

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA**

**SILIMARINA NA HEPATITE C: ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, PLACEBO-
CONTROLADO COM SILIMARINA E METIONINA, EM PACIENTES COM
HEPATITE C CRÔNICA, GENÓTIPO 1, EM TRATAMENTO COM INTERFERON-
ALFA E RIBAVIRINA.**

VILSON DE LEMOS JÚNIOR

Rio de Janeiro - Brasil

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

VILSON DE LEMOS JR

**SILIMARINA NA HEPATITE C: ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO,
PLACEBO-CONTROLADO COM SILIMARINA E METIONINA, EM PACIENTES
COM HEPATITE C CRÔNICA, GENÓTIPO 1, EM TRATAMENTO COM
INTERFERON-ALFA E RIBAVIRINA.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

Orientadores:

Prof. Guilherme Ferreira da Motta Rezende
Prof. Henrique Sérgio Moraes Coelho

Rio de Janeiro

2009

Lemos Jr., Vilson.

Silimarina na hepatite c: ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado com silimarina e metionina, em pacientes com hepatite C crônica, genótipo 1, em tratamento com interferon- α e ribavirina / Vilson de Lemos Júnior - Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2009.xiv, 66f. : il. ; 31 cm

Orientadores: Guilherme Ferreira da Motta Rezende e Henrique Sérgio Moraes Coelho.

Dissertação (mestrado) -- UFRJ, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, 2009.

Referências bibliográficas: f. 60-65.

1. Hepatite C crônica. 2. Ensaio Clínico. 3. Silimarina. 4. Metionina. 5. Interferon-alfa - uso terapêutico. 6. RBV – uso terapêutico. 7. Clínica Médica - Tese. I. Rezende, Guilherme Ferreira da Motta. II. Coelho, Henrique Sérgio Moraes. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica. IV. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

SILIMARINA NA HEPATITE C: ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO,
PLACEBO-CONTROLADO COM SILIMARINA E METIONINA, EM PACIENTES COM
HEPATITE C CRÔNICA, GENÓTIPO 1, EM TRATAMENTO COM INTERFERON-ALFA
E RIBAVIRINA.

VILSON DE LEMOS JÚNIOR

Orientadores: Prof. Guilherme Ferreira da Motta Rezende

Prof. Henrique Sérgio Moraes Coelho

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Curso de Pós-Graduação em Clínica
Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Setor de Gastroenterologia,
como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Clínica
Médica.

Banca examinadora

Prof^ª. Vera Pannain

Prof^ª. Renata de Mello Perez

Prof^º. Homero Soares Fogaça

Rio de Janeiro

Junho 2009

DEDICATÓRIA

**AOS MEUS PAIS, VILSON E MARILUSE,
À MINHA ESPOSA CARLA E MEU FILHO VICTOR HUGO,
MEUS ALICERCES**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Vilson e Mariluse, a quem devo minhas conquistas e que lutam até hoje para que os filhos tenham oportunidades que eles não tiveram.

À minha esposa, Carla, que com muito, amor, paciência e compreensão me tolerou e me apoiou neste sonho realizado.

Ao meu filho, Victor Hugo, que mesmo não entendendo a minha ausência em vários momentos da elaboração deste estudo, foi minha maior fonte para sempre persistir.

Aos meus orientadores, Prof^o. Henrique Sérgio Moraes Coelho, com quem iniciei meu interesse em hepatologia, idealizou este estudo e até hoje é meu exemplo de dedicação, seriedade e excelência em medicina; e ao Prof^o. Guilherme Rezende, pelo seu exemplo de dedicação à pesquisa científica, me ajudando a superar todas as dificuldades, não medindo esforços para estar ao meu lado na conclusão desta tese, e com isso ampliando nossa amizade para um nível quase fraternal.

Ao Prof^o. Jorge André Segadas pelo apoio constante e pelas idéias e sugestões sempre engrandecedoras; e às Prof^{as}. Vera Pannain e Adriana Caroli Botinno pela atenção dispensada na avaliação das lâminas de histologia.

Ao Prof^o. Luiz Gonçalves Paulo (*in memoriam*), representando o laboratório Nikkho do Brasil, que viabilizou e patrocinou este estudo.

À colega de mestrado, Patricia Regina Pellegrini, pela sua determinação e seu senso de organização em todas as fases deste estudo e ao Dr. Rogério Fleury pela sua colaboração na elaboração da planilha de dados.

Ao serviço de farmácia, representado pelos funcionários Mário e Franca, que fez todo o trabalho de randomização dos pacientes.

A todos os pacientes participantes deste estudo.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figuras	Pág
1 - Evolução da eficácia do tratamento da hepatite C crônica	21
2 - Avaliação do efeito anti-viral	39
3 - Avaliação do efeito anti-fibrótico	40

Gráficos

1 - Fluxo de inclusão e acompanhamento dos pacientes com hepatite C crônica elegíveis para o estudo	45
2 - Fluxo de acompanhamento dos pacientes NR na 24 ^a semana de tratamento	51

LISTA DE TABELAS

Tabela	Pág.
1. Manifestações extra-hepáticas	10
2. Fatores que afetam a progressão da hepatite C crônica	14
3. Gradação de fibrose hepática conforme as classificações de METAVIR e Knodell-Ishak	16
4. Ensaios clínicos de tratamento de hepatites virais com silimarina	25
5. Ensaios clínicos avaliando o efeito da silimarina na hepatopatia crônica	28
6. Ensaios clínicos avaliando o efeito da metionina na hepatopatia alcoólica	32
7. Análise laboratorial pré-tratamento dos pacientes com hepatite C crônica elegíveis para o estudo	46
8. Gradação da inflamação hepática pré-tratamento, pela classificação de Ishak	47
9. Gradação da fibrose hepática pré-tratamento, pela classificação de Ishak	48
10. Características dos grupos de tratamento antes da intervenção	49
11. Comparação da RVS entre os grupos tratamento e placebo	50
12. Comparação do grau de atividade inflamatória entre os grupos tratamento e placebo	51
13. Comparação do estágio de fibrose entre grupos tratamento e placebo	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH: ácido hialurônico

ALT: alanina aminotransferase

ALTPRÉ: nível sérico da alanina aminotransferase pré-tratamento

Anti-HCV: anticorpos contra o vírus da hepatite C

AST: aspartato aminotransferase

BH: biópsia hepática

BT: bilirrubina total

CCl₄: tetracloreto de carbono

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CH: cirrose hepática

CHC: hepatocarcinoma

E1 e E2: envelopes proteicos do vírus da hepatite C

ELISA: teste imunoenzimático (“Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay”)

FA: fosfatase alcalina

FH: fibrose hepática

FHPRÉ: fibrose hepática pré-tratamento

GGT: gama glutamil transpeptidase

GGTPRÉ: nível sérico da gama glutamil transpeptidase pré-tratamento

HCV: vírus da hepatite C

HCV RNA: ácido ribonucléico do vírus da hepatite C

HUCFF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

INF: interferon

IFN- α : interferon alfa

LSN: limite superior da normalidade

MTN: metionina

MSNIFH: marcador sérico não invasivo de fibrose hepática

NPLAQ: número de plaquetas

NR: não respondedores ao tratamento com interferon alfa e ribavirina

PCR: reação em cadeia da polimerase (“polymerase chain reaction”)

PCR HCV-RNA: Detecção do vírus da hepatite C pelo PCR

PEGINF: interferon peguilado

PLAQPRÉ: número de plaquetas pré-tratamento

RBV: ribavirina

RIBA: teste sorológico para detecção do vírus da hepatite C (“recombinant immunoblot assay”)

RNA: ácido ribonucléico

RVS: resposta virológica sustentada ao tratamento com interferon alfa e ribavirina (“sustained virological response”)

SAMe: S-adenosilmetionina

SES: secretaria estadual de saúde

SLM: silimarina

S/M: associação da silimarina com a metionina

TAP: tempo de atividade de protrombina

Th: células T *helper* CD4

TMA: teste utilizando biologia molecular pela amplificação do ácido nucléico mediada pela transcriptase reversa (transcription-mediated amplification, método

TMA), para diagnóstico de hepatite C crônica

USG: ultra-sografia abdominal

RESUMO

Introdução: A taxa de resposta virológica sustentada (RVS) obtida com o melhor tratamento atualmente disponível para a hepatite C crônica em pacientes com genótipo 1 é inferior a 50%. A silimarina tem sido descrita como uma droga capaz de reduzir a fibrose em portadores de doença hepática crônica. Um eventual benefício da associação desta droga ao tratamento da hepatite C ainda necessita de investigação, tanto em relação à taxa de RVS quanto à evolução histológica em pacientes não respondedores.

Objetivos: O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da associação da silimarina/metionina ao tratamento com interferon- α e ribavirina nos pacientes com hepatite C crônica e genótipo 1.

Métodos: Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, avaliando o efeito da associação de silimarina/metionina (840 mg/d de silimarina e 1200 mg/d de metionina) via oral com interferon- α (3 milhões de UI/L, 3 X /semana) e ribavirina (RBV) (13 mg/kg/dia) por 48 semanas, em pacientes com hepatite C crônica e genótipo 1, excluindo-se pacientes com sinais de hipertensão porta ou disfunção hepatocelular. A taxa de RVS, definida como a permanência do PCR HCV-RNA negativo na 72ª semana, foi comparada entre os dois grupos de tratamento. Naqueles pacientes PCR HCV-RNA positivos no 6º mês (não respondedores), o tratamento com interferon- α / RBV foi interrompido, mantendo-se silimarina/metionina ou placebo até completarem 72 semanas de acompanhamento, quando uma segunda biópsia hepática foi realizada para se avaliar o efeito sobre o grau de inflamação e o estágio de fibrose.

Resultados: Foram incluídos inicialmente 100 pacientes, randomizados em dois grupos. Onze pacientes foram excluídos antes da avaliação da resposta virológica na 24ª semana, restando 89 pacientes. Destes, 47 (52,8%) eram do sexo feminino e a média de idade foi de $49,5 \pm 10$ anos. Quarenta e dois pacientes foram randomizados no grupo tratamento (gTTO) e 47 no grupo placebo (gP), sem diferenças entre os grupos com relação ao sexo, idade, IMC e níveis pré-tratamento de ALT e gama-GT. A RVS foi de 19,1% no total de pacientes, sem diferença significativa entre os grupos (gTTO=16,7% vs gP=21,3). No total de pacientes não respondedores a melhora no grau de inflamação e do estágio de fibrose ocorreu em 53,3% e 25% respectivamente. Quando comparados os grupos de tratamento, não se observou diferenças estatisticamente significativas com relação a estas variáveis (grau de inflamação: gTTO=57,1% vs gP=50%; estágio de fibrose: gTTO=22,7% vs gP=26,9%).

Conclusão: A associação de silimarina/metionina ao tratamento com interferon convencional/RBV em pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 não parece influenciar a RVS, assim como não interfere na evolução histológica de pacientes não respondedores.

ABSTRACT

Introduction: The best current therapy of genotype 1 chronic hepatitis C reaches a sustained virological response (SVR) of less than 50%. Silymarin has been described as a drug capable of reducing fibrosis in chronic liver diseases. A possible contribution of its association to the hepatitis C treatment in terms of SVR or histologic evolution in non-responders waits to be proved.

Aims: The aim of this study was to evaluate the impact of silymarin/methionine in combination with conventional interferon/ribavirin in genotype 1 chronic hepatitis C.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, was carried out in order to evaluate the effect of the silymarin-methionine (840 silymarin mg/day and 1200 methionine mg/d) orally, associated with interferon- α (3 million UI/L, 3 X /week) and ribavirin (13 mg/kg/d) for 48 weeks, in patients with chronic hepatitis C and genotype 1, excluding patients with signs of portal hypertension or liver dysfunction. The SVR, defined as the persistence of PCR VCH-RNA (-) at 72nd week was compared between the treatment groups. In those patients PCR VCH-RNA (+) in the 24th week, considered as non responders, the anti-viral drugs was interrupted but silymarin-methionine or placebo was maintained until the 72nd week of therapy, when a 2nd hepatic biopsy was done to evaluate the effect on tissue inflammation and fibrosis, according to Ishak classification.

Results: A hundred patients were initially included and randomized between the two groups, but 11 patients were excluded before the 24th week, remaining 89 patients for the final analysis. From these, 47 (52,8%) were female and mean age was $49,5 \pm 10$ years. Forty two patients were allocated in treatment group (gTTO) and 47 in placebo group (gP), and the groups were comparable in terms of gender, age, body mass index and basal serum levels of ALT and γ GT. Total SVR was of 19,1%, similar between groups (gTTO:16,7%; gP:21,3%). Non responders presented improvement of the inflammation grading and fibrosis staging of 53,3% (gTTO:57,1%; gP:50%) and 25% (gTTO:22,7%; gP:26,9%), respectively, without statistically significant differences.

Conclusion: The addition of silymarin-methionine to interferon- α /ribavirin therapy of genotype 1 chronic hepatitis C patients seems to not improve SVR, as well as it doesn't change the histologic evolution of non responders.

SUMÁRIO

Título	Pág
Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de figuras e gráficos	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de abreviaturas e siglas	ix
Resumo	xi
Abstract	xii
1 – Introdução	1
2 – Revisão de literatura	2
2.1 O vírus da hepatite C	2
2.1.1 Histórico	2
2.1.2 Organização genômica	2
2.1.3 Replicação viral e ciclo de vida	3
2.1.4 Genótipo e quasispecies	4
2.1.5 Epidemiologia	5
2.1.5.1 Incidência e prevalência	5
2.1.5.2 Transmissão	6
2.1.6 Imunopatogênese	8
2.1.6.1 Imunidade celular	8
2.1.6.2 Imunidade humoral	8
2.1.7 Manifestações clínicas	8
2.1.7.1 Hepatite aguda pelo vírus C	8
2.1.7.2 Hepatite crônica e cirrose	9
2.1.7.3 Manifestações Extra-Hepáticas	9
2.1.8 Métodos diagnósticos	10
2.1.8.1 Testes para detecção de anticorpos contra proteínas virais	11
2.1.8.2 Testes de detecção do RNA viral	11
2.1.9 História Natural	12
2.1.9.1 Fatores associados com progressão da hepatite C crônica	13
2.1.10 Fibrose na Hepatite C	14
2.1.10.1 Diagnóstico de fibrose	15
2.1.10.2 Marcadores séricos não invasivos de fibrose hepática	16
2.1.10.3 Marcadores imuno-histoquímicos de fibrose hepática	17
2.1.11 Tratamento	17
2.1.11.1 Drogas disponíveis	18
2.1.11.1.1 Interferon	18
2.1.11.1.2 Ribavirina	19
2.1.11.1.3 Eficácia do tratamento	20
2.1.12 Tratamentos alternativos	21
2.2 Silimarina	22

2.2.1 Eficácia da silimarina nas doenças hepáticas	23
2.2.1.1 Intoxicação por <i>Amanita phalloides</i>	23
2.2.1.2 Estudos experimentais	24
2.2.1.3 Ensaio clínico	25
2.2.1.3.1 Hepatites virais A, B e C	25
2.2.1.3.2 Hepatopatia alcoólica e outras causas	27
2.3 Metionina	30
2.3.1 Metionina na doença hepática alcoólica	31
2.3.1.1 Estudos experimentais	31
2.3.1.2 Ensaio clínico	31
2.3.2 Metionina em outros tipos de lesões hepáticas	33
3 Objetivos	35
4 Pacientes e métodos	36
4.1 Amostra	36
4.2 Critérios de inclusão	36
4.3 Critérios de exclusão	36
4.4 Variáveis analisadas	38
4.5 Desenho do estudo	38
4.6 Avaliação dos pacientes	40
4.7 Aspectos éticos	43
4.8 Metodologia estatística	43
5 Resultados	45
5.1 Análise descritiva	45
5.1.1 Características da amostra	45
5.1.2 Dados laboratoriais	46
5.1.3 Dados histológicos	46
5.1.4 Tipo de resposta terapêutica	47
5.2 Análise comparativa	48
5.2.1 Eventos adversos	48
5.2.2 Resposta virológica sustentada	49
5.2.3 Avaliação da melhora histológica após o tratamento	50
6 Discussão	53
7 Conclusão	59
8 Referências bibliográficas	60
Anexo 1	66

1 – INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) é a principal causa de doença hepática crônica no mundo, com aproximadamente 170 milhões de pessoas infectadas (3% da população mundial). Nos Estados Unidos ocorrem em torno de 8000 mortes anuais decorrentes de hepatite crônica pelo HCV[1]. No Brasil a prevalência da infecção pelo HCV varia de 0,9% a 2,8%[2].

