

O efeito da suplementação antioxidante na hepatite C, sobre a carga viral, transaminases e *status* oxidativo: um experimento randomizado em pacientes crônicos infectados.

Há relatos da relação linear inversa entre carga do vírus da Hepatite C, vitaminas C, E e beta-caroteno plasmáticos. O estudo avaliou o efeito do suplemento antioxidante na atividade da alanina aminotransferase sérica e nas cargas plasmáticas de HCV, em pacientes com infecção crônica por HCV.

Fármaco em estudo: sem fármaco

Autoria: GROENBAECK, K., FRIIS, H., HANSEN, M. *et al.* The effect of antioxidant supplementation on hepatitis C viral load, transaminases and oxidative status: a randomized trial among chronic hepatitis C virus-infected patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, p. 985–989. 2006.

Resumo

Introdução

Pesquisas prévias apontam para o papel do estresse oxidativo no processo fibrogenético levando à cirrose hepática. A expressão *in vitro* da proteína do vírus da Hepatite C (HCV) se mostrou como indutora de dano oxidativo; e diversos estudos de secção transversal observaram dano oxidativo aumentado e *status* antioxidante diminuído em pacientes crônicos infectados pelo HCV.

Foi relatada, recentemente, uma relação linear inversa entre a carga de HCV e a vitamina C, vitamina E e beta-caroteno plasmáticos. Se esta associação inversa reflete um relacionamento de causa-efeito, qualquer infectado pelo HCV tem suas exigências antioxidantes aumentadas. Assim sendo, a suplementação antioxidante dietética aumentada nestes pacientes, pode reduzir a progressão de doença hepática relacionada ao HCV.

Apesar do uso difundido de suplementos dietéticos entre pacientes, somente alguns pequenos estudos aleatórios de intervenção com antioxidantes dados aos pacientes com hepatite C crônica foram publicados e os resultados não são consistentes. Conseqüentemente, a finalidade principal deste estudo foi avaliar o efeito do suplemento antioxidante por seis meses nas atividades da alanina aminotransferase sérica (ALT) e nas cargas plasmáticas de HCV, bem como sobre os marcadores oxidativos e antioxidantes, em pacientes com infecção crônica por HCV.

Métodos

Este estudo foi randomizado, placebo-controlado, duplo-cego e conduzido entre 2000 e 2002. Pacientes com idade entre 18 e 75 anos, HCV crônico e ALT plasmática elevada nos últimos seis meses, bem como HCV-RNA detectável no soro foram incluídos no estudo.

Os pacientes eram excluídos se outra doença de fígado fosse diagnosticada ou se fossem positivos para HBsAg. Outros critérios de exclusão foram o uso de antivirais ou terapia imunossupressora dentro dos últimos seis meses, uso de suplementos com vitamina C, vitamina E ou selênio; doença respiratória, cardiovascular ou renal graves, epilepsia ou disfunção nervosa central.

Estando dentro dos critérios de inclusão, os pacientes foram aleatoriamente alocados para receber três cápsulas diárias, que continham vitamina C, E e selênio, ou placebo, por seis meses. As doses diárias dos antioxidantes foram 500 mg de ácido ascórbico, 945 UI de tocoferol e 200 mg de selênio. Os pacientes foram monitorados a cada mês durante 6 meses de suplementação. Em cada visita, amostras do sangue foram obtidas para exame para determinação do ALT sérico e do HCV-RNA plasmático.

Resultados

Vinte e três pacientes foram incluídos no estudo, 12 mulheres e 11 homens, com idade média de 45 anos (23-55 anos). Nenhum destes tinha precedentes ou sinais atuais de descompensação hepática. Dezesete pacientes (74%) tinham genótipo 1, com um número de carga viral elevada (9,18 contra 7,94 log₁₀ eqv/l, P=0,02), comparados à outros genótipos.

