G. et DEFRANCES,M.C. -Liver regeneration. **Science**, 276: 60-66, 1997.
- 14-SIMÕES,M.I. - Prometeu. In Civita, V. São Paulo, Abril Cultural, 1976. p.306-311.
- 15-SUSSER,M. - What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. **American Journal of epidemiology**, 133(7): 635-647, 1991.
- 16-TILG,H. - New insights into the mechanisms of interferon alfa: An immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. **Gastroenterology** , 112: 1017-1021, 1997.
- 17-KORETZ,R.L. - Chronic viral hepatitis and use of interferon. Whem are we treating? **Postgraduate Medicine** , 100(3): 55-78, 1996.
- 18-FINDOR,J.A.; DARVICH,J.R. et IGARTUA,E.B.- Interferon alfa-2a and indomethacin combination therapy for chronic hepatitis B. Pilot study. **Hepatology**, 15 (Abstract) , 1994.

- 19-FATTOVICH,G.;GIUSTINA,G.;FAVARATO,S. et al. - A survey of adverse events in 11.241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. **J Hepatol** , **24**: 38-47, 1996.
- 20-CERVONI,J.P.;DEGOS,F.;MARCELLIN,P. et al. - Acute hepatitis induced by alfa-interferon, associated with viral clearance, in chronic hepatitis C. **J Hepatol**, **27**: 1113-1116, 1997.
- 21-SETTE,H.J. - Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C. **I Simpósio Nacional de Atualização em Hepatite C** : 111-120, 1996.
- 22-DAVIS,G.L. - Treatment of acute and chronic hepatitis C. **Clinics in liver disease**, **1(3)**: 615-630, 1997.
- 23-DUSHEIKO,G. - Side Effects of Alpha Interferon in Chronic Hepatitis C. **Hepatology** ,**26** (Suppl. 1), 1997.
- 24-ROFFI,L.;MELS,C.G.;ANTONELLI,G. et al. - Breakthrough during recombinant interferon alfa therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: Prevalence, etiology, and manegement. **Hepatology** , **21(3)**: 645-649, 1995.
- 25-SHERLOCK,S.- Hepatitis C virus: a historical persepective. **Dig Dis Sci**, **41**(Suppl.12), 1996.
- 26-TAKAMIKAWA,A.; MORI,C.; FUKE,I. et al. - Structure and organization of the hepatitis C virus genome isolated from human carriers. **Journal of Virology**, **65(3)**:1105-1113, 1991.
- 27-OGATA,N.; ALTER,H.J.; MILLER,R.H. et al. - Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. **Proc Natl Sci USA**, **88**: 3392-2296, 1991.

- 28-OKAMMOTO,H.; KOJIMA,M.; OKADA,S.I. et al. - Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2 year infection in a chimpanzee: variability and stability. **Virology** , **190**:894-899, 1992.
- 29- NAITO,M.H.; MIYAKAWA,Y.; MAYUMI,M. - Molecular virology of hepatitis C virus. **Viral Hepatitis Reviews**, **3(1)**: 51-62, 1997.
- 30-SIMMONDS,P.; ALBERTI,A.; ALTER,H. et al. - A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology** , **19(5)**: 1321-1324, 1994.
- 31-GONZALES-PERALTA,R.P.;QIAN,K.; SHE,J.Y. et al. - Clinical implications of viral quasispecies heterogeneity in chronic hepatitis C. **Journal of Medical Virology** , **49**: 242-247, 1996.
- 32-KOIZUMI,K.; ENOMOTO,N.; KUROSAKI,M. et al. - Diversity of quasispecies in various disease stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment. **Hepatology**, **22(1)**: 30-35, 1995.
- 33-ENOMOTO,N.; SAKUMA,I.; ASAHINA,Y. et al - Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. **Journal of Clinical Investigation**, **96**: 224-230, 1995.
- 34-DAVIS,G.L.; BALART,L.A.; SCHIFF,E.R. et al. - Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. **The New England Journal of Medicine**, **321(22)**: 1501-1510, 1989.
- 35-SHINDO,M.; BISCEGLIE,A.M. et HOOFNAGLE,J.H. - Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with alfa-interferon. **Hepatology** , **15(6)**: 1013-1016, 1992.

- 36-MARCELLIN P.; BOYER N.; GIOSTRA E. et al. - Recombinant human alpha-interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: a multicenter randomized controlled trial from France. *Hepatology*, **13**: 601-603, 1991.
- 37-BISCEGLIE,A.M. et HOOFNAGLE,J.H.. - Therapy of chronic hepatitis C with alpha-interferon: The answer? Or more questions? *Hepatology* , **13(3)**: 601-603, 1991.
- 38-TINÉ,F.; MAGRIN,S.; CRAXI,A. et al. - Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hepatol* , **13**: 192-199, 1991.
- 39-FERRAZ,M.L.- Marcadores sorológicos na infecção pelo vírus C. I **Simpósio Nacional de Atualização em Hepatite C** : 45-47, 1996.
- 40-SHINDO,M.; BISCEGLIE,M.A.; CHEUNG,L. et al. - Decrease in serum hepatitis C viral RNA during alpha-inteferon therapy for chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*, **115**: 700-704, 1991.
- 41-CARITHERS,R.L. et EMERSON S.S. - Therapy of hepatitis C: Meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology* , **26** (Suppl 1), 1997.
- 42-REICHARD,O.; GLAUMANN,H.; FRYDÉN,A. et al. - Two years biochemical, virological, and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alfa-2b treatment. *Hepatology*, **21(4)**: 918-922, 1995.
- 43-POYNARD,T.; LEROY,V.; COHARD,M. et al - Meta-Analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology*, **24(4)**: 778-789, 1996.

- 44-LINDSAY,K.L.; DAVIS,G.L.; SCHIFF,E.R. et al. - Response to higher doses of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C: A randomized multicenter trial. **Hepatology**, **24(5)**: 1034-1040, 1996.
- 45-EVERHART,J.E.; STOLAR,M. et HOOFNAGLE,S.H.- Management of Hepatitis C: A National Survey of Gastroenterologists and Hepatologists. **Hepatology** , **26 (Suppl 1)**, 1997.
- 46-CHEMELLO,L.; BONETTI,P.; CVALETTTO,L. et al. - Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. **Hepatology** , **22(3)**: 700-706, 1995.
- 47-REICHARD,O.; FOBERG,U.; FRYDÉN,A. et al. - High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon alfa-2b for 60 weeks. **Hepatology** , **19(2)**: 280-285, 1994.
- 48-KASAHARA,A.; HAYASHI,N.; HIRAMATSU,N. et al. - Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C: A multicenter randomized controlled trial. **Hepatology** : 291-297, 1995.
- 49-BELLOBUONO,A.; BELLATI,G.; MONDAZZI,L. et al - Long-term follow-up of sustained responders to alpha-interferon treatment in chronic hepatitis C **Hepatology**, **26(4)** (Abstract), 1997.
- 50-JOHNSON,Y.; LAU,N.; MIZOKAMI,M. et al. - Serum ALT: tarnished gold standard for interferon response in hepatitis C virus infection. **Hepatology**, **19(6)**: 1531-1532, 1994
- 51-COELHO,H.S.M. et LEITE,C.N. Tratamento da Hepatite C. In: Mincis M.- Gastroenterologia e Hepatologia - Diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro, 1997. p.619-628.

- 52-POYNARD,T.; BEDOSSA,P.; OPOLON,P. et al. - Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet**, **349(22)**: 825-832, 1997.
- 53-SHINDO,M.; ARAI,K. et OKUNO,T.. The clinical value of grading and staging scores for predicting a long-term response and evaluating the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C. **J Hepatol** , **26**: 492-497, 1997.
- 54-MARCELLIN,P.; POUTEAU,M.; MARTINOT,M. et al - Facteurs de réponse au traitement par l'interféron alpha chez les malades atteints d'hépatite chronique C. **Gastroenterol Clin Biol**, **19**: 991-1000, 1995.
- 55-RYFF,J.C.. Usefulness of interferon for treatment of hepatitis C. **J Hepatol** , **22** (Suppl 1), 1995.
- 56-TSUBOTA,A.; KUMADA,H.; CHAYAMA,K. et al. - Relationship between pretreatment viremia level and response to interferon-alfa therapy in chronic hepatitis C differs in viral type 1 and 2 infections. **Digestive Disease and Sciences**, **41(10)**: 1925-1932, 1996.
- 57-MARTINOT-PEIGNOUX,M.;MARCELLIN,P.; POUTEAU,M. et al - Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. **Hepatology**, **22(4)**: 1050-1056, 1995.
- 58-YOSHIOKA,K.; KAKUMU,S.; WAKITA,T. et al - Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon alfa therapy: Relationship to genotypes of hepatitis C virus. **Hepatology**, **16(2)**: 293-299, 1992.
- 59-DIODATI,G.; BONETTI,P.; TAGGER,A. et al - Relationship between serum HCV markers and response to interferon therapy in chronic hepatitis C. **Digestive Disease and Sciences**, **39(11)**: 2497-2502, 1994.