Estima-se que mais de 80% dos casos de infecção aguda pelo HCV evoluem para formas crônicas, sendo que 20% a 30% destes pacientes evoluem para cirrose hepática em torno de 20 a 30 anos de infecção e o risco de hepatocarcinoma (CHC) situa-se entre 1% a 4% ao ano [3].

O tratamento preconizado atualmente nos pacientes infectados com o genótipo 1 é a associação de interferon peguilado (PEGINF) e ribavirina (RBV) por 48 semanas, com taxas de resposta virológica sustentada (RVS) de 42 e 46%[4, 5]. Não obstante, mais de 50% dos pacientes não respondem a estas drogas e outras formas de tratamento devem ser implementadas na tentativa de promover o incremento na taxa de RVS ou na tentativa de diminuir a progressão da doença.

Apesar de ter resultados inferiores em relação ao PEGINF, O interferon (INF) convencional ainda é utilizado em nosso meio, com custo mais acessível e fácil disponibilidade. Por isso outras formas de tratamento utilizando este tipo de INF têm sido estudadas para se obter níveis de taxa de RVS mais satisfatórias[6].

A Silimarina (SLM) é uma droga que tem sido amplamente utilizada em hepatopatias de diferentes etiologias com resultados ainda bastante conflitantes [7]. Especificamente na hepatite C crônica, os estudos existentes também não evidenciaram benefício desta droga [8, 9]. Considerando-se um eventual efeito anti-viral ou anti-fibrótico da silimarina na hepatite C, foi proposto este estudo, com o objetivo de pesquisar o impacto da silimarina associada ao esquema INF convencional e ribavirina, em pacientes com hepatite C crônica e genótipo 1.

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1 - O VÍRUS DA HEPATITE C

2.1.1 - Histórico:

A hepatite viral é a principal causa de hepatopatias aguda e crônica no mundo. Após a descoberta das hepatites A, B e delta na segunda metade do século 20, um grande número de pacientes apresentava uma hepatite adquirida de forma esporádica ou via parenteral, sem agente etiológico definido, que ficou denominada de hepatite não-A não-B [6]. Em 1989, o VHC foi isolado por Choo e colaboradores, naqueles pacientes com hepatite não-A não-B [10].

2.1.2 - Organização Genômica:

O VHC é classificado como *Hepacivirus* na família dos *flaviviridae*, constituído por um genoma RNA (ácido ribonucléico) de fita simples com tamanho de 9,6 Kb e polaridade positiva com 2 regiões (5' e 3') nas extremidades distais não- traduzidas (UTR, do inglês, *untranslated region*) e altamente conservadas que são essenciais para a replicação viral e ideais para detecção dos diferentes genótipos. Seu genoma possui 9.379 nucleotídeos, contendo uma região aberta de leitura (ORF do inglês *open reading frame*), que codifica um poliproteína viral com 3.033 aminoácidos, que são processadas em 10 proteínas estruturais (formadoras da partícula viral) e regulatórias (responsáveis pela replicação viral).

Os componentes estruturais incluem o capsídeo e 2 envelopes proteicos (E1 e E2).

O capsídeo é uma proteína viral altamente conservada e parece exercer múltiplas funções biológicas nas células do hospedeiro como regulação da transcrição genética, apoptose, transformação celular, interferência com o metabolismo lipídico e supressão imune, conferindo ao vírus vantagens na sua função vital.

As proteínas E1/E2 têm atraído grande interesse, pois estão implicadas no desenvolvimento da vacina para o VHC. Duas regiões no E2 chamadas de regiões hipervariáveis 1 e 2 têm uma altíssima taxa de mutação criando dificuldades para efetiva ação dos anticorpos específicos contra o vírus. A região E2 também apresenta um sítio de ligação para CD81, que é expresso nos hepatócitos e linfócitos B, e funciona como um receptor ou correceptor para o vírus permitindo sua entrada na célula. Parece que o interferon (IFN) diminui a expressão do CD81 no hepatócito, que é um mecanismo importante de atividade antiviral.

Os componentes regulatórios do VHC codificam proteases (NS2, NS3, NS4A/B e NS5A), uma helicase e uma RNA polimerase RNA dependente (NS5B), que são proteínas com função crítica no ciclo de vida e replicação do vírus e por isso representam alvos potenciais para a terapia antiviral[1, 6, 11].

A suscetibilidade do VHC ao INF parece depender da seqüência do proteína NS5A, pois foi determinada uma região determinante de sensibilidade ao interferon (ISDR, do inglês *interferon sensitivity determining region*) nesta proteína, onde se podem separar os pacientes com possibilidade de resposta ao tratamento de acordo com a proporção de mutações existentes nesta região. O mecanismo que explica a ligação da proteína NS5A com a resposta ao interferon se dá pela interação dela com uma proteína quinase induzida pelo interferon que é a principal responsável pelo efeito antiviral desta droga. [12].

2.1.3 - Replicação Viral e ciclo de vida

O fígado é o principal sítio de replicação viral, mas células mononucleares e dendríticas também têm sido relatadas como outros locais de replicação.

Acredita-se que as proteínas do envelope E1 e E2 do VHC se ligam a membrana do hepatócito através de 2 receptores de membrana: lipoproteína (LDL) e CD81, esta chamada de tetraspanina tem 4 alças (2 intracelulares e 2 extracelulares), que servem para facilitar a entrada do vírus na célula. Dentro do citoplasma do hepatócito o nucleocapsídeo libera o RNA viral para translação e a poliproteína viral através de peptidases começa a processar as 10 proteínas virais (descritas anteriormente). Estas proteínas maduras se associam ao RNA genômico, formando o nucleocapsídeo viral. Inicia-se então o processo de envelopamento e liberação do vírus para infectar outro hepatócito ou entrar na circulação[13].

2.1.4 - Genótipos e quasispecies

O VHC tem uma alta taxa mutacional resultando uma heterogeneidade genética considerável. Isso ocorre em parte em consequência da RNA polimerase do VHC que não consegue remover os nucleotídeos defeituosos durante a replicação.

A taxa de produção de partículas virais é da ordem de 10^{10} a 10^{12} partículas por dia com 1 erro ocorrendo a cada 10^4 a 10^5 nucleotídeos copiados, assim uma proporção muito grande de genomas virais defeituosos são produzidos conferindo uma vantagem de seleção contínua de variantes que possam se adaptar a novas e diferentes condições ambientais[14].

A primeira divisão usada para descrever a heterogeneidade genética é descrita como genótipo viral, que é uma característica intrínseca da cepa e não muda com o tempo.

Existem 6 genótipos principais com mais de 50 subtipos (1a, 1b, 2a, etc). Infecção por mais de um genótipo pode ser visto e representa co-infecção ou problemas metodológicos do teste[15].

Existem diferenças na distribuição dos genótipos quanto a sua distribuição geográfica, modo de transmissão e resposta ao tratamento. Por exemplo, Nos Estados Unidos o genótipo mais prevalente é 1a (57% 0, seguido por 1b (17%), genótipo 2 (14 %), genótipo 3 (7 %) e genótipo 4,5 e 6 (< 5 %), já na Europa o predomínio é de 1b (47%) seguido de 1ª (17%), 3 (16%) e 2 (13%). No Egito e África central o predomínio é do genótipo 4[16, 17].

No Brasil predomina o genótipo 1 em 50% a 60 % dos casos; o tipo 2 em 3% a 5% (mais freqüente na região Centro-Oeste) e o tipo 3 em cerca de 35 % (mais freqüente na região Sul). Os genótipos 4 e 5 são raros e até hoje não houve descrição do tipo 6 no nosso país [2].

Em relação ao modo de transmissão os genótipos 1a e 3a são mais comuns em usuários de drogas injetáveis e o genótipo 1b mais associado com a hemotransfusão.

O genótipo não interfere na gravidade da doença hepática ou na probabilidade de progressão da doença. Uma associação consistente ocorre entre o genótipo 3 e esteatose, sugerindo que este genótipo possa alterar o metabolismo lipídico intracelular[17].

A segunda divisão usada para descrever a heterogeneidade genética é conhecida como quasispecies. Elas são seqüências heterogêneas do VHC na pessoa infectada e resulta de mutações que ocorrem durante a replicação viral caracterizando um mecanismo pelo qual o vírus escapa da resposta imune do hospedeiro e estabelece a infecção persistente[15].

2.1.5 - Epidemiologia

2.1.5.1 - Prevalência e Incidência

A prevalência de anticorpos para o vírus da hepatite c (anti-HCV) na população mundial é estimada em 3%, com mais de 170 milhões de pessoas infectadas. Existem diferenças geográficas marcantes com taxas de soroprevalência de 0,4% a 1,1% na América do Norte e 9,6% a 20% no norte da África. Nos Estados Unidos estima-se que há 4 milhões de infectados (prevalência estimada de 1,8%). A maior prevalência ocorre em homens e pessoas entre 30 e 49 anos [2, 13].

No mundo podemos separar 3 modelos epidemiológicos diferentes de infecção pelo VHC:

- Estados Unidos e Austrália com pico de prevalência em pessoas de 30 a 49 anos através de uso de drogas injetáveis e transmissão ocorrida nos últimos 30 anos.

- Japão e Itália com diagnóstico feito em adultos mais velhos, raro em crianças, e transmissão entre 30 e 50 anos atrás. Um estudo epidemiológico realizado em São Paulo teve este modelo de infecção.

- Egito e países subdesenvolvidos com diagnóstico prevalecendo em todas as faixas etárias por exposição a múltiplos fatores de risco[2].

2.1.5.2 - Transmissão e Prevenção

A hepatite C é principalmente transmitida por meio de sangue contaminado e com menor risco por contato com secreções orgânicas. O vírus tem sido detectado na saliva, urina, sêmen, no líquido ascítico, na bile e na mucosa intestinal, mas com baixo risco de transmissão.

A fonte de transmissão é desconhecida em 10 – 30 % dos casos, conhecida como a forma esporádica e são provavelmente contraídas através de materiais perfurocortantes compartilhados e contaminados. A transmissão por transfusão de sangue e derivados caiu

drasticamente após a introdução de testes de alta sensibilidade nos anos 90, passando de 0,5% por unidade transfundida para 0,01% a 0,001% após 1994. Atualmente o uso de drogas intravenosas é o principal fator de risco de transmissão chegando a 40% e 60% dos casos novos em países desenvolvidos[2, 13].

A prevalência da infecção pelo VHC em profissionais da área de saúde varia de 1 a 2%. A transmissão perinatal varia de 4,6 a 10% elevando-se para 17% em mães co-infectadas VHC-HIV[2, 18].

O risco de transmissão sexual é baixo (1 a 6% nos Estados Unidos)[2, 6].

Todos os pacientes que apresentam fatores de risco associados à infecção pelo VHC devem ser testados para detecção da hepatite C, tais como:

- Transfundidos ou transplantados antes de 1990
- Usuários de drogas injetáveis
- Contatos sexuais promíscuos
- Hemodialisados
- Parceiros sexuais de infectados com hepatite C
- Crianças nascidas de mães HCV +
- HIV +
- Hemofílicos
- ALT elevada
- Acidentes perfuro-cortantes com material biológico em procedimentos

odontológicos e médicos.

Pacientes anti-HCV + devem ser orientados a não compartilhar materiais de uso pessoal (barbeadores, escovas dentais, depiladores lâminas). Não há recomendação do uso de preservativos na relações monogâmicas de longo prazo. Gravidez não é contra-indicada nas

mulheres anti-HCV+ e não há restrições em relação ao tipo de parto a ser realizado. A amamentação não é contra-indicada [2, 13].

2.1.6 - Imunopatogênese

2.1.6.1 - Imunidade Celular

O principal mecanismo responsável pelo dano hepático parece ser o reconhecimento do VHC pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células B, células dendríticas) através da exposição em sua superfície de pequenos peptídeos do VHC. As células T *helper* CD4+ (Th) são então ativadas passando a secretar citocinas que modulam a ativação de células B (atividade humoral) e células T citotóxicas CD8+ (atividade citotóxica), que induzem à destruição dos hepatócitos infectados pelo VHC. As Th são chamadas Th1 e Th2. As Th1 controlam a produção de fator de necrose tumoral e interferon gama, cruciais para o clareamento viral, e fundamental no controle da infecção. Assim uma resposta predominante Th1 é crucial, mas não se conhece bem os fatores que determinam a prevalência de uma resposta Th1 sobre Th2 [19]

2.1.6.2 - Imunidade Humoral

A resposta humoral ocorre pela formação de anticorpos neutralizadores que se ligam a partículas virais livres para impedir a entrada do vírus na célula. Estes virions podem adaptar-se a imunocomplexos e algumas vezes causar doenças extra-hepáticas, como crioglobulinemia mista essencial e glomerulonefrite membrano-proliferativa [13, 19].

2.1.7 - Manifestações Clínicas

2.1.7.1 - Hepatite Aguda pelo vírus C

A hepatite C aguda raramente é vista na prática clínica, pois é assintomática na maioria dos pacientes. Infecção aguda com icterícia ocorre em 10 a 20% dos pacientes e 20 a 30% apresentam sintomas inespecíficos como fadiga, náuseas e vômitos. Disfunção hepática grave e hepatite fulminante são raras [13].

A síndrome clínica parece ocorrer dentro de 2 a 12 semanas de exposição (média de 7 semanas) e dura entre 2 a 12 semanas e este número pequeno de pacientes que desenvolvem hepatite clinicamente aparente são os que tendem a eliminar o vírus e evitar evolução para hepatite crônica [20].

2.1.7.2 - Hepatite C crônica e Cirrose

A infecção crônica ocorre na maioria dos casos numa taxa estimada de 74 a 86% dos pacientes e caracteriza-se por um período prolongado sem sintomas ou sintomas inespecíficos como fadiga, depressão, náusea, anorexia e dificuldade de concentração. A maioria tem níveis de ALT flutuantes ou mesmo em níveis normais como ocorre em 30% dos pacientes [1, 13].

Complicações graves e morte ocorrem quando o paciente desenvolve cirrose devido à presença de hipertensão porta e/ou insuficiência hepática, o que parece ocorrer em 15 a 20% dos pacientes [1].

2.1.7.3 - Manifestações Extra-Hepáticas

O VHC causa várias manifestações extra-hepáticas descritas na tabela 1. A maioria delas associada com alterações auto-imunes ou linfoproliferativas que podem estar relacionadas à possibilidade de replicação do VHC nas células linfóides.

As manifestações de pele e reumatológicas são as mais comuns. Muitos pacientes infectados têm auto-anticorpos positivos como fator anti-nuclear, anti-músculo liso e crioglobulinas. O VHC tem sido associado a linfoma não-Hodgkin de células B, mas não se sabe se o mecanismo de doença é causado diretamente pelo vírus ou condições do hospedeiro [1, 13].