Após 3 meses de suplementação, o grupo que recebeu antioxidantes apresentou níveis plasmáticos mais elevados de ácido ascórbico (68,5 contra 26,9 mmol/L, P<0,001), alfa-tocoferol (41,2 contra 23,4 mmol/L, P=0,001) e relação alfa-tocoferol : s-colesterol (8,3 contra 4,6 mmol/mmol, P<0,001) comparados ao grupo placebo.

Nenhuma diferença foi observada entre o grupo suplementado e o placebo com relação ao HCV-RNA plasmático em 3 ou 6 meses, ou mesmo em uma mudança mediana da linha de base. Similarmente, não houve nenhuma diferença entre os grupos quando a análise foi repetida entre os 17 pacientes com genótipo 1 somente.

Após 3 meses do suplemento, nenhuma mudança das atividades de enzimas antioxidantes eritrocitárias foram observadas.

Alguns dos resultados encontram-se resumidos na tabela a seguir.

	Antioxidant group (n=12)	Placebo group (n=11)	P value
S-ALT (U/l)			
Baseline	81 (23; 145)	67 (27; 348)	0.61
Month 3	84 (60; 145)	71 (43; 240)	0.72
Month 6	70 (41; 150)	92 (37; 243)	0.60
Month 9	75 (33; 172)	93 (50; 298)	0.46
Δ (month 3-baseline)	6 (-55; 24)	4 (-108; 35)	0.60
Δ (month 6-baseline)	-8 (-34; 19)	-6 (-105; 53)	0.60
P-HCV-RNA (log ₁₀ eqv/l)			
Baseline	9.20 (6.78; 10.00)	8.54 (6.30; 10.00)	0.09
Month 3	9.08 (7.18; 10.00)	8.99 (7.88; 9.86)	0.78
Month 6	9.27 (6.90; 9.77)	8.95 (8.04; 9.73)	0.45
Month 9	9.13 (7.90; 10.20)	8.83 (7.54; 9.90)	0.70
Δ (month 3-baseline)	-0.12 (-0.89; 0.50)	0.18 (-0.36; 1.01)	0.36
Δ (month 6-baseline)	0.17 (-0.80; 0.93)	0.41 (-0.27; 1.10)	0.24

^aValues are given as median (range). Five patients were lost: two in the antioxidant and two in the placebo group before the 3-month control, and one in the placebo group before the 9-month control.

Tabela 1. Efeito da suplementação antioxidante nos níveis séricos de ALT e sobre a carga viral em 23 pacientes com infecção crônica por HCV (dados originais).

Conclusões

Em conclusão, a suplementação com vitaminas C, E e com selênio em pacientes bem compensados infectados pelo HCV não parece ter efeito benéfico. Isto, entretanto, não descarta a possibilidade da intervenção ter efeitos em outros resultados tais como a fibrogênese, ou nos mesmos resultados, entre pacientes esgotados de antioxidantes.

Leitura Sugerida

1. Bedossa P, Houglum K, Trautwein C, Holstege A, Chojkier M. Stimulation of collagen α1 (I) gene expression is associated with lipid peroxidation in hepatocellular injury: a link to tissue fibrosis? *Hepatology* 1994; 19:1262-1271.
2. Boya P, Pena A, Beloqui O, Larrea E, Conchillo M, Castelruiz Y, et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31:808-814.
3. De Maria N, Colantoni A, Fagioli S, Liu GJ, Rogers BK, Farinati F, et al. Association between reactive oxygen species and disease activity in chronic hepatitis C. *Free Radical Biol Med* 1996; 21:291-295.
4. Jain SK, Pemberton PW, Smith A, McMahon RFT, Burrows PC, Aboutwerat A, et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease. *J Hepatol* 2002; 36:805-811.
5. Lee KS, Buck M, Houglum K, Chojkier M. Activation of hepatitis stellate cells by TNFα and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995; 96:2461-2468.
6. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002; 122:366-375.

Artigo Técnico Infectologia é parte integrante do SAP[®], produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.