- 60-HADZIVANNIS,S.J.; TSANTOULAS,D.; RAPTOPOULOU,M. et al. - Induction dosing with interferon alpha-2b: An international study. Shering-Plough Research Institute, USA, 1997.
- 61-DIENSTAG,J.L.. The natural history of chronic hepatitis C and what we should do about it. *Gastroenterology*, **112(2)**: 651-655, 1997.
- 62-SEEFF,L.B.. The natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Clinics in liver disease*, 587-603, 1997.
- 63-SHAKIL,O.A.; CANTINELA,C.C.; ALTER,H.J. et al. - Volunteer Blood Donors with antibody to hepatitis C virus: Clinical, Biochemical, virological, and histologic features. *Annals of Internal Medicine*, **123(5)**: 330-337, 1995.
- 64-MARCELLIN,P.; LEVY,S. et ERLINGER, S.. Therapy of Hepatitis C: Patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology*, **26(Suppl. 1)**, 1997.
- 65-SCHIFF,E.R. et TAGLE,M.F.. Treatment of HCV-Approach to difficult cases. *Clinics in liver disease*: 647-663, 1997.
- 66-MARCELLIN,P.; KILANI,A.; CYMES,K. et al. - Virological and histological characteristics in Anti-HCV positive subjects with normal transaminases levels. *Hepatology*, **22(4)**: (Abstract), 1995.
- 67-HEALEY,C.J.; CHAPMAN,R.W.G. et FLEMING,K.A.. Liver histology in hepatitis C infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases. *Gut*, **37**:274-278, 1995.

- 68-CURTISS,J.R. et HERREA,J.L.. - Response to alpha interferon in patients with chronic hepatitis C and normal or near-normal ALT levels. **Hepatology**, 24(4):(Abstract), 1996.
- 69-GHOLSON,C.F.; TAYLOR,B.; CATINIS,G. et al - Chronic hepatitis C virus(HCV) infection and persistently normal aminotransferases: A preliminary report of alfa-interferon resistance. **Hepatology**, 24(4): (Abstract), 1996.
- 70-ROSSINI,A.; RAVAGGI,A.; BIASI,L. et al. - Virological response to interferon treatment of HCV carriers with normal ALT. **Hepatology**, 24(4):(Abstract), 1996.
- 71-SERFATY,L.; CHAZOULLÉRES,O.; PAWLOTSKY,J.M. et al - Interferon alfa therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase activity. **Gastroenterology**, 110: 291-295, 1996.
- 72-SILINI,E.; BONO,F.; CIVIDINI,A. et al - Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. **Hepatology**, 21(2): 285-290, 1995.
- 73-SHINDO,M.; ARAI,K.; SOKAWA,Y. et al - The virological and histological states of anti-hepatitis C virus - Positive subjects with normal liver biochemical values. **Hepatology**, 22(2):418-425, 1995.
- 74-ALBERTI,A.; CHEMELLO,L.; NOVENTA,F. et al - Therapy of Hepatitis C: Re-Treatment with Alpha Interferon. **Hepatology**, 26 (Suppl 1), 1997.
- 75-PICCIOTTO,A.; BRIZZOLARA,R.; CAMPO,N. et al - Two year interferon retreatment may induce a sustained response in relapsing patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, 24(4):(Abstract), 1996.

- 76-PAYEN,J.L.; IZOPET,J.; GALINDO,V. et al. - A comparison of three interferon alfa-2b regimens for retreatment of patients with chronic hepatitis C with prior complete response followed by relapse; a controlled, randomized trial. **Hepatology** , **24(4)**: (Abstract), 1996.
- 77-CLIFFORD,B.D.; SMITH,L.; ALLAN,C. et al -High dose interferon alfa-2bfor retreatment of patients with chronic HCV: A pilot study.**Gastroenterology**, **108(4)**:(Abstract), 1995.
- 78-HORIIKE,N.; KUROSE,K.; OHKURA,I. et al - Retreatment with interferon in chronic hepatitis C. **J Hepatol**, **21**:1155, 1994.
- 79-KEEFFE,B.E.; HOLLINGER,F.B. et The Consensus Interferon Study Group - Therapy of hepatitis C: Consensus Interferon Trials. **Hepatology**, **26** (Suppl 1), 1997.
- 80-ADAMS,G.; CASEY,D.L.; TRIDEVI,M. et al - High dose induction therapy with interferon alfa 2b for chronic hepatitis C patients unresponsive to conventional therapy. **Hepatology**, **24(4)**: (Abstract), 1996.
- 81-CIPRIANI,G.A.; PONASSI,I.; VARAGONA,G. et al - Retreatment of patients with chronic hepatitis C non responder to a first interferon course: Analysis of a large patient cohort. **Hepatology**, **24(4)**:(Abstract), 1996.
- 82-BRUNO,S.; SILINI,E.; CROSIGNANI,A. et al - Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study. **Hepatology**, **25(3)**:754-758, 1997.
- 83-ALTER,H.J.. To C or not to C: These are the questions. **Blood**, **85(7)**:1681-1695, 1995.
- 84-SCHIFF,E.R.. Hepatitis C and Alcohol. **Hepatology**, **26**(Suppl 1), 1997.

- 85-DAVIS,G.L.. Interferon treatment of cirrhotic patients with chronic hepatitis C: A logical intervention. **American Journal of Gastroenterology**, **89(5):658-660**, 1994.
- 86-JOUËT,P.; ROUDOT,T.F.; DHUMEAUX,D. et al. - Comparative efficacy of interferon alfa in cirrhotic and noncirrhotic patients with non-A,non-B, C hepatitis. **Gastroenterology**, **106: 686-690**, 1994.
- 87-REICHARD,O.;SCHVARCZ,R. et WEILAND,O.-Therapy of Hepatitis C:Alpha interferon and ribavirin. **Hepatology**, **26 (Suppl 1)**, 1997.
- 88-SCHALM,W.S.; FATTOVICH,G. et BROUWER,J.T.. Therapy of Hepatitis C: Patients with Cirrhosis. **Hepatology**, **26 (Suppl 1)**, 1997.
- 89-ALTER,M.J.; MARGOLIS,H.S.; KRAWCZNSKI,K. et al - The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. **The New England Journal of Medicine**, **327(27):1899-1905**, 1992.
- 90-FATTOVICH,G.; GIUSTINA,G.; DEGOS,F. et al. - Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. **Gastroenterology**, **112:463-472**, 1997.
- 91-NISHIGUCHI,S.; KUROKI,T.; NAKATANI,S. et al - Randomized trial of effects of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. **Lancet**, **346(21):1051-1055**, 1995.
- 92-BOKER,K.H.W.; DALLEY,G.; BAHR,M.J.. Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. **Hepatology**, **25: 203-210**, 1997.

- 93-GANE,E.J.; PORTMANN,B.C.; NAOUMUV,N.V. et al - Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. **The New England Journal of Medicine**, **334**: 815-820, 1996.
- 94-PESSOA,M.G. et WRIGHT,T.L.-Hepatitis C infection in transplantation. **Clinics in liver disease**: 663-669, 1997.
- 95-REICHARD,O. et ANDERSSON,J.- Ribavirin: A possible alternative for the treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. **Scand J infect Dis**, **22**:509, 1990.
- 96-REICHARD,O.; ANDERSSON,J.; SCHVARCZ,R. et WEILAND,O.- Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. **Lancet**, **337**:1058-1061, 1991.
- 97-BISCEGLIE,A.M.; SHINDO,M.; FONG,T.L. et al. - A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. **Hepatology**, **16(3)**:649-654, 1992.
- 98-DUSHEIKO,G.; MAIN,J.; THOMAS,H. et al - Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. **J Hepatol**, **25**:591-598, 1996.
- 99-BISCEGLIE,A.M.; CONJEEVARAM,H. S.; FRIED,M.W. et al.- Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, **123(12)**:897-903, 1995.
- 100-HOOFNAGLE,J.H.; LAU,D.; BISCEGLIE,A.M. et al. - Long-term efficacy of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, **3**: 247-252, 1996.
- 101-BODENHEIMER,H.; LINDSAY,L.K.; DAVIS,G.L. et al - Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: A multicenter trial. **Hepatology**, **26(2)**: 473-477, 1997.

- 110-BIZOLLON,T.; PALAZZO,U.; DUCERF,C. et al - Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. **Hepatology**, 26(2):500-504, 1997.
- 111-MCHUTCHISON,J.G.. Ribavirin and interferon for recurrent posttransplantation HCV infection: To treat or not to treat? **Hepatology**, 26(2):505-506, 1997.
- 112-BONKOVSKY,H.- Therapy of hepatitis C: Other options. **Hepatology**, 26 (Suppl 1), 1997.
- 113-VAN THIEL,D.H.; FRIEDLANDER,L.; FAGIOULI,S. et al - Response to interferon alpha therapy is influenced by the iron content of the liver. **J Hepatol**, 20: 410-415, 1994.
- 114-HERRERA,J.L.. Effects of phlebotomy in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to a prior course of interferon alpha-2b. **Hepatology**,24(4):(Abstract), 1996.
- 115-GUYADER, D.; BOUCHER, E.; EVEN, C. et al. - Iron reduction therapy is inefficient in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon. **Hepatology**, 24(4):(Abstract), 1996.
- 116-POUTEAU, M.; COURTOIS, F.; MARTINOT, M. et al. - Effects of phlebotomy in patients with chronic hepatitis C non responders to interferon therapy. **Hepatology**, 24(4):(Abstract), 1996.
- 117- HAN, S.H.; TSAI, N.; MORGAN, T.R. et al - A pilot randomized, controlled trial of the effect of iron depletion on long-term response to alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C virus. **Hepatology**, 24(4):(Abstract), 1996.