Tabela 1 – Manifestações extra-hepáticas

Manifestações clínicas	Manifestações biológicas
• Artralgia e artrite (23%)	• Crioglobulinas (40%)
• Parestesia (17%)	• Fator antinuclear (10%)
• Mialgia (15%)	• Tiroxina diminuída (10%)
• Prurido (15%)	• Anti-músculo liso (7%)
• Síndrome sicca (11%)	
• Hipertensão (10%)	
• Púrpura (1,5%)	
• Líquen plana (1%)	
• Vasculite (1%)	
• Porfiria cutânea tarda (0,2%)	

Fonte: Agnello et al., 2004 (modificado)

2.1.8 - Métodos diagnósticos

Existem dois grupos de métodos para diagnóstico de infecção pelo VHC: testes para detecção de anticorpos contra proteínas virais e detecção do RNA viral.

2.1.8.1 - Testes para detecção de anticorpos contra proteínas virais

Estes testes são utilizados para rastreamento da infecção do VHC e o principal é o teste imunoenzimático (ELISA) que detecta anticorpos contra proteínas estruturais e não estruturais do vírus. O ELISA de 3ª geração podem fornecer resultados falso negativos em pacientes imunossuprimidos, em hemodiálise e na “janela” imunológica (7 a 8 semanas). Também pode fornecer resultados falso positivos em pessoas de baixo risco (doadores de sangue), assim para esta população de pacientes utilizamos outro teste com maior especificidade para confirmação, que é o *immunoblotting* com proteínas recombinantes (RIBA). A grande limitação destes testes é não diferenciar infecção aguda, curada ou crônica. Atualmente com a melhora da técnica do ELISA e os métodos moleculares de detecção do RNA do vírus o RIBA passou a ser desnecessário. [1, 6].

2.1.8.2 - Testes de detecção do RNA viral

Estes testes podem ser qualitativos ou quantitativos utilizando técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR), PCR em tempo real, amplificação mediada por transcrição (TMA) e DNA ramificado (b - DNA), além da caracterização dos diferentes genótipos e subtipos do VHC [21].

A detecção qualitativa do RNA do VHC pelo PCR (PCR HCV-RNA) é bastante sensível e precoce tornando-se detectável 1 a 2 semanas após a contaminação, sendo o melhor teste confirmatório da infecção pelo VHC. O PCR tem limite inferior de detecção em torno de 50 UI/ml. Podem ocorrer resultados falso-positivos em caso de contaminação e também falso-negativos em caso de técnica inadequada. O TMA é uma técnica qualitativa mais sensível que o PCR com limite inferior de detecção de cerca de 5 a 10 UI/ml.

A detecção quantitativa (carga viral) é menos sensível, sendo mais importante na avaliação da resposta ao tratamento e também como fator prognóstico, pois baixos níveis de carga viral são associados com melhor resposta ao tratamento. As técnicas mais utilizadas são o PCR (Amplificor HCV Monitor®, Roche) com limite inferior de detecção de 600 UI/ml, o PCR em tempo real com limite inferior de cerca de 10UI/ml e a quantificação pelo b - DNA com limite inferior de 615 UI/ml.

A identificação do genótipo é importante na determinação do prognóstico do paciente e no tempo de tratamento anti-viral. As técnicas utilizadas são as de seqüenciamento como o *line probe assay* (LIPA) e o restriction fragment length polymorphism (RFLP). [6, 21].

2.1.9 - História Natural

A infecção aguda é freqüentemente assintomática. A maioria dos pacientes que apresentam infecção aguda evoluem para a forma crônica da doença em 60-85 % dos infectados [18, 22]. A evolução clínica da hepatite C crônica costuma ser assintomática até as fases mais avançadas da doença e apenas alguns pacientes desenvolvem cirrose e CHC. Embora todos os estudos sobre a história natural da hepatite concordem que o tempo de evolução para a cirrose seja lento, o desenho destes estudos parece influenciar os valores encontrados.

Estudos retrospectivos mostram que o tempo médio para desenvolvimento de hepatite crônica, cirrose e CHC a partir da transmissão por transfusão sanguínea foi de 13 ± 11 anos, 21 ± 10 anos e 29 ± 13 anos, respectivamente [23].

Estudos prospectivos a partir de hepatites agudas pós-transfusionais e comunitárias, com número de pacientes variando de 65 a 135 e tempo médio de acompanhamento de 7,6 a 16 anos mostraram que a evolução para cirrose variou de 1% a 20% e com uma taxa de mortalidade baixa (0 a 3,7 %) no período estudado.

Estudos de Coorte avaliando um tempo médio de doença entre 17 e 50 anos mostram uma taxa de evolução para cirrose de 0,3 a 15% e do CHC 1,9%.

Assim, independente das várias críticas pertinentes aos diferentes métodos utilizados, estes estudos mostram uma evolução lenta da infecção do VHC, com grande número de pacientes que evoluem favoravelmente durante décadas [24, 25].

2.1.9.1 - Fatores associados com progressão da hepatite C crônica

A identificação dos fatores que contribuem para a progressão histológica da hepatite crônica para cirrose e o desenvolvimento de CHC permite selecionar populações de maior risco de evolução grave de doença para se adotar estratégias que possam remover estes riscos (tabela 2).

Tabela 2 – Fatores que afetam a progressão da hepatite C crônica

Fatores associados com progressão da doença	Fatores que não afetam progressão da doença
<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de álcool • Idade > 40 anos • Homens • Co-infecção HBV ou HIV • Esteatose • Estados de imunossupressão 	<ul style="list-style-type: none"> • Genótipo • Níveis de ALT • Carga viral • Forma de transmissão

Fonte: Berenguer et al., 2006

Os fatores do hospedeiro e ambientais mais estabelecidos como preditores de evolução rápida de fibrose e cirrose são a idade de infecção, tempo de infecção, uso de álcool e co-infecção HIV. Outras co-infecções parecem também estar associadas à fibrose mais grave como hepatite B crônica e esquistossomose. Alguns estudos têm mostrado que esteatose e alterações metabólicas (diabetes tipo 2 e obesidade) são fatores de risco importantes para a progressão da fibrose. Outros fatores de risco possivelmente associados com maior evolução para cirrose são raça, níveis de transaminases, sobrecarga férrica, grau de inflamação histológica e fatores virais (carga viral, genótipo e quasispecies). [3, 13, 18]

2.1.10 - Fibrose na Hepatite C

A infecção pelo VHC causa uma reação inflamatória onde predomina necroinflamação e fibrose. A fibrose é o resultado da inflamação crônica, onde ocorre um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de matriz extracelular, culminando com o acúmulo de tecido

conjuntivo no fígado, através da liberação de inúmeras citocinas fibrogênicas (principalmente TGF1 (*Transforming Growth Factor*)) por linfócitos e monócitos/ macrófagos ativados [26-28].

A ativação de células estelares hepáticas, presentes no espaço de Disse, também é responsável pela resposta fibrótica. Elas passam a miofibroblastos capazes de sintetizar dez vezes mais colágeno que os hepatócitos. Também são fonte de liberação de mediadores com função fibrótica, como metaloproteases e colagenases[28].

Inicialmente este excesso de matriz extracelular se deposita ao redor do espaço porta e veias hepáticas que evoluem para septos fibrosos que começam a se ligar formando fibrose em ponte porta- porta e porta-centro. No estágio final ocorre deformação da arquitetura hepática, isolamento de nódulos hepáticos caracterizando a fase de cirrose [29].

2.1.10.1 - Diagnóstico de fibrose

A detecção de fibrose e sua quantificação é de grande importância na prática clínica, pois serve como parâmetro para indicação de tratamento e como preditor de RVS. Existem várias classificações para avaliação da extensão da fibrose e graduação da atividade necroinflamatória, sendo atualmente mais utilizadas as classificações de METAVIR e Ishak (tabela 3) [30, 31].

Tabela 3 – Gradação da fibrose hepática conforme as classificações de METAVIR e Ishak

Estágio de fibrose	Metavir	ISHAK
0	Sem fibrose	Sem fibrose
1	Fibrose portal	Fibrose em alguns espaços porta com ou sem septos
2	Septos porta-porta	Fibrose em vários espaços porta com ou sem septos
3	Septos porta-centro	Septos porta-porta
4	Cirrose	Septos porta-centro
5		Septos com alguns nódulos
6		Cirrose

Fonte: Strader et al., 2004 (modificado)

A biópsia hepática (BH) ainda é o principal método de avaliação das alterações histológicas do fígado na hepatite C, apesar de ser invasiva, com possíveis morbidades e alguns estudos relatam possíveis erros de amostragem e variação de avaliação entre patologistas [32].

2.1.10.2 - Marcadores séricos não invasivos de fibrose hepática

O marcador sérico não invasivo de fibrose hepática (MSNIFH) tenta oferecer informação dos diferentes graus de fibrose hepática (FH). Sua utilização é uma alternativa à BH, pois é de fácil realização, mas na prática leva a erro no diagnóstico de fibrose em 20% dos pacientes, não podendo ainda substituir completamente a BH.

Eles são classificados em diretos, aqueles que avaliam o “turnover” da matriz extracelular, como: o ácido hialurônico e os diferentes tipos de colágenos e colagenases, e em indiretos, os que avaliam alterações da função hepática utilizando uma combinação de variáveis, como por exemplo o Fibrotest (α 2 macroglobulina, alfa globulina, gama globulina, apolipoproteína A1, gama glutamil transpeptidase (GGT) e bilirubina total) e o Índice de Forns (idade, GGT, colesterol, e contagem de plaquetas)[33, 34].

Recentemente uma nova técnica baseada em ultra-som chamada Elastografia Transitória (Fibroscan) tem sido desenvolvida. É um método que avalia a “rigidez” hepática através da medida da velocidade de ondas detectados pelo aparelho, com velocidades maiores representam maior rigidez hepática e conseqüentemente mais fibrose. Todos estes métodos parecem ter boa acurácia para avaliação de cirrose e hipertensão porta, mas falham em detectar fibrose inicial ou intermediária (METAVIR F1/2/3), sendo ainda necessários estudos que comprovem superioridade em relação à BH [35, 36].

Talvez a combinação de marcadores séricos de fibrose e métodos de imagem (por exemplo, o Fibroscan) possam apresentar melhores resultados que venham a substituir a BH [36].

2.1.10.3 - Marcadores imuno-histoquímicos de fibrose hepática

Alguns estudos têm demonstrado a presença de proteínas relacionadas à fibrogênese.

A avaliação histoquímica da matriz extracelular demonstrando a presença de tenascina sugere fibrogênese em atividade com potencial de reversibilidade e a presença de vitronectina relaciona-se à tecido fibroso maduro com pouca possibilidade de regressão[37].

2.1.11 - Tratamento

O tratamento da hepatite C progrediu muito nos últimos anos. O objetivo principal é a erradicação permanente do vírus. Outros objetivos são evitar a progressão histológica da fibrose para cirrose, reduzir a probabilidade de evolução para CHC e transplante hepático. Todos os pacientes com forma aguda ou crônica com RNA viral detectado no sangue tem indicação de tratamento. O tratamento atualmente recomendado para hepatite C crônica é a combinação de PEGINF em combinação com a RBV em vários esquemas diferentes têm sido estudados[38].

2.1.11.1 - Drogas Disponíveis

2.1.11.1.1 - Interferon

Os interferons são proteínas sintetizadas predominantemente por linfócitos B e monócitos/macrófagos em resposta a vários estímulos, com ações anti-virais, anti-proliferativas e efeitos imunomodulatórios[39].

Há 3 classes de interferons humanos: α , β e γ , com as duas primeiras tendo maior potencial anti-viral e a última maior ação imunomoduladora. Existem cerca de 24 espécies de interferon com seus diferentes subtipos identificados por números arábicos seguidos de letras e os mais estudados e aprovados pelo Food e Drug Administration (FDA) são os interferons – α 2a e α 2b[6, 39].

São utilizados na hepatite C em injeções subcutâneas, três vezes por semana, com absorção que excede 80% pico plasmático em quatro a oito horas, e meia-vida de eliminação curta (3 -5 horas). Este perfil farmacocinético causa oscilações rápidas da concentração plasmática, que reduz o tempo de eficácia viral[39, 40].

A modificação do interferon α através da união com o polietilenoglicol (PEG) forma o interferon – α peguilado (PEG-INF). Este processo é chamado de peguilação e tem como objetivo retardar sua depuração e reduzir a imunogenicidade, possibilitando administração semanal e melhor eficácia anti-viral[40, 41].

Existem hoje disponíveis dois PEGINFs com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes[40, 41].

O PEG-INF- α -2a (Pegasys, Hoffmann- La Roche, Nutley, NJ) consiste de interferon- α -2a ligado a uma cadeia ramificada de PEG com peso molecular de 40kDa e o PEG-INF- α 2b (Peg-Intron, Schering- Plough Corporation, Kenilworth, NJ) com uma cadeia linear com 12kDa.

O PEG-INF- α -2a é absorvido lentamente, tem reduzido volume de distribuição ficando restrito ao sangue e órgãos bastante perfundidos como o fígado, meia- vida longa e é metabolizado pelos rins e fígado. Ele é administrado em dose fixa semanal de 180 μ g/semana. O PEG-INF- α -2b é rapidamente absorvido, com amplo volume de distribuição, também meia-vida longa e é metabolizado pelos rins. Por causa de sua ampla distribuição pelo corpo, a dose deve ser ajustada pelo peso (1,5 μ /kg/ semana)[40, 41].

O perfil de efeitos adversos do interferon convencional e dos PEGINFs não é muito diferente. Os mais freqüentes efeitos colaterais dos interferons são uma síndrome semelhante à gripe (febre, calafrios, cefaléia, mialgia, artralgia). Ocorre também trombocitopenia e neutropenia, disfunção tireoidiana, alterações neuropsiquiátricas (irritabilidade, alterações de concentração e memória, depressão, suicídio). Outras complicações mais raras são fibrose intersticial, cardiotoxicidade, alterações de pele e retinopatia[42].

2.1.11.1.2 - RIBAVIRINA

A RBV é um análogo nucleosídeo que possui atividade inibitória na replicação de vírus RNA e DNA. É rapidamente absorvida por via oral com eliminação predominantemente renal. Quando utilizada isolada não tem ação efetiva contra o VHC, mas em combinação com interferon e aumenta a taxa de RVS. Seu mecanismo de ação não é completamente entendido, mas parece estar relacionado a aumento da imunidade celular de células T, inibição direta da replicação do VHC e alterações nas reservas de nucleotídeos celulares[43, 44].

È utilizada em doses baseadas no peso e alguns estudos sugerem a dosagem de 13,3mg/kg/dia via oral[45]. Seus efeitos colaterais são leves ou moderados e reversíveis com ajuste de dose. Hemólise dose-dependente e anemia são os efeitos mais comuns. Tratamentos prolongados podem causar prurido, congestão nasal, tosse, anorexia, alterações neurológicas (depressão, insônia, irritabilidade) e alterações de pele (*rash*, alopecia, e eczema). A RBV é teratogênica e não deve ser usada em homens e mulheres que não utilizam métodos anticoncepcionais. A RBV é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal e deve ser usada com cuidado em pacientes com elevação de creatinina[44].

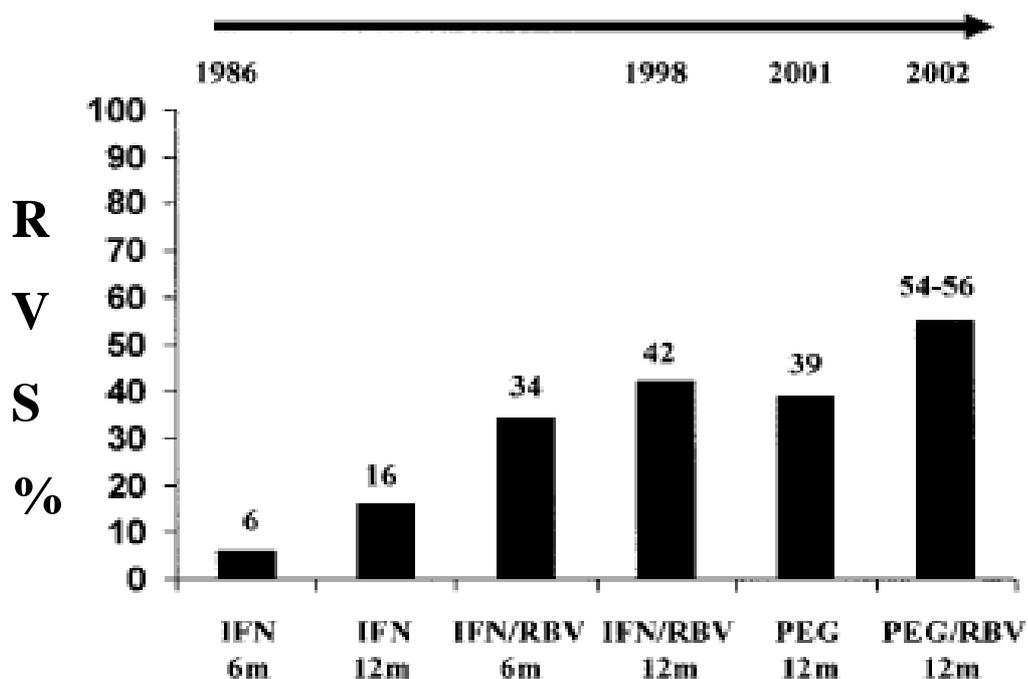
2.1.11.1.3 - Eficácia do tratamento

A RVS global tem aumentado substancialmente nos últimos anos, passando de 6% com interferon monoterapia para taxas maiores que 50% com a combinação de PEGINF- α e RBV (figura 1). Este é o tratamento preconizado atualmente para hepatite C crônica. A dose de PEGINF- α -2a é fixa (180 μ g/ semana) em combinação com RBV ajustada pelo peso corporal (1000 mg se < 75kg ; 1200 mg se \geq 75kg). O PEGINF- α -2b é usado em dose calculada com base no peso corporal (1,5 μ / kg/ semana) e RBV 800mg/dia dividida em duas doses. Pacientes com genótipo 1 devem ser tratados por 48 semanas, mas o tratamento pode ser interrompido se houver detecção quantitativa do RNA do VHC na semana 12, conseguindo

uma RVS de 42 a 46 %. Os pacientes com genótipos 2 e 3 devem ser tratados por 24 semanas chegando a RVS de 76 a 82% [4, 5, 46].

No Brasil, particularmente no Rio de Janeiro, o acesso dos pacientes a estes medicamentos é bastante difícil, não só pelo custo elevado, mas também por dificuldades de aquisição pelo nosso sistema de saúde. Por isso, em algumas situações ainda usamos o interferon α 2a/2b (convencional), mesmo sabendo que a RVS é inferior ao tratamento com PEGINF- α .

Figura 1 – Evolução da eficácia do tratamento da hepatite C crônica



Fonte : Strader et al., 2004

2.1.12 - Tratamentos alternativos

O tratamento da hepatite C crônica tem alta taxa de pacientes não respondedores (NR) ao tratamento atual, principalmente os pacientes com genótipo 1 que é a cepa predominante nos EUA e Brasil, além dos inúmeros efeitos colaterais causados por estas drogas[2, 9].

Outras substâncias têm sido estudadas como alternativa para o tratamento de várias doenças hepáticas, inclusive para hepatite C, usando como conceito principal a ação anti-fibrótica, tais como: colchicina, SLM, metionina (MTN), metotrexate, ácido ursodesoxicólico, vitamina E e penicilamina [47].

Produtos fitoterápicos são usados há séculos na China e estão se popularizando nos países ocidentais. Estudos americanos mostram que este tipo de tratamento aumentou de 34% da população em 1990 para 48% em 2004 e a SLM é o produto mais utilizado [9]. Estima-se que a venda desta droga nos EUA esteja em torno de 3 a 7 milhões de dólares[48].

2.2 - Silimarina

A SLM é um conjunto de 3 princípios ativos (flavoglicanas) silibina, silidianina e silicristina, extraídos da planta *Silybum marianum* conhecida como Cardo do leite ou Cardo-de santa-maria[8]. O extrato obtido e padronizado contém 60% de SLM, sendo aproximadamente 60% composto de silibina, seu principal componente ativo. Existe rápida absorção via oral da silibina com meia-vida de eliminação de 6h, 80% é eliminado na bile sob a forma de glicuronídeos ou de sulfatos, com reabsorção intestinal resultando numa circulação êntero-hepática. Três a oito por cento são excretados na urina e o restante é eliminado nas fezes. Seus efeitos colaterais são mínimos e sem evidências de interação com outras drogas[49].

Seus principais mecanismos de ação são:

- estabilização da membrana do hepatócito prevenindo a penetração de toxinas;
- estimula a RNA-polimerase determinando aumento da síntese proteica e assim aumentando a regeneração hepática;
- inibe a peroxidação lipídica das membranas neutralizando radicais livres (ação antioxidante);
- Inibe a produção de leucotrienos, determinando ação anti-inflamatória e anti-fibrótica;
- Estimula a produção de glutathione[8, 49].

2.2.1 - Eficácia da Silimarina nas doenças hepáticas

Inúmeras pesquisas foram feitas para determinar a eficácia da SLM nas doenças hepáticas, mas são estudos clínicos com interpretações bastante difíceis, com poucos pacientes, várias etiologias, heterogeneidade de doses e inconsistência em relação ao uso de álcool. Além disso sabe-se da possibilidade de regeneração hepática com a retirada do agente agressor (álcool) ou a resolução espontânea da hepatite aguda[8].

2.2.1.1 - Intoxicação por *Amanita phalloides*

A SLM demonstra propriedades hepatoprotetoras na intoxicação causada pelo cogumelo *Amanita phalloides*, conhecida como micetismo. A principal toxina responsável pela lesão hepática é a alfa-amantina[50]. Estudos em animais presumem que a SLM impede sua entrada no hepatócito competindo com receptores de membrana[50] e mostram melhora de enzimas hepáticas e dos fatores de coagulação[51].

Dados clínicos de mais de 2000 pacientes internados por intoxicação por *Amanita* nos últimos 20 anos na Europa e Estados Unidos foram analisados retrospectivamente até 2002 e sugerem que a SLM pode ser eficaz no tratamento destes pacientes diminuindo a mortalidade e/ou evitando a evolução para transplante de fígado[52].

Num estudo não controlado, 60 pacientes intoxicados receberam silibina 20mg/kg/dia/IV nas 24 às 36h após ingestão da *Amanita*, não havendo fatalidades[8].

Saller e cols publicaram em 2008 uma revisão sistemática do uso da SLM e concluem que existem evidências clínicas da eficácia do uso da SLM na intoxicação pela *Amanita phalloides* [7].

2.2.1.2 - Estudos experimentais

Dois estudos experimentais em ratos com fibrose biliar secundária à obstrução completa do ducto biliar, que receberam SLM ou nenhum tratamento, demonstraram significativa ação anti-fibrogênica no grupo SLM, que foi claramente dependente da dose utilizada (50 mg/kg/dia *versus* 25 mg/kg/d)[53, 54].

Muriel e cols em outro estudo em ratos expostos a tetracloreto de carbono (CCl₄) como modelo de fibrose hepática, o uso de SLM em baixas doses (50 mg/ Kg) não evidenciou melhora da fibrose[55], mas Tsai e cols com modelo semelhante de fibrose utilizando doses maiores de SLM (200 mg/Kg) evidenciou melhora significativa da fibrose quando comparado com grupo controle, além de melhora dos parâmetros bioquímicos hepáticos[56]. Esta diferença pode estar relacionada à dose, mas também ao modelo de estudo, pois no estudo de Muriel a SLM foi administrada após 3 meses de instalada a fibrose pelo CCl₄, enquanto no estudo de Tsai o uso de SLM foi imediatamente após a ação da CCl₄, sugerindo que a SLM

não consegue reverter uma fibrose já instalada , mas dada junto com o agente nocivo pode impedir ou pelo menos diminuir sua ação tóxica[55].

2.2.1.3 - Ensaios clínicos

2.2.1.3.1 - Hepatites Virais A, B e C

A tabela 4 demonstra os principais ensaios clínicos da SLM em hepatites virais:

Tabela 4 – Ensaios clínicos de tratamento de hepatites virais com SLM

Autor, ano	N	Condição clínica	Dose diária (mg)	Tratamento (dias)	Conclusão
Magliulo, 1978	59	Hepatite Aguda Viral	420	25	Melhora bioquímica
Buzelli, 1993	20	Hepatites B e C crônicas	240	7	Melhora bioquímica
Pár, 2000	28	Hepatite C crônica e álcool	300 e 200	30	Melhora bioquímica
Tanamly, 2004	177	Hepatite C crônica	375	365	Sem melhora bioquímica e de marcadores de fibrose Sem resposta antiviral
El-Zayadi, 2005	170	Hepatite C crônica	450	168	Mínima melhora bioquímica Sem resposta antiviral
Huber, 2005	40	Hepatite C crônica	420, 840 e 1260	125 ± 78	Sem melhora bioquímica
Gordon, 2006	17	Hepatite C crônica	600 ou 1200	84	Sem melhora bioquímica Sem queda no RNA viral
Bares, 2008	37	Hepatite C crônica	360,720 e 1080	120	Melhora da ferritina

Magliulio e cols[57] randomizaram em um estudo duplo-cego 59 pacientes com hepatites agudas A e B recebendo SLM 140mg, 3x/dia. Houve significativa diminuição de AST/ALT e bilirrubina total no grupo tratado com SLM após 5 dias e normalização de bilirrubina e AST após a 3ª semana, significativamente maior no grupo tratado com SLM.

Buzzelli e cols[58] randomizaram 20 pacientes com hepatites B,C ou ambos para receber um complexo com silibina (Idb1016) ou placebo num curto espaço de tempo (7 dias). Houve diminuição de transaminases e GGT com significância estatística no grupo tratado com silibina.

Par e cols[59] trataram 6 pacientes com hepatite C crônica e 10 com hepatopatia alcoólica usando SLM 300 mg/dia por 1 semana seguido de 200mg/dia por 1 mês. Os níveis de AST/ALT/LDH e bilirubinas diminuíram em todos os pacientes comparados aos níveis iniciais. Uma grande limitação deste estudo foi não haver grupo controle.

Tanamly e cols. conduziram um ensaio clínico tratando 177 pacientes com hepatite C crônica durante 1 ano com SLM. A avaliação com 12 e 24 meses após o início do tratamento não observou melhora bioquímica, nem nos marcadores séricos de fibrose (ácido hialurônico), além da ausência de resposta virológica[60, 61].

El-Zayadi e cols. randomizaram 170 pacientes com hepatite C crônica usando no grupo I (n= 87) RBV, amantadina e ácido ursodesoxicólico e grupo II (n= 83) SLM 450mg/dia por 24 semanas. Houve normalização da transaminases em 58,5 e 15,3% e resposta virológica ao final do tratamento de 2,4 e 0%. Apesar de não ser um estudo placebo-controlado ele mostra pouco benefício nos pacientes com hepatite C crônica[62].

Huber e cols avaliaram retrospectivamente 40 pacientes tratados com 3 doses diferentes de SLM (420, 840 e 1260 mg) por um tempo médio de 125 dias e observou que não houve alterações significativas nos níveis de transaminases durante e após o tratamento[63].

Gordon e cols. randomizaram 17 pacientes (n=24) com hepatite c crônica utilizando SLM (600 mg ou 1200 mg/dia) ou placebo por 24 semanas, não havendo alterações nos níveis de transaminases e do RNA viral, nem melhora na qualidade de vida[64].

Bares e cols randomizaram 37 pacientes com hepatite C crônica para receber doses diferentes de SLM por 3 meses e avaliar o estoque de ferro. Houve diminuição significativa nos níveis de ferritina principalmente nos pacientes que apresentavam fibrose mais avançada independente da dose utilizada, sugerindo haver uma possível relação com melhora do stress oxidativo e conseqüentemente ação anti-fibrótica[48].

O estudo HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis) foi realizado em pacientes NR ao tratamento prévio com PEGINF e RBV, com fibrose avançada ou cirrose, os quais receberam PEGINF na metade da dosagem por longos períodos. Dos 1.145 pacientes participantes do estudo, 23% (263 pacientes) utilizaram algum fitoterápico durante a participação no estudo, sendo que 72% (195 pacientes) utilizavam a SLM. Estes pacientes não apresentavam níveis diferentes nas transaminases ou na carga viral em relação aos participantes que não faziam uso de ervas, porém foi observado que os que utilizavam a SLM apresentaram menos efeitos colaterais (fadiga, náuseas, dores musculares, cefaléia, artralgias) e uma melhor qualidade de vida. Ressalta-se que o estudo não foi controlado, sendo necessário ensaios clínicos para confirmar estes resultados[9].

Ferenci e cols realizaram recentemente um estudo utilizando silibina intravenosa em pacientes não respondedores (NR) a PEGINF e RBV e demonstraram que em doses elevadas diárias (15 e 20 mg/kg/dia) houve uma negatização do PCR RNA-HCV em 6 de 14 pacientes após 14 dias de tratamento, sugerindo um efeito anti-viral potente em pacientes com hepatite C crônica [65].

2.2.1.3.2 - Hepatopatia alcoólica e outras causas

A tabela 5 mostra os principais estudos clínicos da SLM em hepatopatias crônicas:

Tabela 5: Ensaios clínicos avaliando o efeito da SLM na hepatopatia crônica

Autor, ano	N	Condição clínica	Dose diária (mg)	Tratamento (dias)	Conclusão
Salmi, 1982	106	Hepatite aguda e subaguda	420	28	Melhora histológica e de enzimas hepáticas
Ferenci, 1989	170	Cirrose	420	730	Melhora na sobrevida
Trinchet, 1989	116	Hepatite e cirrose alcoólica	420	90	Sem melhora histológica e de aminotransferases
Feher, 1989	36	Hepatopatia alcoólica crônica	420	180	Melhora de enzimas hepáticas
Bunout, 1992	71	Cirrose alcoólica	280	450	Sem alteração laboratorial e na mortalidade
Parés, 1998	200	Cirrose alcoólica	450	730	Não melhorou sobrevida

Salmi e cols estudaram 106 pacientes com hepatite aguda leve e subaguda, dos quais 90 pacientes tinham avaliação histopatológica. Eles foram randomizados para receber 420 mg /d de SLM por 4 semanas. Houve melhora dos níveis de transaminases e das alterações histológicas no grupo tratado com significância estatística[66].

Ferenci e cols [67] realizaram um estudo controlado e randomizado em pacientes com cirrose hepática. Trataram 87 (alcoólico: 46, não alcoólico: 41) com SLM, 140mg 3x/dia, e 83 (alcoólico: 45, não alcoólico: 38) com placebo por um período de 2 anos. Não houve diferença nos parâmetros bioquímicos, mas houve melhora da sobrevida no grupo tratado com SLM, com diferença estatística significativa nos subgrupos com cirrose alcoólica e naqueles pacientes com child A. A crítica neste estudo é que os grupos não foram bem divididos em relação à gravidade de insuficiência hepática.

Trinchet e cols. trataram com SLM (420mg/dia) e placebo 116 pacientes com hepatite alcoólica comprovada com biópsia (58 com cirrose alcoólica) por 3 meses. Não houve diferença estatística nos 2 grupos em relação a níveis de transaminases e no grau de inflamação da histologia hepática[68].