- 118-CASTERA, L.; IMBERT-BISMUT, F.; FOURRÉ, C. et al - Do serum ferritin and hepatic iron concentration predict response to interferon in patients with chronic hepatitis C? **Hepatology**, 24(4):(Abstract), 1996.
- 119-FARGION, S.; CARAZZONE, A.; MOLTENI, V. et al - Iron and response to interferon alfa in chronic hepatitis C. **Hepatology**, 22(4): (Abstract), 1995.
- 120-SHIFFMAN, M.L.; HOFMANN, C.M.; LUKETIC, V.A. et al - A randomized controlled trial comparing interferon-alpha 2b alone to a combination of interferon plus granulocyte-macrophage colony stimulating factor for treatment of chronic hepatitis C virus. **Hepatology**, 24(4):(Abstract), 1996.
- 121-TSAI, N.C.; GOAD, K.; LAI, S. et HSIN, P.- Granulocyte-monocyte colony stimulation factor treatment of patients with chronic hepatitis C who have failed interferon therapy- A pilot study. **Hepatology**, 24(4): (Abstract), 1996.
- 122-CLIFFORD, B.D.; SMITH, L.; ALLAN, C. et al. - Levamisole and interferon alpha-2b as combination therapy for chronic hepatitis C: Results of a pilot study. **Gastroenterology**, 108: (Abstract), 1995.
- 123-RIZAKOVIC, I.; ZAVAGLIA, C.; BOTELLI, R. et IDEO, G.. A pilot study of thymosin alpha 1 therapy in chronic active hepatitis C. **Hepatology**, 18:(Abstract), 1993.
- 124-RASI, G.; DIVIRGILIO, D.; MUTCHNICK, M.G. et al - Combination thymosin alpha 1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C. **Gut**, 39: 679-683, 1996.
- 125-SHERMAN, K.E.; SJOGREN, M.H.; CREAGER, R.L. et al - Thymosin alpha-1 plus interferon combination therapy for chronic hepatitis C: Results of a randomized controlled trial. **Hepatology**, 24(4): (Abstract), 1996.

- 126-SMITH,J.P.. Treatment of chronic hepatitis C with amantadina-hydrochloride. **Gastroenterology**, **110**:(Abstract), 1996.
- 127-FANG,J.C.; HESPENHEIDE,E.E.; DRISCOLL,C.J. et CALDWELL,S.H.. Amantadine-HCL treatment of chronic hepatitis C. **Hepatology**, **26(4)**: (Abstract), 1997.
- 128-FINDOR,J.A.; DARUICH,J.R.; IGARTUA,E.B. et al - Amantadine HCL alone and associated with recombinant alpha IFN 2a during a short term therapy in chronic HCV infection. **Hepatology**, **26(4)**:(Abstract), 1997.
- 129-BRILLANTI,S.; FOLI,M.; GRAMANTIERI,L. et al - Triple antiviral therapy for chronic hepatitis C in interferon alpha non-responders: A pilot randomized controlled study. **Hepatology**, **26(4)**: (Abstract), 1997.
- 130-KANIA,R.J.; FRIEDLANDER,L.; VAN THIEL,D.H. et MOLLOY,P.J.. Lamivudine plus interferon for the treatment of interferon non-responsive chronic hepatitis C infection. **Hepatology**, **26(4)**: (Abstract), 1997.
- 131-CROSIGNANI,A.; BUDILLON,G.; CIMINO,L. et al - Tauroursodeoxycholic acid for the treatment of HCV-related chronic hepatitis: A multicenter, placebo-controlled study. **Hepatology**, **24(4)**: (Abstract), 1996.
- 132-BORNAND,A.M.; POUPON,R.; QUENEAU,P.E. et al - Interferon alfa and ursodeoxycholic acid combination versus interferon alone in the treatment of chronic hepatitis C: results of a randomized trial. **Hepatology**, **24(4)**: (Abstract), 1996.
- 133-PIGOZZI,M.G.; SORBARA,R.; REGGIANI,A. et al.-Adjuvant tauro-ursodeoxycholic acid therapy for interferon treatment of chronic hepatitis C. **Hepatology**, **24(4)**: (Abstract), 1996.

- 134-ANGELICO,M.; GANDIN,C.; PESCARMONA,E. et al. - Recombinant interferon-alpha and ursodeoxycholic acid versus interferon-alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: A randomized clinical trial with long-term follow-up. **The American Journal of Gastroenterology**, **90(2):263-269**, 1995.
- 135-MAYNARD,M.; CHOUSTERMAN,S.; BAUD,M. et al. - Interferon therapy combined with nonsteroid antiinflammatory drugs does not induce a significant increase of 2'5'oligoadenylate synthetase activity in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, **24(4): (Abstract)**, 1996.
- 136-ZARSKI,J.P.; MAYNARD,M.; CHOUSTERMAN,S. et al - Non steroid anti-inflammatory drugs are not able to increase the response rate in patients with chronic hepatitis C treated by interferon alpha: A randomized controlled trial. **Hepatology** , **26(4): (Abstract)**, 1997.
- 137-LEBOVICS,E.; CASELLAS,A.; DWORDIN,B. et al. - Pentoxifylline enhances response of chronic hepatitis C tp interferon alfa-2b: a double-blind randomized controlled trial. **Hepatology**, **24(4): (Abstract)**, 1996.
- 138-BATEY,R.G.; BENSOUSSAN,A.; FAN,Y.Y. et al - Chinese herbal medicine lowers ALT in hepatitis C. A randomised placebo controlled trial report. **Hepatology**, **24(4): (Abstract)**, 1996.
- 139-RAMRAKHLANI,S. et NEUSCHWANDER-TETRI,B.A.. Vitamin E and alpha interferon in treatment of hepatitis C: A piloty study. **Hepatology**, **26(4): (Abstract)**, 1997.
- 140-LABRECQUE,D.. Liver regeneration: A picture emerges from the puzzle. **The American Journal of Gastroenterology**, **89 (Suppl.8)**, 1994.

- 141-FAUSTO,N. et WEBBER,M.E.- Liver regeneration. **The liver: Biology and pathology**, 56:1059-1084, 1994.
- 142-HE,F.; WU,C.; TU,Q. et al .- Human hepatic stimulator substance: A product of gene expression of human fetal liver tissue. **Hepatology**, 17(2):225-229, 1993.
- 143-ZARNEGAR,R.; DEFRANCES,M.C. et MICHALOPOULOS,G.K.- Hepatocyte Growth Factor. **The liver: Biology and pathobiology**, 55:1047-1057, 1994.
- 144-KANEKO,A.; HAYASHI,N.; TANAKA,Y. et al - Changes in serum human hepatocyte growth factor levels after transcatheter arterial embolization and partial hepatectomy. **The American Journal of Gastroenterology**, 87(8):1014-1017, 1991..
- 145-KOFF,R.S.- Transforming growth factors in human chronic hepatitis and cirrhosis: Correlation with fibrogenesis and hepatic regeneration. **Gastroenterology**, 101(5): 1445-1446, 1991.
- 146-WOLF,H.K. et MICHALOPOULOS,G.K.. Hepatocyte regeneration in acute fulminant and nonfulminant hepatitis: A study of proliferating cell nuclear antigen expression. **Hepatology**, 15(4):707-713, 1992.
- 147-WOLF,H.K.; ZARNEGAR,R. et MICHALOPOULOS G.K.. Localization of hepatocyte growth factor in human and rat tissues: An immunohistochemical study. **Hepatology**, 14(3):488-494, 1991.
- 148-SHIRMACHER,P.; GEERTS,A.; PIETRANGELO,A. et al. - Hepatocyte growth factor-hepatopoietin A is expressed in fat-storing cells from rat liver but not myofibroblast-like cells derived from fat-storing cells. **Hepatology**, 15(1):5-11, 1992.

- 149-SHIOTA,G.; WANG,T.C.; NAKAMURA,T. et al - Hepatocyte growth factor in transgenic mice:Effects in hepatocyte growth, liver regeneration and gene expression. **Hepatology**, **19(4)**:962-97, 1994.
- 150-LEFFERT,H.L.; KOCH,K.S.; MORAN,T. et RUBALCAVA,B.. Hormonal control of rat liver regeneration. **Gastroenterology**, **76**:1470-1482, 1979.
- 151-RUSSELL,L.E.; DEMPSEY,P.J.; SITARIC,S. et al .- Transforming growth factor-alfa concentrations increase in regenerating rat liver: Evidence for a delayed accumulation of mature TGF-alfa. **Endocrinology**, **133(4)**:1731-1738, 1993.
- 152-LABRECQUE,D.R.; STEELE,G.; FOGERTY,S. et al - Purification and physical-chemical characterization of hepatic stimulator substance. **Hepatology**, **7(1)**:100-106, 1987.
- 153-ZHANG,Y.. The research progress of clinical application of hepatocyte growth-promoting factors(phgf). **New generation of drugs for hepatitides**: 1-5, 1995.
- 154-KONG,X.; ZHENG,G.; ZHANG,Y. et al - Treatment of experimental fulminant hepatic failure in rats with hepatocyte growth-promoting factors. **New generation of drugs for hepatitides**:6-10, 1995.
- 155-QING,X.; QING,G.; XIEQIU,Z. et al - Experimental study of phgf for treating acute liver necrosis of duck induced by DHBV. **New generation of drugs for hepatitides**: 16-22, 1995.
- 156-XIANGPING,K.; GUOCL,Z.; ZHANG,Y. et al - The effect of phgf on the activity of TNF. **New generations of drugs for hepatitides**: 28-32, 1995.