Outro estudo duplo-cego conduzido por Feher e cols em pacientes com hepatite alcoólica crônica é descrito. 17 pacientes receberam SLM, 140 mg, 2x/ dia por 6 meses e 19 pacientes receberam placebo. Os níveis de bilirrubina, AST/ ALT, GGT e procolágeno III diminuíram significativamente quando comparado ao grupo placebo[69].

Bunout e cols. randomizaram 71 pacientes com cirrose alcoólica para tratamento com SLM, numa dose bem menor que outros estudos (280 mg/dia) e placebo. Não houve diferença entre os grupos em relação aos dados laboratoriais e nem na mortalidade[70].

Parés e cols[71] num estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de 125 pacientes com cirrose alcoólica documentada histologicamente, não demonstraram efeito na sobrevida depois de 2 anos de tratamento com 450 mg/dia de SLM. Uma análise adicional neste estudo evidenciou que havia 75 pacientes anti-HCV positivos, podendo ter causado algum efeito no seguimento destes pacientes.

Jacobs e cols.[72] revisaram 14 estudos randomizados placebo-controlados utilizando SLM em hepatopatias crônicas, a maioria deles citados nesta revisão (tabela). A meta-análise realizada não encontrou redução na mortalidade, nem melhora histológica ou bioquímica nos pacientes com doença hepática crônica. Houve importantes limitações nesta análise, como o pequeno número de pacientes presentes nos estudos para avaliação da mortalidade (433) que pudesse dar um grande poder de resultado. Também a avaliação da presença de hepatite B foi inconsistente e grande parte dos diagnósticos na época de hepatite não-A não-B poderiam ter sido de hepatite C e isto teria impacto na eficácia do tratamento. Assim, os autores

recomendam a realização de estudos clínicos com maior número de pacientes e melhora na definição da doença hepática para conclusões e resultados mais confiáveis.

Já Saller e cols analisaram 19 estudos clínicos usando SLM em diferentes patologias hepáticas e concluem que há evidências do benefício do uso desta droga na intoxicação pela *Amanita phalloides* e também em pacientes com cirrose alcoólica child A. Descrevem também que não há benefícios do seu uso em hepatites virais, principalmente hepatite C[7].

Em resumo, há evidências do benefício da administração da SLM em pacientes com intoxicação pela *Amanita phalloides*, baseado em relato de casos uma vez que não seria eticamente aceitável a realização de ensaios clínicos utilizando as toxinas deste cogumelo. Nas doenças hepáticas alcoólicas não podemos concluir que há eficácia da sua utilização devido a não uniformidade metodológica dos estudos clínicos com SLM. Em relação às hepatites virais, não há evidências de que esta droga tenha benefícios, principalmente na hepatite C. Considerando-se que o objetivo do tratamento da hepatite C é a erradicação viral, são necessários estudos clínicos que avaliem o real benefício da associação desta droga ao tratamento anti-viral com interferon e RBV.

2.3 - Metionina

A Metiomina (MTN) é um aminoácido sulfurado presente na dieta normal. Seu principal metabólito ativo é a S-adenosilmetionina (SAME) formada a partir da MTN pela enzima S-adenosilmetionina- sintetase. Ela é fundamental em várias reações bioquímicas e sua capacidade de doar o grupamento metil é importante para a síntese de glutathione, que é um importante antioxidante celular, e na síntese de fosfolipídios que são importantes na estabilização da membrana celular. A MTN é bem absorvida por via oral com meia-vida de

eliminação em torno de 100 minutos e excreção renal e fecal. É muito bem tolerada com leves efeitos gastrointestinais em raras ocasiões[73, 74].

Assim como os estudos com SLM, os estudos clínicos com MTN englobam poucos pacientes, várias etiologias, diferentes doses e tempo curto, levando a conclusões com bastantes questionamentos [73].

Não há estudos clínicos da eficácia da SAME em hepatopatias virais[75], mas recentemente Duong e cols mostraram que o tratamento em cultura de células hepáticas com SAME levaria a metilação de algumas enzimas intra-celulares responsáveis pela ação do interferon-alfa podendo assim melhorar seu efeito anti-viral [76].

2.3.1 - Metionina na doença hepática alcoólica

2.3.1.1 - Estudos experimentais

A agressão hepática pelo álcool leva a diminuição da concentração de SAME e glutathione no fígado, por isso muitos estudos tentam avaliar o benefício da sua administração, principalmente em doença hepática alcoólica[74, 77].

Parlesake e cols. mostraram uma evidente melhora histológica nas lesões hepáticas induzidas pelo álcool em ratos tratados com MTN [78].

Song e cols. avaliaram o efeito da MTN em ratos após a administração aguda de álcool e também mostraram que há melhora das transaminases e maior nível de glutathione hepático no grupo tratado[79].

2.3.1.2 - Estudos Clínicos

A tabela 6 mostra os estudos clínicos da MTN na hepatopatia alcoólica.

Tabela 6 - Ensaios clínicos avaliando o efeito da MTN na hepatopatia alcoólica

Autor, ano	N	Condição clínica	Dose diária (mg)	Tratamento (dias)	Conclusão
Vendemiale, 1989	39	Hepatopatia alcoólica e não alcoólica	1200	180	Melhora dos níveis de glutathion hepático
Loguercio, 1994	40	Hepatite e cirrose alcoólicas	2000	15	Aumento da concentração de glutathion eritrocitário
Mato, 1999	123	Cirrose alcoólica	1200	730	Diminuição na taxa de mortalidade e evolução para transplante

Vendemiale e cols randomizaram 39 pacientes com hepatopatia alcoólica e não alcoólica para receberem 1,2g de SAME e placebo por 6 meses. Eles observaram que os níveis de glutathion hepático estava diminuído no grupo pré-tratamento em comparação ao controle e que houve aumento significativo em comparação ao grupo placebo após o tratamento[80].

Loguercio e cols trataram 40 pacientes com hepatopatia e cirrose alcoólicas administrando SAME 2g parenteral por 15 dias e observaram que a concentração de glutathion eritrocitário era menor que no grupo controle e que houve um aumento desta concentração no grupo tratado[81].

Mato e cols. [82] realizaram um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em 123 pacientes com cirrose alcoólica, usando MTN 1200mg/dia por 2 anos. Houve melhora na sobrevida e o tempo de evolução para transplante de fígado nos pacientes child A e B reduziu de 29% no grupo placebo para 12% (p=0,025).

Friedel e cols. revisaram vários estudos realizados em pacientes com cirrose alcoólica e tratados com MTN em doses que variaram de 800 a 1200 mg demonstraram melhora nos parâmetros bioquímicos e aumento nos níveis de glutathione hepático [73].

Rambaldi e cols. revisaram 9 ensaios clínicos que utilizaram SAME em doença hepática alcoólica, os estudos mais importantes foram citados nesta revisão, e não encontraram evidências com poder estatístico significativo que indique o seu uso no tratamento desta patologia. Eles avaliaram que há queda das enzimas hepáticas em alguns estudos, mas sem significância clínica[75].

2.3.2 - Metionina em outros tipos de lesão hepática.

A administração de MTN em ratos esteatóticos que sofreram lesão de isquemia-reperfusão por clampeamento dos vasos hepáticos mostrou diminuição das transaminases com aumento nas taxas de glutathione hepático, caracterizando um menor stress oxidativo[83].

Coltorti e cols[84] revisaram vários estudos clínicos utilizando a MTN, somando mais de 1000 pacientes com colestase intrahepática, e observaram redução dos parâmetros bioquímicos (bilirubinas, sais biliares, transaminases e fosfatase alcalina), assim como melhora subjetiva na fadiga e prurido quando comparados ao placebo.

O uso da SAME em ratos, com um modelo de cirrose induzido por CCL4, mostrou melhora nos níveis de glutathione hepático, redução da peroxidação lipídica e fibrose menos avançada[85].

Utilizando cultura de células estelares Matsui e cols [86] mostraram que a administração de SAME atenua a ativação destas células e conseqüentemente sua proliferação, produção de colágeno e atividade contrátil, sugerindo uma ação anti-fibrótica.

Estudos de carcinogênese hepática em ratos mostram que o SAME pode ter um efeito protetor inibindo o desenvolvimento de nódulos neoplásicos através da restauração da concentração de SAME hepático e conseqüente melhora da hipometilação do DNA que parece ser o desencadeante da carcinogênese[87]. Há evidências também que o SAME tenha um efeito no crescimento celular impedindo a apoptose hepatocitária em células normais e estimulando a apoptose em células hepáticas tumorais [88].

Embora os estudos experimentais de lesão hepática sugiram um efeito terapêutico da SAME na lesão hepática pelo álcool, outros estudos clínicos randomizados e controlados são necessários para definir seu benefício, não havendo evidências científicas atualmente para recomendar seu uso.

Não há estudos clínicos avaliando o benefício da associação da SLM com a MTN em doenças hepáticas de quaisquer etiologias, apesar desta associação de drogas ser largamente utilizada no Brasil em doenças hepáticas de etiologias variadas.

3 - OBJETIVOS :

Gerais

- Avaliar o efeito da associação da silimarina com a metionina ao tratamento com interferon convencional ribavirina nos pacientes com hepatite C crônica e genótipo 1.

Específicos

- Comparar a resposta virológica sustentada obtida com o tratamento com interferon convencional e ribavirina versus este tratamento associado à silimarina / metionina
- Avaliar o efeito da silimarina / metionina sobre a evolução da histologia hepática nos pacientes não respondedores.

4 - Pacientes e métodos:

4.1 - Amostra:

Pacientes atendidos na triagem dos ambulatórios do HUCFF portadores de hepatite C crônica com genótipo 1.

4.2 - Critérios de inclusão:

- ambos os sexos;
- idade entre 18 e 70 anos;
- anti-HCV positivo com infecção confirmada por PCR RNA-HCV;
- genótipo 1;
- virgens de tratamento para hepatite C;
- BH dentro de 24 meses antes da entrada neste protocolo evidenciando qualquer grau de fibrose
- abstenção da ingestão de álcool por 6 meses

4.3 - Critérios de Exclusão:

- Gestantes e lactantes;
- Qualquer doença hepática, baseada na história, exames complementares ou biópsia, que não seja hepatite C;
- anti-HIV +, HBsAg + ou com outras co-infecções;
- hepatite C aguda;

- insuficiência renal crônica;
- obesidade mórbida (IMC > 40 Kg/m²);
- condições psiquiátricas pré-existent;
- doenças auto-imunes sistêmicas;
- doenças hematológicas;
- doenças neoplásicas;
- diabetes mellitus de difícil controle;
- pacientes transplantados;
- uso persistente de drogas ilícitas;
- cirrose hepática com hipertensão porta ou insuficiência hepática;
- contra-indicação ao uso do interferon e RBV: hematócrito < 30%;

plaquetas < 50.000/ mm³; leucócitos < 2000/ mm³

- pacientes que preferiram fazer uso do PEGINF;
- nível escolar insatisfatório (pacientes que não completaram no mínimo

a 4^a série ou 5^a ano do ensino fundamental).

4.4 - VARIÁVEIS ANALISADAS

- a) sexo e idade;
- b) ALT, GGT e contagem de plaquetas
- c) tipo de resposta terapêutica na 24^a, na 48^a e após a 72^a semana de tratamento antiviral(RVS);
- d) variação da atividade inflamatória e estágio de fibrose (classificação de Ishak) na BH antes e após o tratamento

4.5 - Desenho do Estudo:

Ensaio clínico randomizado, controlado, prospectivo, duplo-cego, avaliando a eficácia do tratamento combinado com interferon- α , RBV e placebo (grupo placebo) *versus* terapia quádrupla com interferon- α , RBV e SILIMALON® (grupo tratamento) ambos por 48 semanas, em pacientes com hepatite crônica ou cirrose hepática histológica pelo VHC com genótipo 1.

Tempo de tratamento e acompanhamento: 72 semanas.

Os pacientes que preencheram os critérios citados anteriormente, foram randomizados pela equipe farmacêutica por ordem de entrada na farmácia – pacientes ímpares grupo A, pares grupo B.

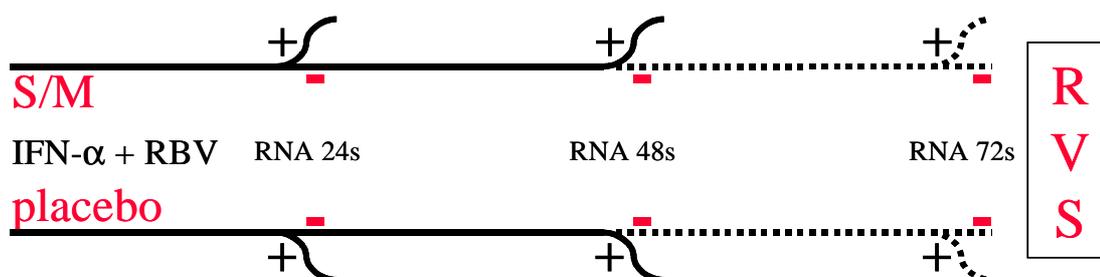
- Esquema terapêutico:

Grupo placebo: Interferon- α 2a/2b (3 milhões de UI/L, subcutâneo, três vezes por semana), RBV (13 mg/kg/dia via oral) e placebo.

Grupo tratamento: Interferon- α 2a/2b (3 milhões de UI/L, subcutâneo, três vezes por semana), RBV (13 mg/kg/dia via oral) e silimarina-metionina (S/M) (840 mg/d de silimarina e 1200 mg/d de MTN via oral).

Para avaliação do efeito anti-viral os pacientes fizeram uso de interferon convencional e ribavirina associados a SLM (840 mg/d) / MTN (1200 mg/d) ou placebo via oral por 48 semanas, avaliando-se a RVS nos dois grupos na semana 72 (figura 2).

Figura 2 – Avaliação do efeito anti-viral



Para avaliação do efeito anti-fibrótico os pacientes NR na 24^a semana foram mantidos isoladamente com S/M ou placebo por mais 48 semanas (tempo total=72 semanas) comparando-se o grau de fibrose inicial com aquele presente na BH realizada na 72^a semana (final do tratamento) entre os dois grupos (Figura 3). Foi considerada melhora histológica qualquer diminuição na pontuação de fibrose e inflamação.

Figura 3 – Avaliação do efeito anti-fibrótico



4.6 - Avaliação dos Pacientes:

Pré-Tratamento:

- Avaliação clínica e exame físico - Todos os pacientes foram submetidos à anamnese e inquérito epidemiológico para identificação de fontes de aquisição do HCV. O exame físico foi realizado para identificação de sinais de insuficiência hepática (icterícia, telangiectasias, eritema palmar) e hipertensão porta (esplenomegalia, ascite e circulação colateral).
- Avaliação hematológica – Foram realizados hemograma completo com semiologia do sangue periférico, contagem de plaquetas e reticulócitos.
- Avaliação hepática – Foram dosados os níveis de ALT, AST, bilirubinas, GGT, proteínas totais e frações pelas técnicas automatizadas e determinação do tempo e da atividade da protrombina (TAP).

- Avaliação laboratorial adicional – Foram realizadas dosagens de TSH, T4 livre e anti-TPO, assim como ferritina, creatinina, alfa-fetoproteína, colesterol e triglicerídeos.
- Sorodiagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C – Determinação do anti-HCV por técnica de ELISA de 2ª ou 3ª geração.
- Diagnóstico virológico – A confirmação da infecção viral foi realizada com a pesquisa do HCV-RNA no soro por técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e a análise genotípica pela técnica de PCR com *primers* específicos ou pela técnica de sequenciamento.
- Avaliação histopatológica – Os pacientes que preencheram os requisitos de hepatite crônica pelo HCV foram submetidos à BH percutânea ou laparoscópica com autorização prévia. Laudos histopatológicos já existentes foram aceitos, se realizados até 24 meses antes do início do protocolo. Foi utilizada a classificação de ISHAK et al para graduação da atividade inflamatória e estadiamento de fibrose. Para garantir uniformidade e padronização na avaliação dos laudos histopatológicos, apenas entravam no estudo as BH com critérios técnicos semelhantes e determinados por reconhecidas especialistas em histologia hepática do Serviço de Anatomia Patológica do HUCFF.

Durante o tratamento:

- Quinzenalmente nos primeiros 2 meses e depois mensalmente foram solicitados hemograma completo com contagem de plaquetas e exames de bioquímica hepática. A critério médico esses exames eram realizados em intervalos menores.

- Trimestralmente foram realizadas dosagens de TSH, T4 livre e anti-TPO.
- Pacientes que apresentaram efeitos adversos foram conduzidos conforme descrito abaixo:
 - a) Anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) ou leucopenia (neutrófilos < 500 células/mm³) – foram administrados fatores de crescimento mielóide (eritropoetina recombinante e/ou filgastrim) em doses variáveis para manter o paciente com hemoglobina ≥ 10 g/dl ou neutrófilos ≥ 750 células/mm³. A diminuição das doses de interferon- α 2a/2b e/ou RBV só ocorria se não houvesse resposta satisfatória ao uso dos fatores de crescimento;
 - b) Plaquetopenia - a dose de interferon- α 2a/2b era reduzida com contagem de plaquetas ≤ 50.000 /mm³ e o tratamento era suspenso com contagem ≤ 25.000 /mm³;
 - c) Reticulocitose (reticulócitos $>1,5\%$) – utilizou-se ácido fólico 5mg/dia, via oral;
 - d) Astenia e falta de apetite utilizaram complexo vitamínico via oral;
 - e) Hipotireoidismo utilizaram hormônios tireoidianos via oral, em dosagens que suprissem as necessidades de cada paciente;
 - f) Febre e dores musculares – foi utilizado paracetamol, 500 mg, via oral, até de 4 em 4 horas;
 - g) Depressão leve e/ou irritabilidade – foi prescrito cloridrato de sertralina na dose de 50 mg/dia.
- A dose de S/M não foi reduzida em nenhum momento.

- Ao final de 24 semanas foi realizado um segundo PCR em todos os pacientes. Se negativo as drogas eram mantidas até a semana 48 para avaliação de RVS. Os pacientes com viremia na semana 24 interromperam o interferon alfa-2a / RBV e continuaram com S/M ou placebo até a semana 72, quando nova BH era realizada.

4.7 - Aspectos Éticos:

O estudo foi desenvolvido no ambulatório de Hepatologia do HUCFF, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde) e foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa desta instituição (CEP 160/03).

Apesar dos autores deste protocolo reconhecerem que o tratamento com PEGINF tem maior chance de cura em comparação com o interferon convencional utilizado no estudo, no período de inclusão dos pacientes (2003 a 2005) o PEGINF era de difícil aquisição e de fornecimento irregular pela Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro. A opção de se aguardar a obtenção desta droga foi oferecida a todos os pacientes, esclarecendo-se as vantagens e desvantagens de ambos os tratamentos. Os NR teriam a opção futura de retratamento com o PEGINF.

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram informados sobre o mesmo e consentiram sua inclusão, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

4.8 - Metodologia Estatística:

Análise Estatística

Para análise estatística, utilizou-se o programa SPSS® versão 11.0 para Windows. As variáveis quantitativas foram representadas pelas média, desvio padrão e mediana.

A associação das variáveis com a de interesse foi verificada pelo teste de Chi-Quadrado ou exato de Fisher.

Adotou-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha=5\%$). Níveis descritivos (p) inferiores a este valor foram considerados significantes.

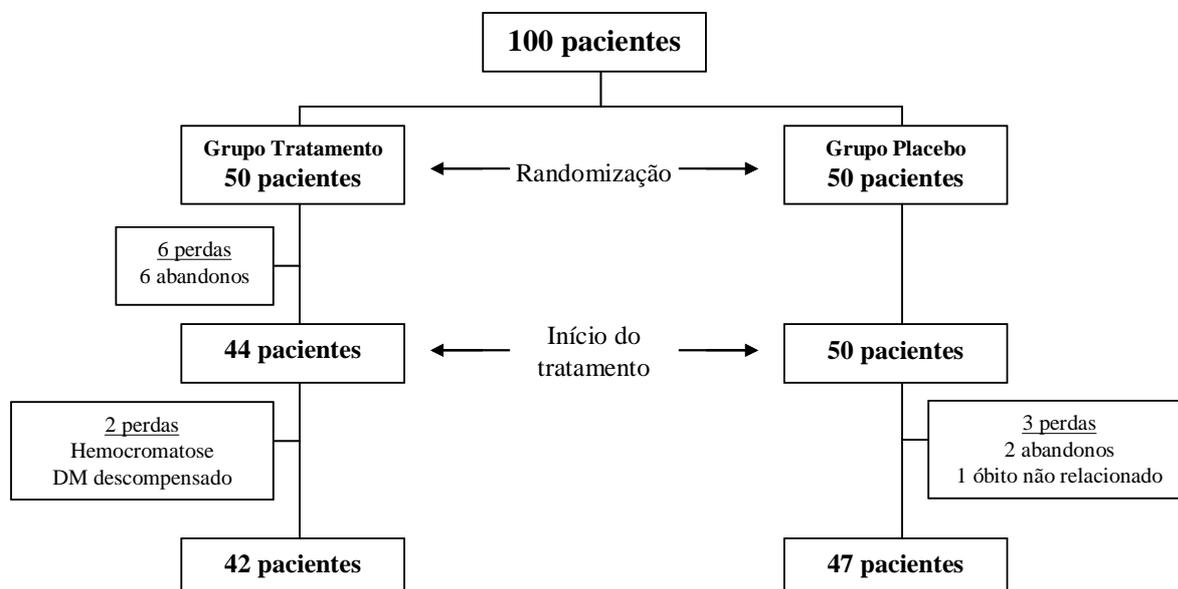
5 - RESULTADOS

5.1 - Análise descritiva

5.1.1 - Características da amostra

Do total de 100 pacientes inicialmente selecionados, 6 foram excluídos do estudo no grupo B antes do início do tratamento, por abandono. Iniciamos o tratamento em 94 pacientes e no decorrer do acompanhamento tivemos 2 exclusões no grupo tratamento (1 por hemocromatose e o outro por diabetes mellitus descompensado) e 3 no grupo B (2 por abandono e 1 óbito não relacionado). Como estas perdas ocorreram antes da avaliação do PCR RNA-HCV da 24ª semana, não foi possível incluir estes pacientes em uma análise do tipo “intenção de tratamento”. O grupo estudado incluiu então 89 pacientes, nos quais foi realizado o acompanhamento clínico por 72 semanas para definir evolução histológica e se houve RVS. O gráfico 1 representa o fluxo de inclusão e acompanhamento dos pacientes do estudo.

Gráfico 1- fluxo de inclusão e acompanhamento dos pacientes com hepatite C crônica elegíveis para o estudo



Quarenta e sete eram do sexo feminino (52,8%). Em relação à idade, apresentavam valor mínimo e máximo de 22 e 68 anos respectivamente, com média e desvio padrão de 49,5 \pm 10 e mediana de 51. O cálculo de índice de massa corpórea (IMC) mostrou média e desvio padrão de 25,8 \pm 3,9 e mediana de 25,6.

5.1.2 - Dados laboratoriais

A tabela 7 mostra os principais valores de análise laboratorial dos pacientes no momento da inclusão do estudo.

Tabela 7 – Análise laboratorial pré-tratamento dos pacientes com hepatite C crônica elegíveis para o estudo.

	Hemoglobina	Neutrófilos	Plaquetas	ALT x LSN	GGT x LSN
MÉDIA	14,3	3451	200590	1,6	1,6
MEDIANA	14,3	3205	197000	1,3	1,1
DESVIO PADRÃO	1,7	1621	59256	,9	1,6

Plaquetas=células/mm³; LSN=limite superior da normalidade; GGT=gamaglutamil transpeptidase; ALT= alanina aminotransferase

Dos 87 pacientes que realizaram a dosagem de ALT na inclusão do estudo 72,4% tinham níveis séricos elevados sendo que somente 23% destes apresentavam níveis acima de duas vezes o LSN. Em relação à GGT, dos 84 pacientes avaliados 50% tinham níveis elevados, mas apenas 22,6% eram acima de duas vezes o LSN.

5.1.3 - Dados Histológicos

Foi utilizada a classificação de Ishak para classificar os pacientes quanto aos diferentes graus de inflamação e estágios de fibrose hepática antes do início do tratamento. Estes dados são apresentados nas tabelas 8 e 9.

Tabela 8 – Graduação da inflamação hepática pré-tratamento, pela classificação de Ishak

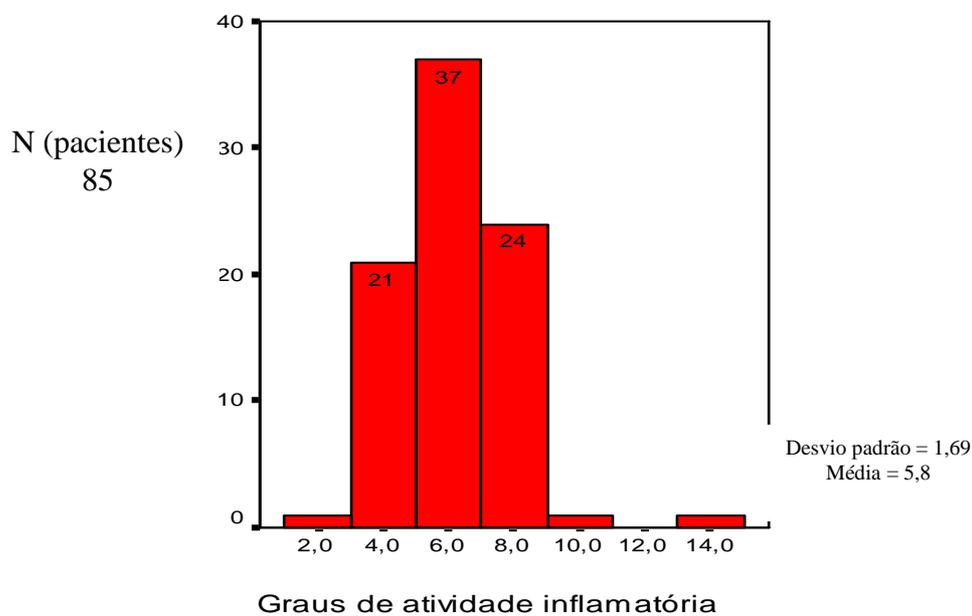
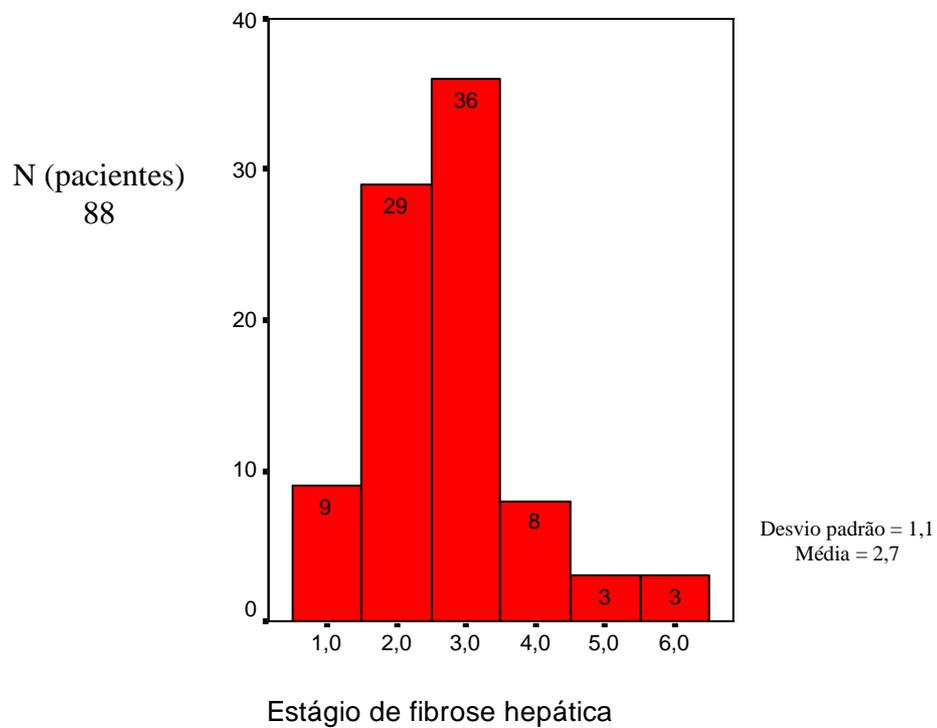


Tabela 9 – Graduação da fibrose hepática pré-tratamento, pela classificação de Ishak



5.1.4 - Tipo de resposta terapêutica

A RVS no total de pacientes foi de 19,1% (17 pacientes).

5.2 - Análise Comparativa

Os principais dados demográficos, bioquímicos e histológicos distribuíram-se de forma homogênea entre os grupos estudados antes do início da intervenção, conforme a tabela 10.

Tabela 10 - Características dos grupos de tratamento antes da intervenção.

	Grupo tratamento	Grupo placebo	p-valor
n	42	47	
Sexo Feminino	50%	58%	NS
Idade (média)	47,3	51,6	0,039
IMC (média)	25,4	26,2	NS
GGT (vezes o LSN)	1,65	1,64	NS
ALT(vezes o LSN)	1,59	1,53	NS
Atividade inflamatória	5,5	6,0	NS
Fibrose	2,4	2,9	NS

5.2.1 - Eventos adversos

Dos 89 pacientes tratados 44 (49,4%) apresentaram algum evento adverso relacionado ao tratamento anti-viral. Sintomas gerais (febre, astenia, mialgia e insônia) foram os mais frequentes nos dois grupos. No grupo tratamento ocorreram em 20 (22,5%) e no grupo placebo em 18 (20,2%) (p=NS). Sintomas gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos e dor abdominal) ocuparam o segundo lugar em eventos adversos nos dois grupos, ocorrendo em 5 (5,6%) pacientes do grupo tratamento e em 9 (10,1%) do grupo placebo (p=NS). Houve casos de depressão leve apenas no grupo tratamento (n=4 (4,5%)), mas sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=NS). Dois pacientes (um em cada grupo) apresentaram hipotireoidismo leve e apenas um necessitou de reposição hormonal. Um

paciente do grupo tratamento faleceu no 10º mês de tratamento por pancreatite necro-hemorrágica.

Todos os pacientes seguiram o tratamento até o fim sem interromper a medicação e sem a necessidade de diminuição de doses. Apenas 3 (3,4%) pacientes (2 no grupo tratamento e 1 no grupo placebo) precisaram utilizar fator de estimulação de colônia de neutrófilos e outros 4 (4,5) (1 no grupo tratamento e 3 no grupo placebo) utilizaram eritropoetina, não havendo diferenças estatísticas quando os grupos foram comparados (p=NS).

5.2.2 - Resposta virológica sustentada:

Os dois grupos não diferiram em termos de RVS (p=NS), sendo alcançada por 7 pacientes no grupo tratamento (16,7%) e por 10 no grupo placebo (21,3%) como demonstrado na tabela 11.