- 157-YANG,F.; CEHN,G.; ZHANG,Y. et al. - Detection of plasma endotoxin level in acute hepatic failure rats and its relationship with hepatocyte growth-promoting factors. **New generation of drugs for hepatitides: 23-27, 1995.**
- 158-LARREA,E.; GARCIA,N.; QJAN,C. et al - Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. **Hepatology, 23:210-217, 1996.**
- 159-ZHANG,Y.; XIANGPING,K.; GUOCI,Z. et al - Evaluation of phgf for treating 1687 cases of fulminant hepatitides. **New generation of drugs for hepatitides, 55-69, 1995.**
- 160-ZHANG,Y.; XIANGPING,K.; GUACI,Z. et al - The evaluation of phgf for treating 1668 cases of chronic viral hepatitides. **New generation of drugs for hepatitides: 60-64, 1995.**
- 161-ZHANG,Y.; XIANGNAN,Q.; ZHOUYAO,Y. et al - The effect of phgf on the pathological changes of chronic active hepatitides. **New generation of drugs for hepatitides: 65-68, 1995.**
- 162-TREPÓ,C. et BAILLY,F.. L'interféron demain dans l'hépatite C. **Hepato-gastro, 3(1):11-14, 1996.**
- 163-DI BISCEGLIE,A.M.. Hepatitis C. **Lancet , 351:351-355, 1998.**
- 164-FERRAZ,M.L.G.. Tratamento das hepatites virais crônicas. **Diagnóstico&Tratamento, 3(3):24-27, 1997.**
- 165-WEIZSACKER,F.V.; WIELAND,S.; KOCK,J. et al. - Gene therapy for chronic viral hepatitis: Ribozymes, Antisense Oligonucleotides, and Dominant Negative Mutants. **Hepatology, 26(2):251-255, 1997.**

- 166-NELSON,R.D. et LAU,J.Y.N. - Pathogenesis of Hepatocellular Damage in Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Clinics in Liver Disease, 1(3): 515-528, 1997.**
- 167-PAWLOTSKY,J.M.; ROUDOT-THORAVALE,F.; BASTIE,A. et al - Factors affecting treatment responses to interferon-alfa in chronic hepatitis C. **The Journal of infectious diseases, 174: 1-7, 1996.**
- 168-HAKOZAKI,Y.; SHIRAHAMA,T.; KATOU,M. et al. - Long-term prognosis of chronic hepatitis C after treatment with interferon alpha-2b and characterization of incomplete responders. **The American Journal of Gastroenterology, 91(10): 2144-2149, 1996.**
- 169-BELL,H.; HELLMUM,K.; HARTHUG,S. et al. - Genotype, viral load and age as independent predictors of treatment outcome of interferon-alfa2a treatment in patients with chronic hepatitis C. **Scand J Infec Dis, 29(17): 17-22, 1997.**
- 170-MAGRIN,S.; CRAXI,A.; FABIANO,C. et al. - HCV viraemia is more important than genotype as a predictor of response to interferon in Sicily. **J Hepatol, 25: 583-590, 1996.**
- 171-FERNÁNDEZ,G.; CASTELLANO,M.J.; DOMINGO,A. et al - Influence of viral genotype and level of viraemia on the severity of liver injury and the response to interferon therapy in Spanish patients with chronic C infection. **Scand J Gastroenterol, 32: 70-76, 1997.**
- 172-BOOTH,J.C.L.; FOSTER,G.R.; KUMAR,U. et al. - Chronic hepatitis C virus infections: predictive value of genotype and level of viraemia on disease progression and response to interferon alfa. **Gut, 36: 427-432, 1995,**

- 173-MAERTENS,G.; STUYVER,L. - Genotypes and genetic variation of hepatitis C virus. In: Harrison & Zuckerman. *The Molecular Medicine of Viral Hepatitis* John Wiley & Sons Ltda 1997; cap. 13: p.185-233.
- 174-FEUCHT,H.H.; SCHROTER,M.; ZOLLNER,B. et al. - The influence of age on the prevalence of hepatitis C virus subtypes 1a and 1b. *The Journal of Infectious Diseases*, **175**: 685-688, 1997.
- 175-TALIANI,G.; BADOLATO,M.C. et PASQUAZZI,C..Hepatitis C virus genotype, hepatitis C virus RNA titers, and response to interferon. *Annals of Internal Medicine*, **27(1)**: 89, 1997.
- 176-SMITH,D.B.; DAVIDSON,F.; YAP,P.L. et al - Levels of hepatitis C virus in blood donors infected with different viral genotypes. *The Journal of Infectious Diseases*, **173**: 727-730, 1996.
- 177-REZENDE,G.F.M.. Estudo do genótipo do vírus da hepatite C no Rio de Janeiro: Correlação com aspectos clínicos e epidemiológicos. Tese 1997; Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- 178-FRIED,M.W.. - Clinical Application of Hepatitis C Virus Genotyping and Quantitation. *Clinics in Liver Disease*, **1(3)**: 631-646, 1997.
- 179-DAVIS,G.R. et LAU,J.Y.N.. Factors Predictive of a Beneficial Response to Therapy of Hepatitis C. *Hepatology*, **26** (Suppl 1), 1997.
- 180-YUKI,N.; HAYASHI,N.; KASAHARA,A. et al - Pretreatment viral load and response to prolonged interferon-alfa course for chronic hepatitis C. *J Hepatol*, **22**: 457-463, 1995.

181-JULIANO,R.; PIZZIGALLO,A.M.; ALECCI,A. et al - Quantitation of HCV viremia by Branched DNA Signal Amplification in patients treated with alfa-interferon. A Longitudinal Study. **Infection**, 24(4): 292-296, 1996.

182-KARINO,Y.; TOYOTA,J.; SUGAWARA,M. et al - Early loss of serum hepatitis C virus RNA can predict a sustained response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. **The American Journal of Gastroenterology**, 92(1): 61-65, 1997.

ANEXO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA

Termo Explicativo

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo experimental sobre um novo medicamento para o tratamento da *Hepatite C*, cujo objetivo é ampliar os conhecimentos sobre esta doença e avaliar a resposta do organismo humano a este novo medicamento.

O medicamento ao qual você será exposto(a) se trata de um fator de regeneração da célula do fígado que foi extraído do fígado de porco e purificado pelos chineses. Este fator, que denominamos *pHGF*, que é a abreviatura em inglês para *fator de crescimento do hepatócito suíno*, é uma substância natural do fígado de porco que estimula a célula do fígado a se regenerar após uma lesão ou agressão ao mesmo.

Alguns trabalhos-piloto já foram feitos na China em humanos, com bons resultados, tanto no que se refere aos efeitos benéficos quanto aos efeitos colaterais desta substância. Fomos convidados, assim como alguns outros centros médicos no mundo, a participar deste projeto de utilização da substância em humanos em escala maior, e publicar trabalho conjunto para a comunidade científica ao final do projeto.

A medicação será administrada diariamente, exceto aos finais-de-semana, por via endovenosa, por um período de três (3) meses. Não foram descritos até agora efeitos colaterais notáveis, mas mensalmente realizaremos exames para colheita de amostra de sangue para avaliação da função hepática, além de uma biópsia hepática no início e após um(1) mês do término do tratamento.

Caso você não queira participar do projeto, será atendido(a) da mesma forma e com a mesma atenção pelo ambulatório de hepatologia deste Serviço. Caso comprovemos a eficácia do *pHGF*, os pacientes do grupo-controle terão acesso ao medicamento, se assim o quiserem, após o término do estudo e publicação dos resultados. Os pacientes que participaram do estudo terão pleno acesso às informações que dispusermos sobre o medicamento, e podem a todo momento nos indagar sobre qualquer dúvida que tiverem e que porventura não tenha sido esclarecida por escrito.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA****TERMO DE CONSENTIMENTO**

Eu,-----, estou ciente e compreendi perfeitamente as explicações que me foram dadas sobre o projeto do PHGF, as quais foram entregues por escrito e explicadas oralmente pelos médicos responsáveis pelo mesmo. As explicações foram claras, e linguagem fácil e acessível, e compreendi a natureza do projeto, assim como os riscos inerentes à administração de uma substância nova e ainda pouco conhecida.

De livre e espontânea vontade participo deste projeto, e me submeto aos procedimentos necessários já expostos no documento explicativo que me foi entregue por escrito, tendo direitos inerentes ao mesmo, também já expostos por escrito.

Rio de Janeiro,

Tabela 6
Descritiva das variáveis para o total da amostra (n = 36).