Tabela 11 – Comparação da RVS entre os grupos tratamento e placebo

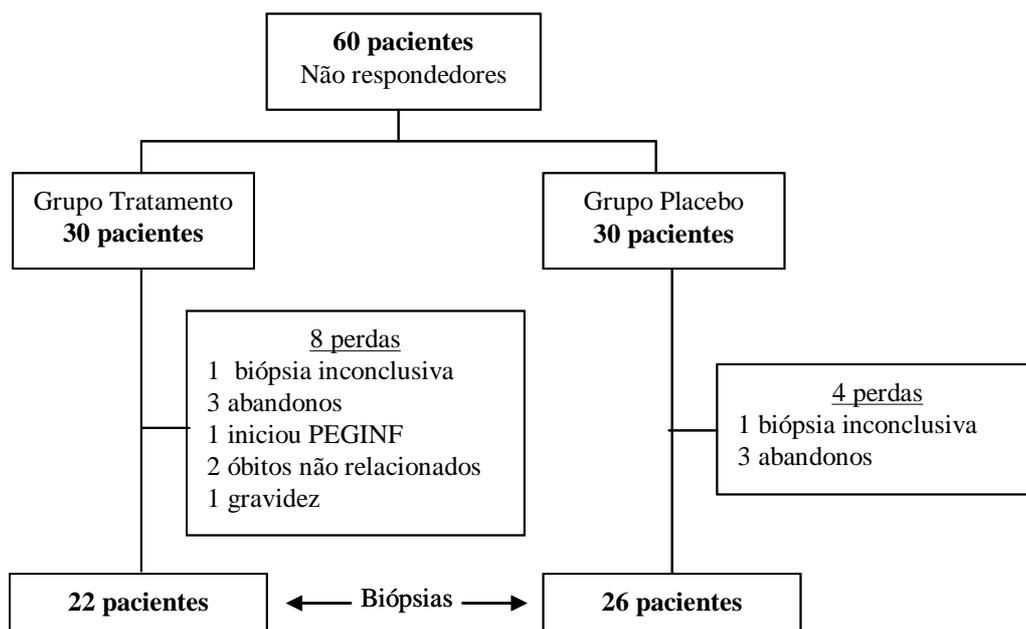
		GRUPOS		Total
		Tratamento	Placebo	
RVS	Ausente	35 83,3%	37 78,7%	72 80,9%
	Presente	7 16,7%	10 21,3%	17 19,1%
Total		42 100,0%	47 100,0%	89 100,0%

p-valor = NS

5.2.3 - Avaliação da melhora histológica após o tratamento.

O gráfico 2 mostra o fluxo de acompanhamento dos pacientes NR na 24ª semana (RNA-PCR +), que foram submetidos à BH ao final de 72 semanas, permitindo a análise da variação histológica da fibrose hepática.

Gráfico 2 - fluxo de acompanhamento dos pacientes NR na 24ª semana de tratamento



A avaliação da melhora histológica comparando as biópsias após o tratamento com as realizadas na inclusão do estudo mostrou uma melhora do grau de atividade inflamatória e do estágio de fibrose de 53,3% e de 25% respectivamente, mas quando os grupos de tratamento são avaliados e comparados observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre eles, como descrito nas tabelas 12 e 13.

Tabela 12 – Comparação da melhora grau de atividade inflamatória entre os grupos tratamento e placebo

	GRUPOS		Total
	Tratamento	Placebo	
Sem melhora	9 42,9%	12 50,0%	21 46,7%
Com melhora	12 57,1%	12 50,0%	24 53,3%
Total	21 46,7%	24 53,3%	45 100,0%

p-valor = NS

Tabela 13 – Comparação da melhora do estágio de fibrose entre os grupos tratamento e placebo

	GRUPOS		Total
	Tratamento	Placebo	
Sem melhora	17 77,3%	19 73,1%	36 75,0%
Com melhora	5 22,7%	7 26,9%	12 25,0%
Total	22 45,8%	26 54,2%	48 100,0%

p-valor = NS

6 - Discussão

O tratamento atualmente preconizado para hepatite crônica pelo VHC com genótipo 1 é a associação do PEGINF e RBV por 48 semanas, com RVS de 42% e 46% conforme os estudos de Manns et al e Fried et al., respectivamente, caracterizando uma superioridade em relação ao tratamento combinado com interferon convencional e RBV (38%)[5] [4]. Por outro lado um grande número de pacientes (> 50%) ainda não responde ao tratamento e permanecem com chance de progressão da fibrose para cirrose e desenvolvimento de CHC. Outras opções terapêuticas têm que ser avaliadas nestes pacientes.

Na época da idealização do projeto de tese a aquisição do PEGINF e RBV era extremamente difícil, tanto pelo seu custo quanto pela secretaria de saúde (SES). Como tínhamos disponibilidade e fácil acesso às medicações convencionais, além do apoio de uma indústria farmacêutica, optamos por uma forma alternativa de tratamento utilizando a SLM. Não tivemos a possibilidade de utilizar a SLM isoladamente, pois os comprimidos fornecidos pelo laboratório tinham a composição de SLM com a MTN e para manipular apenas a silimarina seria necessária a autorização do Ministério da Saúde, o que tornaria o projeto inviável.

Não há estudos com a MTN em hepatite C que sugiram um efeito anti-viral ou que tenha ação anti-fibrótica, também os resultados do nosso estudo não evidenciaram diferenças nas variáveis utilizadas entre os grupos, por isso não achamos que a MTN possa ter interferido no tratamento e ela não será objeto de discussão nos resultados, contudo se tivéssemos observado algum resultado sugerindo um benefício da S/M não poderíamos excluir um possível benefício da MTN.

O ensaio clínico foi idealizado com interferon convencional e RBV, acrescentando a SLM e MTN para avaliar uma melhora na eficácia do tratamento. Utilizamos todas as normas

e recomendações de boas práticas que este tipo de estudo requer: o uso de placebo feito pelo laboratório Nikkho, com as mesmas características da medicação em teste e randomização sem o conhecimento do paciente, médico e estatístico, caracterizando um estudo triplo-cego.

O estudo teve um tamanho amostral final de 89 pacientes, muito menor que o desejado, e isso ocorreu pela dificuldade que tínhamos no momento da inclusão dos pacientes da realização da BH e do PCR HCV-RNA. Este último era feito em outro estado (Rio Grande do Sul) com os resultados levando mais de 4 meses para serem liberados devido às dificuldades de repasse de pagamento pelo HUCFF.

A redução do tamanho amostral não interferiu na comparabilidade dos grupos tratamento e controle, considerando-se que eram semelhantes em relação as suas principais características, como demonstrado na análise descritiva. Ao comparar as variáveis de interesse entre os grupos, esse tamanho amostral pode ter ocultado algumas diferenças, mas os testes sugerem que, mesmo com um grande aumento da amostra, não se observariam diferenças estatisticamente significativas.

Ao longo do período de tratamento utilizamos dois tipos diferentes de interferon convencional e ribavirina. Os medicamentos foram utilizados indistintamente, de acordo com a disponibilidade existente na farmácia da SES. A aquisição das medicações dependia de licitação organizada pela SES, não havendo padronização do tipo de interferon convencional (alfa 2a ou 2b) ou de RBV, ou do fabricante destas medicações. Sabe-se, contudo, que não há diferença significativa entre os resultados observados no tratamento da hepatite crônica C com os dois tipos de interferons alfa [89, 90]. Acras e cols. avaliaram o tratamento da hepatite C crônica usando os mesmos interferons-alfa e RBVs cedidos pelo sistema de saúde público brasileiro e utilizados neste estudo, mostrando que as RVS são comparáveis às taxas da literatura internacional (em torno de 32% x 38%)[91].

Como a dose de RBV é um fator importante para RVS, utilizamos a dose de 13 mg/Kg/dia que é sugerida no estudo de Jacobson e cols [45], sempre aproximando para doses que chegassem a 1g ou 1,25g/dia, e assim conseguimos uma dose similar à utilizada pelos grandes estudos com PEGINF [5] [4].

Como o tratamento utilizado tinha uma menor taxa de RVS que o tratamento com PEGINF e RBV e a aquisição dos fatores de estimulação (filgrastima e eritropoetina) era muito difícil, pois não constava na portaria do ministério da saúde da época, optamos por ser bastante tolerantes antes de diminuir a dose de interferon convencional e RBV (neutrófilos < 500 cel./ mm³, plaquetas < 30.000 cel./ mm³ e hemoglobina < 7g/dl). Como consequência, não precisamos diminuir doses em nenhum paciente e fizemos pouco uso dos fatores de estimulação de neutrófilos e eritropoetina.

Utilizamos o dobro da dose de SLM (840 mg/d) preconizada em bula, pois os estudos de Tsai e cols e Ferenci e cols sugerem respectivamente, que a melhora da fibrose em ratos, assim como a queda da carga viral em pacientes com hepatite C crônica, podem ser dose-dependentes [56, 65]. Para isso necessitamos de 12 comprimidos por dia, o que poderia ter acarretado uma dificuldade de aderência ao tratamento, mas com muita orientação e consultas frequentes, este problema pôde ser suplantado.

Existem vários fatores do hospedeiro que interferem com a RVS. Pacientes jovens (menor que 45 anos), mulheres, não obesos e fibrose leve são fatores preditivos de maior RVS [4, 92, 93]. Neste estudo houve distribuição homogênea de todos estes fatores nos dois grupos analisados apesar de uma discreta diferença na idade dos pacientes.

Davis e cols. sugerem que os níveis de transaminases e GGT baixos podem determinar uma melhor RVS [94], mas os dados laboratoriais também foram distribuídos homogeneamente entre os grupos.

Em relação à histologia, não observamos diferenças entre os grupos que sugeriram que a SLM tenha uma ação anti-fibrótica e que melhore a histologia hepática na hepatite C, e isto está em concordância com uma grande meta-análise realizada em 2008 para avaliar os benefícios da SLM [7].

O estágio de fibrose é fator relacionado à RVS [93]. Neste estudo tivemos uma predominância de fibrose moderada (F2/F3) e poucos casos de fibrose avançada e cirrose, caracterizando pacientes mais fáceis de se obter RVS. Apesar disso, a RVS obtida foi menor que o esperado. A presença de fibrose moderada também pode ter influenciado a avaliação da melhora histológica, pois quanto mais avançado é o estágio de fibrose, mais alterações histológicas podem ser avaliadas para se observar alguma melhora e, com estágios de fibrose mais precoces, essa avaliação fica mais difícil de ser detectada.

Talvez o tempo de tratamento com a SLM neste estudo (1,5 anos) não tenha sido suficiente para se observar uma melhora do estágio de fibrose, pois estudos de avaliação da evolução histológica na hepatite C mostram que se pode levar entre 4 a 8 anos para passar de um estágio de fibrose para outro [3, 29].

Enquanto a hepatite C crônica tem como mecanismo fisiopatológico a ativação de células estreladas e a indução de apoptose, a SLM atua predominantemente por redução do stress oxidativo. Talvez por isso ela não tenha sido eficaz neste estudo. Inversamente, em hepatopatias com presença de maior stress oxidativo, como por exemplo na esteato-hepatite (alcoólica e não alcoólica), melhor resultado tem sido descrito [47].

A esteatose na hepatite C crônica influencia a progressão da doença e afeta a resposta ao tratamento, como demonstrado por Patel e cols [95]. Ao reduzir o stress oxidativo característico da esteatose, a SLM poderia contribuir nestes pacientes. Em nosso estudo houve predomínio de pacientes não obesos (IMC médio = 25,8 Kg/m²), minimizando este efeito potencial da SLM. Talvez estudos em pacientes obesos com hepatite C e esteato-hepatite, os

quais apresentam pior resposta ao tratamento, seja possível evidenciar alguma ação histológica da SLM.

Este é o único ensaio clínico utilizando a SLM com INF convencional e RBV para avaliar a RVS em hepatite C crônica.

Obtivemos uma RVS global de 19,1%, menor que nos estudos de Poynard et al.[93] e de Mchutchinson et al.[96], que foram de aproximadamente 38%, mas equivalente ao estudo brasileiro de Alves e cols, que teve uma RVS de 20% tratando genótipo 1 com interferon convencional e RBV[97].

Quando avaliamos os grupos separadamente em relação à RVS também não observamos diferenças entre eles, sugerindo que a SLM não tenha ação anti-viral.

Também não houve aumento da RVS no grupo SLM, estando em concordância com 2 outros estudos que não mostraram maior eficácia da SLM isolada em hepatite C crônica [60, 62] nem quando associada ao PEGINF e RBV [9].

Ferenci e cols conseguiram uma potente ação anti-viral com infusão venosa de silibina em NR a PEGIFN e RBV conseguindo negativar o PCR RNA HCV em 6 de 14 pacientes [65]. Como a SLM é pouco solúvel em água e utilizada por via oral tem uma baixa biodisponibilidade com meia-vida curta, esta farmacocinética oral da SLM pode ter limitado a ação antiviral da droga neste estudo, mesmo tendo sido utilizada dose 2 vezes maior que a usual.

O uso clínico da SLM para tratamento de hepatite C crônica dependerá de estudos futuros que avaliem farmacocinética e a melhor dose a ser utilizada. A administração de silibina IV ainda é difícil na prática clínica.

Todos os efeitos adversos foram relacionados ao INF e RBV, não parecendo haver piora nem também diminuição destes efeitos com a associação da SLM.

Sintomas gerais (febre, astenia, mialgia e insônia) e gastrointestinais foram comumente encontrados nos dois grupos.

Apesar do interferon poder causar neurotoxicidade e alterações psiquiátricas graves apenas observamos quadros de depressão leve que responderam bem a antidepressivos.

Não tivemos interrupção precoce do tratamento ou necessidade de diminuição de doses. Utilizamos fatores estimuladores de neutrófilos e eritropoetina em alguns poucos pacientes, pois eram produtos difíceis de serem adquiridos por não constarem na portaria do ministério da saúde da época do estudo. Por isso tivemos que permitir níveis muito mais baixos que o convencional de hemoglobina e neutrófilos para não perdermos pacientes durante o estudo.

7 – Conclusões:

- A associação da silimarina/metionina ao tratamento com interferon convencional e ribavirina nos pacientes com hepatite C crônica e genótipo 1 não aumentou a taxa de reposta virológica sustentada.
- Em pacientes com hepatite C crônica e genótipo 1 não respondedores ao tratamento com interferon convencional e ribavirina, a associação da silimarina/metionina não interferiu na evolução da histologia hepática.

8 - Referência Bibliográfica:

- [1] Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. 2001 Jul 5;345(1):41-52.
- [2] Focaccia R, VC G, UB O. Epidemiologia. In: Focaccia R, ed. *Tratado de Hepatites Virais* 2007:211-6.
- [3] Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar 22;349(9055):825-32.
- [4] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. 2002 Sep 26;347(13):975-82.
- [5] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
- [6] Rotman V. Interferon-alfa e ribavirina versus interferon-alfa, ribavirina e amantadina para pacientes com hepatite crônica ou cirrose pelo vírus da hepatite c [Dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2002.
- [7] Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed*. 2008 Feb;15(1):9-20.
- [8] Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1998 Feb;93(2):139-43.
- [9] Seeff LB, Curto TM, Szabo G, Everson GT, Bonkovsky HL, Dienstag JL, et al. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatology* (Baltimore, Md. 2008 Feb;47(2):605-12.
- [10] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
- [11] Liu C. Hepatitis C virus: virology and experimental systems. *Clin Liver Dis*. 2006 Nov;10(4):773-91.
- [12] Choo QL, JRR P. Virologia molecular. Variabilidade Viral. In: Focaccia R, ed. *Tratado de Hepatites Virais* 2007:177-86.
- [13] Berenguer M, Wright T. Hepatitis C. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 8th ed 2006:1681-712.
- [14] Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*. 1998 Oct 2;282(5386):103-7.
- [15] Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis*. 2003 Feb;7(1):45-66.
- [16] Blatt LM, Mutchnick MG, Tong MJ, Klion FM, Lebovics E, Freilich B, et al. Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepat*. 2000 May;7(3):196-202.