N	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	Variável
36	56.44	8.84	59.00	35.00	69.00	IDADE
36	43.00	2.82	43.00	36.00	48.80	Ht %
36	14.15	1.18	14.25	11.40	17.10	Hb g/dl
36	90.43	3.92	90.80	83.60	98.90	VGM
36	6733	1890	6450	3800	11000	LEUCO mm3
36	53.90	8.55	52.05	35.00	72.20	GRANUL %
36	34.46	7.54	33.10	22.70	54.00	LINFO %
36	178083	64285.7	173000	69000	295000	PLAQUE mm3
36	80.7694	10.9412	80.0000	51.5000	100.0	TAP %
20	16.50	9.76	14.00	6.00	40.00	TEMPO EVOL (anos)
36	149.7	60.3826	140.0	47.0000	305.0	FERRO ug/dl
36	190.4	212.6	106.5	26.0000	961.0	FERRITINA
36	347.7	129.2	364.0	58.0000	655.0	CTLF
36	214.1	53.9944	232.5	114.0	311.0	ALFA 1
36	98.05	12.26	98.50	70.00	130.0	GLICEMIA
36	25.16	5.19	24.00	20.00	46.00	UREIA
36	0.85	0.21	0.85	0.40	1.20	CREATININA
36	146.5	92.76	110.0	52.00	393.0	ALT 1
36	130.2	76.12	108.5	55.00	411.0	ALT 2
36	124.6	55.54	110.0	59.00	290.0	ALT 3
36	66.27	38.97	56.50	10.00	173.0	GAMA-gt u/l
36	120.3	80.16	93.50	40.00	403.0	F.A. u/l
36	3.90	0.58	4.00	2.70	5.00	ALBUMINA g/dl
36	3.21	1.04	3.25	1.20	5.30	GLOBULINA
36	0.90	0.28	0.90	0.30	1.40	B.T.
36	0.50	0.47	0.40	0.10	3.00	B.D.
36	133.3	66.10	107.0	60.00	352.0	ALT media ANTES
36	131.3	67.85	116.0	32.00	335.0	ALT 1o mes
36	124.3	77.76	96.50	37.00	349.0	ALT 2o mes
36	109.0	47.60	103.0	39.00	200.0	ALT 3o mes
36	112.0	51.04	108.0	39.00	250.0	ALT 4o mes
36	120.7	56.26	112.5	36.00	268.0	ALT media APOS
36	42.74	3.41	43.05	34.90	49.00	Ht % 1o mes
36	42.98	3.82	43.70	32.70	49.40	Ht % 2o mes
36	43.01	4.00	42.80	36.30	54.00	Ht % 3o mês
36	14.31	1.20	14.40	11.80	16.50	Hb g/dl 1o mes
36	14.40	1.41	14.65	11.10	17.20	Hb g/dl 2o mes
36	14.60	1.52	14.55	11.70	18.60	Hb g/dl 3o mês
36	88.67	5.81	89.95	69.50	97.90	VGM 1o mes
36	88.89	6.11	89.80	69.00	101.0	VGM 2o mes
36	89.21	6.01	89.50	68.40	100.0	VGM 3o mês
36	6679.4	1863.0	6300.0	4450.0	13100.0	LEUCO mm3 1o mes
36	6397.8	1694.8	6000.0	3650.0	10100.0	LEUCO mm3 2o mes
36	6297.2	1887.0	5800.0	3500.0	10000.0	LEUCO mm3 3o mês

(continuação)						
N	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	Variável
36	51.58	10.81	51.50	31.00	72.00	SEG % 1o mes
36	51.22	11.36	51.55	29.00	74.00	SEG % 2o mes
36	50.28	8.95	49.60	31.70	70.50	SEG % 3o mês
36	38.27	10.22	36.95	20.90	57.90	LINF % 1o mes
36	36.99	9.29	37.60	17.20	57.00	LINF % 2o mes
36	38.03	8.06	37.85	19.40	53.90	LINF % 3o mês
36	170528	67308.5	153500	74000.0	334000	PLAQ mm3 1o mes
36	168667	60872.7	168000	59000.0	280000	PLAQ mm3 2o mes
36	168111	54222.7	170000	79000.0	286000	PLAQ mm3 3o mês
36	0.95	0.37	0.90	0.30	1.90	B.T. 1o mes
36	1.03	0.46	1.05	0.40	2.80	B.T. 2o mes
36	0.93	0.55	0.80	0.30	3.30	B.T. 3o mês
36	0.46	0.22	0.45	0.10	1.00	B.D. 1o mes
36	0.45	0.25	0.40	0.10	1.00	B.D. 2o mes
36	0.48	0.27	0.30	0.10	1.20	B.D. 3o mês
36	81.51	10.74	81.50	52.00	100.0	TAP 1o mes
36	83.24	8.84	84.50	64.00	98.00	TAP 2o mes
36	83.54	9.18	84.50	64.00	98.00	TAP 3o mês
36	83.78	57.20	75.00	10.00	330.0	GAMA-gt 1o mes
36	80.42	56.67	71.00	9.00	320.0	GAMA-gt 2o me
36	78.97	53.68	72.00	11.00	300.0	GAMA-gt 3o mês
36	932830	1343612	434373	31821.0	6690745	C.VIRAL- ANTES
36	469970	354296	387911	18767.0	1171003	C.VIRAL- 3o mes

Tabela 7.

Descritiva das variáveis para o grupo tratado(n=18)

N	Média	D. P.	Mediana	Minimo	Máximo	Variável
18	58.05	8.38	59.50	38.00	69.00	IDADE
18	41.77	3.19	41.80	36.00	48.80	Ht %
18	13.71	1.30	13.50	11.40	17.10	Hb g/dl
18	89.00	3.44	89.75	84.00	94.60	VGM μ^3
18	6183.3	1547.4	6000.0	3800.0	8900.0	LEUCO/mm ³
18	53.35	9.37	51.50	35.00	70.90	GRANUL %
18	35.48	7.17	33.70	24.30	48.20	LINFO %
18	173389	66456.7	169500	69000.0	277000	PLAQUE mm3
18	78.85	12.36	77.95	51.50	100.0	TAP %
11	19.09	11.22	17.00	6.00	40.00	TEMPO EVOL(anos)
18	147.1	52.5374	141.5	47.0000	300.0	FERRO μ g/dl
18	189.1	231.7	89.0	26.00	961.0	FERRITINA μ g/l
18	376.7	125.1	380.5	150.0	655.0	CTLF μ g/dl
18	207.6	62.9026	225.0	114.0	311.0	ALFA 1 mg/dl
18	100.6	13.7119	100.0	70.0000	130.0	GLICEMIA mg/dl
18	25.22	6.22	24.00	20.00	46.00	UREIA
18	0.86	0.20	0.85	0.40	1.20	CREATININA
18	136.9	89.12	110.0	69.00	393.0	ALT 1 U.I/l.
18	125.4	80.07	101.5	55.00	411.0	ALT 2
18	122.4	43.87	117.5	60.00	253.0	ALT 3
18	58.33	29.96	54.50	10.00	116.0	GAMA-gt u/l
18	118.8	91.05	101.5	40.00	403.0	FOSFAT.ALC u/l
18	3.85	0.63	3.95	2.70	4.70	ALBUMINA g/dl
18	2.76	1.15	2.90	1.20	5.30	GLOBULINA
18	0.84	0.29	0.80	0.30	1.40	B.T.
18	0.50	0.64	0.30	0.10	3.00	B.D.
18	127.4	66.94	104.5	70.00	352.0	ALT media ANTES
18	110.4	49.62	103.0	32.00	200.0	ALT 1o mes
18	89.88	35.15	93.00	37.00	164.0	ALT 2o mes
18	91.61	32.62	99.00	39.00	150.0	ALT 3o mes
18	93.94	31.98	97.50	39.00	157.0	ALT 4o mes
18	97.38	36.65	96.50	36.00	171.0	ALT media APOS
18	41.00	3.56	41.00	34.90	48.20	Ht % 1o mes
18	41.67	3.98	43.35	32.70	47.90	Ht % 2o mes
18	42.28	4.70	41.15	36.30	54.00	Ht % 3o mês
18	13.68	1.23	13.60	11.80	16.40	Hb g/dl 1o mes
18	13.98	1.64	14.35	11.10	17.20	Hb g/dl 2o mes
18	14.62	1.75	14.50	11.70	18.60	Hb g/dl 3o mês
18	86.06	6.44	86.55	69.50	95.00	VGM 1o mes
18	86.21	6.48	86.60	69.00	95.40	VGM 2o mes
18	87.17	6.58	87.25	68.40	95.90	VGM 3o mês
18	6367.2	1476.2	5900.0	4500.0	9200.0	LEUCO mm3 1o mes
18	5678.9	1356.1	5200.0	3650.0	7800.0	LEUCO mm3 2o mes
18	5522.2	1627.2	4850.0	3500.0	8600.0	LEUCO mm3 3o mes

(continuação)

N	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	Variável
18	50.16	10.79	51.00	34.30	68.60	SEG % 1o mes
18	50.63	9.65	51.10	33.80	68.80	SEG % 2o mes
18	47.33	7.87	46.60	31.70	63.10	SEG % 3o mês
18	40.91	10.542	38.35	24.70	57.90	LINF % 1o mes
18	38.83	8.09	39.10	21.30	52.40	LINF % 2o mes
18	39.65	8.51	40.70	23.60	53.90	LINF % 3o mês
18	169667	71151.0	151500	74000.0	291000	PLAQ mm ³ 1o mes
18	176333	59983.3	198500	59000.0	266000	PLAQ mm ³ 2o mes
18	166167	47498.9	170000	83000.0	248000	PLAQ mm ³ 3o mês
18	0.91	0.35	0.80	0.30	1.40	B.T. 1o mes
18	0.96	0.56	1.00	0.40	2.80	B.T. 2o mes
18	0.87	0.70	0.65	0.30	3.30	B.T. 3o mês
18	0.41	0.19	0.40	0.10	0.80	B.D. 1o mes
18	0.39	0.24	0.30	0.20	1.10	B.D. 2o mes
18	0.35	0.23	0.25	0.10	0.90	B.D. 3o mês
18	79.92	12.56	80.00	52.00	100.0	TAP 1o mes
18	82.50	9.76	81.50	64.00	98.00	TAP 2o mes
18	83.78	10.35	82.00	65.00	98.80	TAP 3o mês
18	88.38	69.62	71.50	27.00	330.0	GAMA-gt 1o mes
18	86.22	67.17	72.00	25.00	320.0	GAMA-gt 2o mes
18	84.33	62.41	72.50	27.00	300.0	GAMA-gt 3o mês
18	1264584	1660874	616492	40357.0	6690745	C.VIRAL- ANTES
18	574257	355410	474109	136763	1171003	C.VIRAL- 3o mês
18	-690327	1622025	-94714	-6207903	339950	VAR. ABS C.VIRAL
18	-33,563	203,650	-17,229	-92,783	795,483	VAR. REL C.VIRAL

Tabela 8

Descritiva das variáveis para o grupo controle (n = 18).