- [17] Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis.* 2000;20(1):1-16.
- [18] Bialek SR, Terrault NA. The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 2006 Nov;10(4):697-715.
- [19] Fukuda Y, Nakano I. Imunopatogênese. In: Focaccia R, ed. *Tratado de Hepatites Virais* 2007:195-8.
- [20] Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2001 Feb;33(2):321-7.
- [21] Ferraz MLG, Oliveira PMd. Diagnóstico Laboratorial Específico. In: Focaccia R, ed. *Tratado de Hepatites Virais.* 2nd ed 2007:199-204.
- [22] Puoti M, Zonaro A, Ravaggi A, Marin MG, Castelnuovo F, Cariani E. Hepatitis C virus RNA and antibody response in the clinical course of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1992 Oct;16(4):877-81.
- [23] Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S35-46.
- [24] Strauss E. História Natural. Fatores de Progressão. Avaliação Prognóstica da HCV Crônica. In: Focaccia R, ed. *Tratado de Hepatites Virais.* 2nd ed 2007:217-31.
- [25] Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2005 Aug;9(3):383-98, vi.
- [26] Parise ER, Oliveira AC. Fibrose na HCV: Detecção e Significado. In: Focaccia R, ed. *Tratado de Hepatites Virais.* 2nd ed 2007:275-82.
- [27] Bedossa P, Paradis V. Transforming growth factor-beta (TGF-beta): a key-role in liver fibrogenesis. *J Hepatol.* 1995;22(2 Suppl):37-42.
- [28] Albanis E, Friedman SL. Diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2006 Nov;10(4):821-33.
- [29] Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124(1):97-104.
- [30] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1996 Aug;24(2):289-93.
- [31] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995 Jun;22(6):696-9.
- [32] Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyporopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002 Oct;97(10):2614-8.
- [33] Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat.* 2002 Mar;9(2):128-33.
- [34] Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2002 Oct;36(4 Pt 1):986-92.
- [35] Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S113-20.
- [36] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005 Feb;128(2):343-50.
- [37] Koukoulis GK, Shen J, Virtanen I, Gould VE. Vitronectin in the cirrhotic liver: an immunomarker of mature fibrosis. *Hum Pathol.* 2001 Dec;32(12):1356-62.

- [38] EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 1999 May;30(5):956-61.
- [39] Hayden FG. Antiviral agents. In: Hardman JG, G GA, E LL, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 9a ed: Mc Graw - Hill 1996:1191-217.
- [40] Pedder SC. Pegylation of interferon alfa: structural and pharmacokinetic properties. *Semin Liver Dis.* 2003;23 Suppl 1:19-22.
- [41] Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis.* 2003;23 Suppl 1:23-8.
- [42] Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003 May;124(6):1711-9.
- [43] Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology (Baltimore, Md.* 2002 May;35(5):1002-9.
- [44] Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15;132(4):296-305.
- [45] Jacobson IM et al. Weight-based ribavirin dosing increases sustained viral response in patients with chronic hepatitis C: final results of the WIN-R study, a US community based trial. *Hepatology (Baltimore, Md.* 2005;42(4 Suppl 1:749A).
- [46] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.* 2004 Apr;39(4):1147-71.
- [47] Rockey DC. New therapies in hepatitis C virus and chronic liver disease: antifibrotics. *Clin Liver Dis.* 2006 Nov;10(4):881-900.
- [48] Bares JM, Berger J, Nelson JE, Messner DJ, Schildt S, Standish LJ, et al. Silybin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep;42(8):937-44.
- [49] Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs.* 2001;61(14):2035-63.
- [50] Kroncke KD, Fricker G, Meier PJ, Gerok W, Wieland T, Kurz G. alpha-Amanitin uptake into hepatocytes. Identification of hepatic membrane transport systems used by amatoxins. *The Journal of biological chemistry.* 1986 Sep 25;261(27):12562-7.
- [51] Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs.* 2001;15(7):465-89.
- [52] Enjalbert F, Rapior S, Nouguiet-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *Journal of toxicology.* 2002;40(6):715-57.
- [53] Boigk G, Stroedter L, Herbst H, Waldschmidt J, Riecken EO, Schuppan D. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology (Baltimore, Md.* 1997 Sep;26(3):643-9.
- [54] Jia JD, Bauer M, Cho JJ, Ruehl M, Milani S, Boigk G, et al. Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen alpha1(I) and TIMP-1. *J Hepatol.* 2001 Sep;35(3):392-8.
- [55] Muriel P, Moreno MG, Hernandez Mdel C, Chavez E, Alcantar LK. Resolution of liver fibrosis in chronic CCl4 administration in the rat after discontinuation of treatment: effect of silymarin, silibinin, colchicine and trimethylcolchicinic acid. *Basic & clinical pharmacology & toxicology.* 2005 May;96(5):375-80.

- [56] Tsai JH, Liu JY, Wu TT, Ho PC, Huang CY, Shyu JC, et al. Effects of silymarin on the resolution of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *J Viral Hepat.* 2008 Jul;15(7):508-14.
- [57] Magliulo E, Gagliardi B, Fiori GP. [Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centres (author's transl)]. *Med Klin.* 1978 Jul 14;73(28-29):1060-5.
- [58] Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, Duchini A, Marena C, Lampertico M. A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB1016) in chronic active hepatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993 Sep;31(9):456-60.
- [59] Par A, Roth E, Rumi G, Jr., Kovacs Z, Nemes J, Mozsik G. [Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C]. *Orv Hetil.* 2000 Jul 23;141(30):1655-9.
- [60] Tanamly MD, Tadros F, Labeeb S, Makld H, Shehata M, Mikhail N, et al. Randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C in an Egyptian village: study description and 12-month results. *Dig Liver Dis.* 2004 Nov;36(11):752-9.
- [61] Strickland GT, Tanamly MD, Tadros F, Labeeb S, Makld H, Nessim D, et al. Two-year results of a randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 2005 Jul;37(7):542-3.
- [62] El-Zayadi AR, Attia M, Badran HM, El-Tawil A, Zalata K, Barakat E, et al. Non-interferon-based therapy: an option for amelioration of necro-inflammation in hepatitis C patients who cannot afford interferon therapy. *Liver Int.* 2005 Aug;25(4):746-51.
- [63] Huber R, Futter I, Ludtke R. Oral silymarin for chronic hepatitis C - a retrospective analysis comparing three dose regimens. *Eur J Med Res.* 2005 Feb 28;10(2):68-70.
- [64] Gordon A, Hobbs DA, Bowden DS, Bailey MJ, Mitchell J, Francis AJ, et al. Effects of *Silybum marianum* on serum hepatitis C virus RNA, alanine aminotransferase levels and well-being in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan;21(1 Pt 2):275-80.
- [65] Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, Rutter K, Beinhardt S, Hofer H, et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology.* 2008 Nov;135(5):1561-7.
- [66] Salmi HA, Sarna S. Effect of silymarin on chemical, functional, and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 1982 Jun;17(4):517-21.
- [67] Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol.* 1989 Jul;9(1):105-13.
- [68] Trinchet JC, Coste T, Levy VG, Vivet F, Duchatelle V, Legendre C, et al. [Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double-blind comparative study in 116 patients]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1989;13(2):120-4.
- [69] Feher J, Deak G, Muzes G, Lang I, Niederland V, Nekam K, et al. [Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases]. *Orv Hetil.* 1989 Dec 17;130(51):2723-7.
- [70] Bunout D, Hirsch S, Petermann M, de la Maza MP, Silva G, Kelly M, et al. [Controlled study of the effect of silymarin on alcoholic liver disease]. *Rev Med Chil.* 1992 Dec;120(12):1370-5.

- [71] Pares A, Planas R, Torres M, Caballeria J, Viver JM, Acero D, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol.* 1998 Apr;28(4):615-21.
- [72] Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2002 Oct 15;113(6):506-15.
- [73] Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs.* 1989 Sep;38(3):389-416.
- [74] Purohit V, Abdelmalek MF, Barve S, Benevenga NJ, Halsted CH, Kaplowitz N, et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jul;86(1):14-24.
- [75] Rambaldi A, Glud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD002235.
- [76] Duong FH, Christen V, Filipowicz M, Heim MH. S-Adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2006 Apr;43(4):796-806.
- [77] Martinez-Chantar ML, Garcia-Trevijano ER, Latasa MU, Perez-Mato I, Sanchez del Pino MM, Corrales FJ, et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am J Clin Nutr.* 2002 Nov;76(5):1177S-82S.
- [78] Parlesak A, Bode C, Bode JC. Free methionine supplementation limits alcohol-induced liver damage in rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998 Apr;22(2):352-8.
- [79] Song Z, Zhou Z, Chen T, Hill D, Kang J, Barve S, et al. S-adenosylmethionine (SAME) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice small star, filled. *J Nutr Biochem.* 2003 Oct;14(10):591-7.
- [80] Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989 May;24(4):407-15.
- [81] Loguercio C, Nardi G, Argenzio F, Aurilio C, Petrone E, Grella A, et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on red blood cell cysteine and glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease. *Alcohol Alcohol.* 1994 Sep;29(5):597-604.
- [82] Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, Caballeria L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999 Jun;30(6):1081-9.
- [83] Nakano H, Yamaguchi M, Kaneshiro Y, Yoshida K, Kigawa G, Nagasaki H, et al. S-adenosyl-L-methionine attenuates ischemia-reperfusion injury of steatotic livers. *Transplant Proc.* 1998 Nov;30(7):3735-6.
- [84] Coltorti M, Bortolini M, Di Padova C. A review of the studies on the clinical use of S-adenosylmethionine (SAME) for the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology.* 1990 Jan-Feb;12(1):69-78.
- [85] Gasso M, Rubio M, Varela G, Cabre M, Caballeria J, Alonso E, et al. Effects of S-adenosylmethionine on lipid peroxidation and liver fibrogenesis in carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *J Hepatol.* 1996 Aug;25(2):200-5.
- [86] Matsui H, Kawada N. Effect of S-adenosyl-L-methionine on the activation, proliferation and contraction of hepatic stellate cells. *Eur J Pharmacol.* 2005 Feb 10;509(1):31-6.

- [87] Pascale RM, Simile MM, De Miglio MR, Feo F. Chemoprevention of hepatocarcinogenesis: S-adenosyl-L-methionine. *Alcohol*. 2002 Jul;27(3):193-8.
- [88] Ansorena E, Garcia-Trevijano ER, Martinez-Chantar ML, Huang ZZ, Chen L, Mato JM, et al. S-adenosylmethionine and methylthioadenosine are antiapoptotic in cultured rat hepatocytes but proapoptotic in human hepatoma cells. *Hepatology* (Baltimore, Md. 2002 Feb;35(2):274-80.
- [89] Tine F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Journal of hepatology*. 1991 Sep;13(2):192-9.
- [90] Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. Multicenter Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995 Jun 1;332(22):1457-62.
- [91] ACRAS RN PM, Caum LC e cols. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com diversos interferons e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. *Arq Gastroenterol*. 2004;41(1):3-9.
- [92] Alberti A, Chemello L, Bonetti P, Casarin C, Diodati G, Cavalletto L, et al. Treatment with interferon(s) of community-acquired chronic hepatitis and cirrhosis type C. The TVVH Study Group. *J Hepatol*. 1993;17 Suppl 3:S123-6.
- [93] Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1426-32.
- [94] Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* (Baltimore, Md. 1997 Sep;26(3 Suppl 1):122S-7S.
- [95] Patel K, Zekry A, McHutchison JG. Steatosis and chronic hepatitis C virus infection: mechanisms and significance. *Clinics in liver disease*. 2005 Aug;9(3):399-410, vi.
- [96] McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *The New England journal of medicine*. 1998 Nov 19;339(21):1485-92.
- [97] Alves AV, e cols. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon-alfa e ribavirina: a experiência da secretaria de saúde do Rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol*. 2003;40(4):227-32.

Anexo 1:**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Estima-se que haja 170 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite “C” (VHC) no mundo (3% da população mundial) e cerca de 2,5 milhões de indivíduos infectados no Brasil, constituindo assim um problema de saúde pública.

Aproximadamente 85% dos casos evoluem para uma doença inflamatória hepática crônica. Pode progredir para cirrose hepática em aproximadamente 20% dos casos no decorrer de 20 anos.

A base do tratamento é a associação do interferon alfa 2^a ou 2b (INF- α) com a ribavirina, que elevou a taxa de cura para 33% em pacientes sem tratamento prévio com genótipo 1. Atualmente existe o interferon peguilado com melhor resposta de cura para o genótipo 1 (em torno de 42%), mas que apresenta custo elevado e é de difícil aquisição através do sistema público.

Você está sendo convidado a participar de um estudo para avaliar a ação da substância silimarina / metionina (SILIMALON®), associada ao tratamento com o interferon convencional e ribavirina na hepatite crônica pelo VHC com o objetivo de conseguirmos uma melhor taxa de cura. Serão incluídos no estudo apenas pacientes com hepatite C que nunca foram tratados previamente, com genótipo 1 e que sejam submetidos à biópsia hepática antes do tratamento. Os pacientes que não conseguirem eliminar o vírus até o 6^o mês, continuarão por mais doze meses em observação, utilizando SILIMALON ou placebo.

A biópsia hepática é um procedimento que pode ocasionar leve desconforto para o paciente (às vezes dor no local da punção) e risco pequeno de complicações.

A pesquisa consiste na administração de comprimidos de silimarina/metionina (SILIMALON®), para a metade dos pacientes e para a outra metade se administrará comprimidos com amido, que é uma substância sem efeitos para o organismo (placebo). Este tipo de trabalho, garante que os resultados reflitam com a maior veracidade o efeito da medicação. Além disso, também será dosado no sangue, uma substância relacionada com a fibrose hepática, o ácido hialurônico (AH), dosagem esta feita no início e no final do tratamento, quando então será feita uma correlação de seus níveis com a resposta no final do tratamento. Os pacientes que não conseguirem eliminar o vírus até o 6^o mês, continuarão por mais doze meses em observação, utilizando SILIMALON ou placebo.

Você será acompanhado mensalmente no ambulatório de hepatologia do HUCFF, sala 148, às segundas-feiras, das 8 às 12 horas e terá acesso à seus médicos, Dra. Patrícia Regina Pellegrini e Dr. Vilson de Lemos Júnior (tel: 2562-2731), sempre que tiver necessidade. Caso você, durante o estudo não responda ao tratamento ou queira abandoná-lo por qualquer motivo, não há qualquer impedimento para tal, sendo garantida a continuidade do acompanhamento da sua doença no ambulatório de hepatologia, assim como a possibilidade de adquirir o interferon peguilado pelo serviço público.

Todos os dados clínicos e laboratoriais colhidos durante o estudo serão utilizados unicamente para pesquisa, sendo garantido o sigilo de seu nome assim como de todas as informações inerentes ao tratamento.

A medicação em uso no estudo será distribuída gratuitamente, assim como as intervenções necessárias e os exames laboratoriais. Caso se comprove que a medicação é benéfica, aqueles que anteriormente receberam placebo (grupo controle), depois receberão a silimarina/metionina de forma idêntica ao grupo tratado.

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido e que solucionei dúvidas com os médicos assistentes, estando de acordo em participar do estudo de avaliação da silimarina/ metionina no tratamento da hepatite C associado à dosagem do ácido hialurônico.

Rio de Janeiro, de

de 2005.

Paciente / CPF / Identidade

Dr. Vilson de Lemos Jr CRM 5259225-2

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)