N	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	Variável
18	54.83	9.24	56.00	35.00	69.00	IDADE
18	44.22	1.74	44.00	41.80	47.20	Ht %
18	14.58	0.89	14.80	12.30	16.00	Hb g/dl
18	91.85	3.93	91.90	83.60	98.90	VGM
18	7283.9	2078.3	7300.0	4500.0	11000.0	LEUCO mm ³
18	54.46	7.89	53.55	41.10	72.20	GRANUL %
18	33.45	7.97	33.10	22.70	54.00	LINFO %
18	182778	63602.2	173000	110000	295000	PLAQUE mm ³
18	82.68	9.25	85.60	62.60	95.30	TAP %
9	13.33	6.96	11.00	6.00	25.00	TEMPO EVOL(anos)
18	152.3	68.78	140.0	54.00	305.0	FERRO µg/dl
18	191.7	198.4	141.0	26.0000	850.0	FERRITINA µg/l
18	318.7	130.2	306.0	58.00	533.0	CTLF µg/dl
18	220.6	44.21	235.5	144.0	286.0	ALFA 1 mg/dl
18	95.50	10.37	97.50	79.00	120.0	GLICEMIA mg/dl
18	25.11	4.10	24.50	20.00	32.00	UREIA
18	0.85	0.23	0.85	0.50	1.20	CREATININA
18	156.1	97.86	111.5	52.00	380.0	ALT 1
18	135.0	73.95	115.0	55.00	316.0	ALT 2
18	126.7	66.45	95.50	59.00	290.0	ALT 3
18	74.22	45.78	62.50	10.00	173.0	GAMA-gt u/l
18	121.7	70.24	89.50	49.00	274.0	FOSFAT.ALC u/l
18	3.95	0.54	4.00	2.80	5.00	ALBUMINA g/dl
18	3.67	0.67	3.80	2.60	4.80	GLOBULINA
18	0.96	0.26	1.05	0.50	1.40	B.T.
18	0.50	0.22	0.50	0.20	1.0	B.D.
18	139.2	68.46	111.0	60.00	255.0	ALT media ANTES
18	152.1	78.08	120.0	72.00	335.0	ALT 1o mes
18	158.6	93.34	123.0	58.00	349.0	ALT 2o mes
18	126.3	54.43	138.5	51.00	200.0	ALT 3o mes
18	130.1	60.41	133.5	49.00	250.0	ALT 4o mes
18	144.0	63.42	135.5	73.00	268.0	ALT media APOS
18	44.38	2.37	44.00	39.70	49.00	Ht % 1o mes
18	44.30	3.25	44.50	38.00	49.40	Ht % 2o mes
18	43.74	3.12	43.80	36.30	50.60	Ht % 3o mês
18	14.94	0.80	14.70	13.80	16.50	Hb g/dl 1o mes
18	14.82	1.01	15.00	12.80	16.40	Hb g/dl 2o mes
18	14.58	1.29	14.65	11.70	17.10	Hb g/dl 3o mês
18	91.16	4.27	92.10	82.50	97.90	VGM 1o mes
18	91.57	4.45	91.35	82.90	101.0	VGM 2o mes
18	91.26	4.71	91.40	82.40	100.0	VGM 3o mês
18	6991.7	2181.8	6500.0	4450.0	13100.0	LEUCO mm ³ 1o mes
18	7116.7	1726.4	6600.0	3800.0	10100.0	LEUCO mm ³ 2o mes
18	7072.2	1847.0	6600.0	4300.0	10000.0	LEUCO mm ³ 3o mês

(continuação)

N	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	Variável
18	53.00	10.95	54.70	31.00	72.00	SEG % 1o mes
18	51.81	13.11	52.35	29.00	74.00	SEG % 2o mes
18	53.23	9.19	53.50	36.50	70.50	SEG % 3o mês
18	35.63	9.45	35.65	20.90	56.00	LINF % 1o mes
18	35.15	10.25	34.00	17.20	57.00	LINF % 2o mes
18	36.42	7.46	35.30	19.40	49.00	LINF % 3o mês
18	171389	65294.0	158000	90000.0	334000	PLAQ mm3 1o mes
18	161000	62501.8	157000	69000.0	280000	PLAQ mm3 2o mes
18	170056	61554.8	172500	79000.0	286000	PLAQ mm3 3o mês
18	1.00	0.39	1.05	0.50	1.90	B.T. 1o mes
18	1.11	0.34	1.10	0.40	1.70	B.T. 2o mes
18	1.00	0.34	0.90	0.50	1.60	B.T. 3o mês
18	0.52	0.25	0.50	0.20	1.00	B.D. 1o mes
18	0.50	0.26	0.50	0.10	1.00	B.D. 2o mes
18	0.52	0.29	0.40	0.20	1.20	B.D. 3o mês
18	83.09	8.63	85.60	69.00	97.00	TAP 1o mes
18	83.98	8.04	85.50	69.00	96.00	TAP 2o mes
18	83.35	8.13	85.20	64.00	94.00	TAP 3o mês
18	77.66	42.77	87.00	10.00	173.0	GAMA-gt 1o mes
18	74.72	45.05	68.00	9.00	169.0	GAMA-gt 2o mes
18	73.61	44.44	67.50	11.00	171.0	GAMA-gt 3o mês
18	601076	851592	302606	31821.0	3285764	C.VIRAL- ANTES
18	365683	330284	283023	18767.0	1067654	C.VIRAL- 3o mes
18	-235393	773474	-34059	-3020078	349838	VAR. ABS C.VIRAL
18	-4,0041	82,2549	-8,5458	-91,914	178,394	VAR. REL C.VIRAL

Tabela 9
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 1	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	48.2	46.3	54
Hemoglobina(g/dl)	16.4	16.1	18.6
VGM	82.2	81.7	85.1
Leucócitos/mm³	5.800	5.200	4.900
Segmentados(%)	34.3	49.7	58.5
Linfócitos(%)	56.9	40.9	23.6
Plaquetas/mm³	193.000	192.000	175.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.4	1.0	0.8
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.2	0.5	0.3
TAP	98	97	98.8
Gama-gt(u/l)	27	25	27
AST	77	72	92
ALT	100	94	117

B. Grupo controle

Caso 1	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	44.2	42.6	41.4
Hemoglobina(g/dl)	15.1	14.5	13.8
VGM	92.2	94.5	88.4
Leucócitos/mm³	6.100	8.300	8.600
Segmentados(%)	41.7	42.0	57.9
Linfócitos(%)	38.4	36.6	34.8
Plaquetas/mm³	154.000	170.000	197.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.7	0.8	1.0
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.3	0.4	0.6
TAP	80	87	85.4
Gama-gt(u/l)	56	54	53
AST	64	62	49
ALT	80	74	68

Tabela 10
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 2	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	44.4	40.5	40.5
Hemoglobina(g/dl)	14.7	13.6	14.1
VGM	81.0	79.9	81.7
Leucócitos/mm ³	6.500	5.000	4.100
Segmentados(%)	50.4	50.2	46.0
Linfócitos(%)	43.6	43.3	40.7
Plaquetas/mm ³	214.000	212.000	186.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.8	0.5	0.8
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.4	0.2	0.2
TAP	82	87	82
Gama-gt(u/l)	57	54	54
AST	72	73	62
ALT	200	164	150

B. Grupo controle

Caso 2	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	46.7	46.5	45.4
Hemoglobina(g/dl)	16.0	16.1	15.2
VGM	93.7	94.0	97.8
Leucócitos/mm ³	6.700	7.300	8.100
Segmentados(%)	50.6	52	63
Linfócitos(%)	39.6	35.6	32
Plaquetas/mm ³	101.000	118.000	127.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.7	1.4	1.5
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.7	0.5	0.8
TAP	75.6	78	77
Gama-gt(u/l)	140	110	130
AST	110	100	100
ALT	120	200	200

Tabela 11
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 3	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	43.4	47.9	48.7
Hemoglobina(g/dl)	15.0	17.2	17.0
VGM	85	89.7	87.9
Leucócitos/mm³	8.100	7.050	6.600
Segmentados(%)	65	68.8	58.9
Linfócitos(%)	29.4	21.3	28.2
Plaquetas/mm³	108.000	100.000	116.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.4	1.1	1.1
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.8	0.5	0.5
TAP	95	93	97
Gama-gt(u/l)	330	320	300
AST	79	74	73
ALT	168	130	120

B. Grupo controle

Caso 3	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	47.2	45.2	50.6
Hemoglobina(g/dl)	16.5	15.9	17.1
VGM	90.7	89.5	90.3
Leucócitos/mm³	7.100	7.900	7.200
Segmentados(%)	48.5	49.7	46.2
Linfócitos(%)	38.4	32.7	38.7
Plaquetas/mm³	194.000	179.000	176.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.1	1.0	0.7
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.6	0.3	0.3
TAP	97	96	94
Gama-gt(u/l)	84	73	74
AST	84	50	55
ALT	170	82	147

Tabela 12
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 4	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	39.9	44.6	40.6
Hemoglobina(g/dl)	12.8	12.6	15.4
VGM	80.8	80.8	90.3
Leucócitos/mm³	6.000	6.000	5.400
Segmentados(%)	38	59.8	63.1
Linfócitos(%)	54	31	27.5
Plaquetas/mm³	234.000	205.000	167.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.8	0.4	0.4
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.3	0.2	0.2
TAP	90	89	80
Gama-gt(u/l)	116	90	75
AST	60	29	36
ALT	100	41	39

B. Grupo controle

Caso 4	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	43.4	43.1	43.6
Hemoglobina(g/dl)	14.4	14.5	14.7
VGM	97.9	97.1	96.9
Leucócitos/mm³	4.450	8.600	10.000
Segmentados(%)	56.8	52.7	50.2
Linfócitos(%)	36.6	41.3	41.8
Plaquetas/mm³	140.000	148.000	170.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.1	1.6	1.6
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.7	0.8	0.7
TAP	69	69	64
Gama-gt(u/l)	41	42	42
AST	305	230	209
ALT	280	217	195

Tabela 13
Características laboratoriais grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 5	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	47	43.1	40.7
Hemoglobina(g/dl)	14.9	14.8	13.9
VGM	95	95.4	95.7
Leucócitos/mm³	5.500	5.200	4.300
Segmentados(%)	42.7	53	50.6
Linfócitos(%)	48.2	41	42.6
Plaquetas/mm³	74.000	59.000	103.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.8	2.8	3.3
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.5	1.1	0.7
TAP	63.4	64	65
Gama-gt(u/l)	82	65	61
AST	240	100	159
ALT	130	74	103

B. Grupo controle

Caso 5	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	49	48	45.5
Hemoglobina(g/dl)	16.4	15.3	16.2
VGM	92.6	91	93
Leucócitos/mm³	11.300	10.000	9.900
Segmentados(%)	57.3	53	52
Linfócitos(%)	34.7	34	39
Plaquetas/mm³	117.000	120.000	135.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.1	1.0	0.9
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.7	0.5	0.4
TAP	87.6	90	89
Gama-gt(u/l)	100	110	111
AST	196	340	90
ALT	265	349	150

Tabela 14
Características laboratoriais grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 6	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	42.8	40.5	40.5
Hemoglobina(g/dl)	14.7	13.6	14.1
VGM	90.9	79.9	81.7
Leucócitos/mm³	4.710	5.000	4.100
Segmentados(%)	56.4	50.2	46.0
Linfócitos(%)	37.3	43.3	40.7
Plaquetas/mm³	91.000	212.000	186.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.4	0.5	0.8
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.8	0.2	0.2
TAP	81.4	82	82
Gama-gt(u/l)	50	51	48
AST	100	110	104
ALT	180	92	120

B. Grupo controle

Caso 6	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	47.4	44.7	45.5
Hemoglobina(g/dl)	15.7	15.4	15.7
VGM	90	91.4	91.6
Leucócitos/mm³	6.000	5.800	4.800
Segmentados(%)	43	31.8	40.9
Linfócitos(%)	50	52	42.7
Plaquetas/mm³	168.000	69.000	80.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.9	1.7	1.6
Bilirrubina direta(mg/dl)	1.0	1.0	1.1
TAP	69.9	72	71
Gama-gt(u/l)	102	150	120
AST	210	220	120
ALT	220	230	180

Tabela 15
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 7	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	40.0	44.0	45.9
Hemoglobina(g/dl)	13.6	15.0	16.0
VGM	79.8	87.3	82.1
Leucócitos/mm³	5.100	3.650	3.500
Segmentados(%)	65.1	38.7	39.0
Linfócitos(%)	29.4	43.3	42.2
Plaquetas/mm³	88.000	212.000	83.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.3	0.5	1.3
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.5	0.2	0.9
TAP	79.8	80	78
Gama-gt(u/l)	71	69	90
AST	70	72	83
ALT	58	94	75

B. Grupo controle

Caso 7	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	44.9	48.2	46.7
Hemoglobina(g/dl)	14.4	15.4	15.4
VGM	98.4	97.3	96.6
Leucócitos/mm³	6.300	5.900	6.200
Segmentados(%)	44	42	54
Linfócitos(%)	44	44	38
Plaquetas/mm³	234.000	200.000	211.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.7	1.4	0.8
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.3	0.5	0.5
TAP	93	95	93
Gama-gt(u/l)	173	169	171
AST	58	228	106
ALT	106	320	196

Tabela 16
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 8	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	41.2	41.4	42.8
Hemoglobina(g/dl)	14.0	14.3	15.2
VGM	87.8	84.0	87.8
Leucócitos/mm³	7.900	7.700	7.200
Segmentados(%)	52	60.9	51.2
Linfócitos(%)	34	34.4	37.7
Plaquetas/mm³	291.000	266.000	248.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.0	1.0	0.5
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.4	0.3	0.2
TAP	100	98	98
Gama-gt(u/l)	150	140	150
AST	70	71	58
ALT	140	126	106

B. Grupo controle

Caso 8	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	42.7	45.6	43.1
Hemoglobina(g/dl)	14.5	15.6	13.3
VGM	93.9	95.2	94
Leucócitos/mm³	13.100	10.100	9.800
Segmentados(%)	72	66	64
Linfócitos(%)	23	25	32
Plaquetas/mm³	334.000	252.000	235.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.4	1.3	1.2
Bilirrubina direta(mg/dl)	1.0	0.9	0.8
TAP	85.2	86	87
Gama-gt(u/l)	64	63	61
AST	71	200	53
ALT	98	185	56

Tabela 17
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 9	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	42.0	36.6	36.3
Hemoglobina(g/dl)	13.3	11.9	12.1
VGM	89.9	87.1	84.6
Leucócitos/mm³	9.200	7.800	8.800
Segmentados(%)	35.3	36.3	31.7
Linfócitos(%)	48.2	48.0	53.9
Plaquetas/mm³	272.000	258.000	246.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.7	1.1	0.6
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.5	0.4	0.3
TAP	67.5	67	67.1
Gama-gt(u/l)	29	30	28
AST	135	113	96
ALT	126	108	102

B. Grupo controle

Caso 9	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	43.6	42	44.3
Hemoglobina(g/dl)	14.9	14.1	14.6
VGM	89.5	92	93.4
Leucócitos/mm³	5.300	3.800	4.300
Segmentados(%)	41	51	53
Linfócitos(%)	34.3	34	35
Plaquetas/mm³	190.000	75.000	79.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.1	1.6	1.5
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.6	1.0	1.2
TAP	81.6	82	81
Gama-gt(u/l)	90	50	53
AST	172	62	78
ALT	112	58	51

Tabela 18
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 10	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	40.8	44.0	38.5
Hemoglobina(g/dl)	13.6	14.9	13.4
VGM	82.3	86.1	85.8
Leucócitos/mm³	7.500	5.110	6.900
Segmentados(%)	55.5	51.1	42.2
Linfócitos(%)	39.4	39.1	47.3
Plaquetas/mm³	153.000	146.000	129.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.8	1.1	0.4
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.4	0.3	0.2
TAP	93	90	93
Gama-gt(u/l)	37	38	31
AST	103	100	84
ALT	134	126	103

B. Grupo controle

Caso 10	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	39.7	39.1	36.3
Hemoglobina(g/dl)	13.8	12.8	11.7
VGM	97.3	101	100
Leucócitos/mm³	7.600	6.700	5.500
Segmentados(%)	31	29	36
Linfócitos(%)	56	57	49
Plaquetas/mm³	220.000	252.000	281.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.6	0.7	0.6
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.4	0.3	0.3
TAP	75.3	78	79
Gama-gt(u/l)	69	58	44
AST	205	205	144
ALT	335	275	194

Tabela 19
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 11	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	37.5	37.0	37.1
Hemoglobina(g/dl)	11.8	11.5	11.7
VGM	69.5	69.0	68.4
Leucócitos/mm³	4.500	3.800	3.800
Segmentados(%)	35.6	33.8	40.5
Linfócitos(%)	57.9	38.6	51.6
Plaquetas/mm³	138.000	131.000	170.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.5	0.5	0.5
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.3	0.2	0.2
TAP	71.6	72	73.2
Gama-gt(u/l)	44	43	46
AST	100	58	62
ALT	95	68	89

B. Grupo controle

Caso 11	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	42.3	49.4	44.4
Hemoglobina(g/dl)	14.5	15.7	15.2
VGM	87.8	89.9	84.7
Leucócitos/mm³	6.900	9.300	8.900
Segmentados(%)	68	62	57.5
Linfócitos(%)	24	32.4	35.6
Plaquetas/mm³	136.000	175.000	175.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.7	0.4	0.5
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.3	0.1	0.2
TAP	86	84	87
Gama-gt(u/l)	104	103	106
AST	97	124	88
ALT	170	134	140

Tabela 20
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 12	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	37.9	43.8	42.8
Hemoglobina(g/dl)	13.0	14.9	14.9
VGM	88	93.2	86.6
Leucócitos/mm³	6.900	6.000	4.500
Segmentados(%)	68.6	57.3	49
Linfócitos(%)	24.7	29	30
Plaquetas/mm³	241.000	149.000	170.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.3	1.3	1.2
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.3	0.5	0.6
TAP	52	70	75
Gama-gt(u/l)	90	80	90
AST	60	92	108
ALT	45	67	82

B. Grupo controle

Caso 12	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	42	42.3	42.1
Hemoglobina(g/dl)	14.1	14.0	13.9
VGM	91.1	91.3	91.2
Leucócitos/mm³	6.000	6.500	6.400
Segmentados(%)	57	58.4	56
Linfócitos(%)	32	32	31
Plaquetas/mm³	275.000	280.000	286.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.8	1.2	1.1
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.3	0.6	0.6
TAP	90	89.9	90
Gama-gt(u/l)	16	20	18
AST	60	58	61
ALT	72	80	75

Tabela 21
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 13	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	42.8	40.9	45.4
Hemoglobina(g/dl)	14.6	14.0	15.9
VGM	94.3	93.6	93.6
Leucócitos/mm³	8.600	7.600	8.600
Segmentados(%)	59.7	58	47.2
Linfócitos(%)	34.4	33.2	37.1
Plaquetas/mm³	214.000	219.000	197.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.4	1.3	0.5
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.5	0.7	0.2
TAP	80	81	80
Gama-gt(u/l)	47	45	45
AST	195	126	144
ALT	169	122	137

B. Grupo controle

Caso 13	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	41.9	42.1	42.1
Hemoglobina(g/dl)	14.1	14.2	14.1
VGM	82.7	82.9	82.4
Leucócitos/mm³	5.400	6.000	5.500
Segmentados(%)	53.8	34.6	45.5
Linfócitos(%)	40.6	39.9	48.6
Plaquetas/mm³	218.000	232.000	226.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.5	0.8	0.8
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.2	0.2	0.3
TAP	94	93	92
Gama-gt(u/l)	18	20	16
AST	180	63	110
ALT	190	100	123

Tabela 22
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 14	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	43.4	43.6	43.7
Hemoglobina(g/dl)	14.3	14.4	14.5
VGM	90.8	94.0	94.6
Leucócitos/mm³	5.000	3.900	4.600
Segmentados(%)	55	58	52
Linfócitos(%)	36	30	35
Plaquetas/mm³	150.000	95.000	150.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.8	0.6	0.6
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.2	0.2	0.4
TAP	80	90	94
Gama-gt(u/l)	30	45	47
AST	70	72	83
ALT	106	99	67

B. Grupo controle

Caso 14	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	43.4	38	41
Hemoglobina(g/dl)	14.4	13	13.2
VGM	86	84	85
Leucócitos/mm³	7.000	6.000	5.900
Segmentados(%)	45	43	44
Linfócitos(%)	43	42	45
Plaquetas/mm³	120.000	166.000	180.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.0	1.1	0.8
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.5	0.5	0.4
TAP	89.9	87.8	87
Gama-gt(u/l)	93	92	91
AST	124	70	57
ALT	147	76	58

Tabela 23
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 15	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	40.3	43.8	47.8
Hemoglobina(g/dl)	13.6	14.9	16.3
VGM	83.1	89.9	87.0
Leucócitos/mm³	7.700	7.600	7.500
Segmentados(%)	48.1	41.5	45.8
Linfócitos(%)	47.2	52.4	47.1
Plaquetas/mm³	263.000	236.000	233.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.3	0.5	0.3
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.1	0.2	0.1
TAP	70	79	85
Gama-gt(u/l)	70	75	84
AST	72	79	97
ALT	86	53	60

B. Grupo controle

Caso 15	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	44.6	44.3	44
Hemoglobina(g/dl)	15.4	14.9	15
VGM	94.7	93.7	95
Leucócitos/mm³	8.800	8.500	8.400
Segmentados(%)	55.6	55	54
Linfócitos(%)	33.9	34	35
Plaquetas/mm³	90.000	120.000	110.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.8	0.9	0.8
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.4	0.5	0.3
TAP	86	85	83
Gama-gt(u/l)	100	104	102
AST	106	110	106
ALT	97	112	149

Tabela 24
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 16	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	37.2	44.0	41.6
Hemoglobina(g/dl)	12.5	14.9	14.5
VGM	94.9	86.1	95.9
Leucócitos/mm³	5.600	5.110	5.400
Segmentados(%)	51	51.1	48.1
Linfócitos(%)	31	39.1	37.2
Plaquetas/mm³	117.000	146.000	128.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.1	1.1	1.6
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.5	0.3	0.7
TAP	75	80	80
Gama-gt(u/l)	78	75	88
AST	53	57	75
ALT	32	37	40

B. Grupo controle

Caso 16	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	43.3	41.7	42.5
Hemoglobina(g/dl)	14.4	14.0	13.6
VGM	93.4	90.2	90.1
Leucócitos/mm³	6.900	5.600	6.800
Segmentados(%)	56	74	46
Linfócitos(%)	26	19	34
Plaquetas/mm³	162.000	120.000	150.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.1	1.0	0.9
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.5	0.4	0.3
TAP	80	82	84
Gama-gt(u/l)	94	92	90
AST	142	198	154
ALT	120	220	137

Tabela 25
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 17	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	34.9	32.7	37.0
Hemoglobina(g/dl)	12.2	11.1	13.0
VGM	88.6	88.8	92.7
Leucócitos/mm³	5.200	5.200	4.600
Segmentados(%)	51	55.4	44.9
Linfócitos(%)	31	38.9	42.9
Plaquetas/mm³	117.000	219.000	184.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.1	0.7	0.3
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.5	0.4	0.1
TAP	75	85	95
Gama-gt(ü/l)	72	77	70
AST	72	79	97
ALT	79	76	96

B. Grupo controle

Caso 17	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	46.6	49.2	47.9
Hemoglobina(g/dl)	15.0	16.4	16.0
VGM	82.5	86.6	87.1
Leucócitos/mm³	6.300	5.900	5.700
Segmentados(%)	67.8	72.5	70.5
Linfócitos(%)	20.9	17.2	19.4
Plaquetas/mm³	112.000	94.000	105.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.5	1.1	0.8
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.2	0.4	0.3
TAP	86.6	87	85
Gama-gt(u/l)	10	9	11
AST	63	56	57
ALT	74	66	80

Tabela 26
Características laboratoriais do grupo tratado e controle

A. Grupo tratado durante 3 meses

Caso 18	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	36.3	35.5	37.3
Hemoglobina(g/dl)	11.8	11.7	12.7
VGM	85.3	85.4	87.5
Leucócitos/mm³	4.800	5.300	4.800
Segmentados(%)	39.2	37.7	37.4
Linfócitos(%)	53.8	52.3	48.4
Plaquetas/mm³	96.000	117.000	120.000
Bilirrubina total(mg/dl)	0.5	1.3	0.7
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.2	0.7	0.3
TAP	85	81	85
Gama-gt(u/l)	105	147	109
AST	80	80	72
ALT	40	42	43

B. Grupo controle

Caso 18	mês 1	mês 2	mês 3
Hematócrito(%)	45.9	45.0	41.0
Hemoglobina(g/dl)	15.4	15.1	13.9
VGM	92	89	89
Leucócitos/mm³	4.600	5.900	5.300
Segmentados(%)	65	64	67
Linfócitos(%)	26	24	25
Plaquetas/mm³	120.000	128.000	138.000
Bilirrubina total(mg/dl)	1.3	1.1	0.9
Bilirrubina direta(mg/dl)	0.8	0.2	0.4
TAP	69	70	72
Gama-gt(u/l)	44	26	32
AST	86	81	82
ALT	82	77	75

Tabela 27
Comportamento da carga viral no tratamento pelo PHGF

Grupo Tratado	Carga	Viral
	Antes(Cópias/ml)	Término do 3º mês
1	255.082	276.320
2	1.246.000	1.065.125
3	1.184.203	1.171.003
	317.614	465.376
5	373.589	264.773
6	447.914	273.509
7	608.125	778.903
8	624.858	544.246
9	1.451.275	1.161.846
10	4.133.808	777.035
11	509.481	224.621
12	312.950	237.339
13	40.357	136.763
14	1.137.181	1.154.830
15	1.926.841	509.461
	6.690.745	482.842
17	42.735	382.685
	1.459.747	429.940

Grupo Controle.	Carga	Viral
	Cópias/ml Antes	Término do 3º mês
1	957.366	956.462
2	384.578	344.156
3	174.321	132.270
4	245.487	43.023
5	649.275	566.505
6	420.831	393.136
7	297.510	52.560
8	44.498	123.880
9	285.312	515.899
10	193.212	220.036
11	307.701	64.163
12	112.541	300.359
13	472.024	821.862
14	122.586	18.767
15	2.341.682	1.067.654
16	31.821	49.600
17	3.285.764	265.686
18	492.864	646.278

Os quadrados em azul são dos pacientes que normalizaram a ALT.

Tabela 28
Média da ALT antes do tratamento para o grupo tratado e controle

Caso	Grupo tratado	Grupo controle
1	118	72
2	160	233
3	150	193
4	86	231
5	211	108
6	122	231
7	87	114
8	95	115
9	153	68
10	352	255
11	125	100
12	103	60
13	95	168
14	91	212
15	106	104
16	83	96
17	86	70
18	70	75