

TERAPÊUTICA DA HEPATITE CRÔNICA NÃO-A, NÃO-B COM INTERFERÃO ALFA RECOMBINADO E FACTORES QUE INFLUENCIAM A RESPOSTA AO TRATAMENTO

FÁTIMA SEREJO, F. RAMALHO, R. MARINHO, M. RAIMUNDO, J. VELOSA, M. CARNEIRO DE MOURA

Unidade de Hepatologia e Centro de Gastroenterologia. Universidade de Lisboa (INIC). Hospital de Santa Maria

RESUMO

Para avaliar o efeito do Interferão alfa recombinado no tratamento da hepatite crónica NANB foram estudados 18 doentes, 11 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, com idade média de 43 anos. Foi utilizado o Interferão alfa 2b em doses tituladas, inicialmente de 5 m.U. × 3/semana, durante 9 meses. Durante o tratamento os doentes foram submetidos a uma avaliação mensal clínica e bioquímica. Os doentes foram avaliados ao 3.º mês de terapêutica havendo uma resposta completa em 11 (65%) e parcial em 3 (16%). Quatro doentes (22%) não responderam durante este período. Ao 6.º mês de tratamento 10 doentes (55,5%) mantiveram resposta completa, 5 (27,7%) resposta parcial e 3 (16,6%) continuaram sem responder. Dos 7 doentes que já terminaram o tratamento de 9 meses, 4 (57%) persistiram com resposta completa e 2 (28,5%) com resposta parcial e apenas 1 doente não respondeu. Dos 5 doentes que completaram o follow-up de 3 meses, 3 (60%) recidivaram depois da interrupção do tratamento. O valor médio inicial mais baixo das transaminases foi um factor preditivo de boa resposta ao tratamento ($P < 0.05$). Dos efeitos secundários do Interferão alfa, a síndrome gripal foi mais frequente, surgindo em 72% dos doentes. Não foram observadas alterações indesejáveis dos parâmetros laboratoriais, nomeadamente hematológicos e nenhum doente suspendeu a terapêutica devido aos efeitos secundários do Interferão. Os resultados deste estudo indicam que os 9 meses de tratamento com Interferão alfa 2b foram muito eficazes na normalização ou na melhoria do valor das transaminases dos doentes com hepatite crónica NANB. Contudo, a elevada recidiva observada sugere a necessidade de mais estudos para estabelecer a dose e a duração terapêutica óptimas para induzir uma resposta completa e permanente.

SUMMARY

Therapy of chronic non A non B hepatitis with alfa interferon. Predictive factors of response to treatment

To assess the efficacy of therapy with alfa Interferon in chronic hepatitis C (NANB), 18 patients were enrolled in an open trial. Eleven were males and 7 females with a mean age of 43 years. Interferon alfa 2b was used in titrated doses for 9 months and the treatment was started with 5 m.U./Ti. During therapy, the patients were evaluated clinically and biochemically. A liver biopsy was done within 3 months after the completion of treatment. The serum alanine aminotransferase (ALT) level became completely normal in 11 patients (61%) at 3 months of therapy and a partial response was seen in 3 (16%). At the 6 months the ALT sustained normal in 10 patients (55%) and a partial response was seen in 5 (27,7%). Four out of 7 patients (57%) who completed the therapy had complete response and 2 (28,5%) a partial response. From 5 patients who completed the follow-up, 3 (60%) had a relapse of ALT levels. A low level of ALT at the beginning of treatment had a predictive value of response to the therapy ($P < 0.05$). The side effects of interferon therapy were usually mild. Fever, myalgias and headaches were seen in 72% of patients in the first two weeks of therapy. No haematological alterations were seen. We conclude that a 9 month course of interferon therapy is effective in controlling disease activity in many patients with chronic NANB hepatitis. However, the high relapse rate suggest that future studies should establish the optimal dose and duration of treatment to induce a complete resolution of the disease.

INTRODUÇÃO

A Hepatite Crónica Não-A Não-B (NANB) é geralmente uma doença insidiosa, muitas vezes assintomática, que evolui em 60 a 70% dos casos para a cronicidade; destes, 15 a 20% evoluem para a cirrose hepática¹.

A prevalência de Hepatite Aguda NANB esporádica é muito variável conforme a origem das publicações, mas a evolução para a cronicidade parece ser inferior à da Hepatite pós-transfusional^{2,3}.

Até agora, o diagnóstico de Hepatite NANB tem sido efectuado excluindo outras causas possíveis de doença hepática⁴.

Recebido para publicação: 21 de Fevereiro de 1991

Os estudos de Houghton et al⁵ durante os últimos 6 anos levaram recentemente ao isolamento, a partir do plasma de chimpanzés com hepatite NANB, de um genoma de um agente viral que foi designado por vírus de hepatite C (VHC). Esta descoberta levou ao aparecimento de testes para detecção dos anticorpos anti-VHC, usando para o efeito genomas obtidos por recominação genética⁶. Os trabalhos entretanto publicados parecem implicar o VHC como principal agente causal da hepatite NANB pós-transfusional e esporádica.

Até recentemente desconhecia-se qualquer terapêutica que fosse eficaz nesta infecção. O aparecimento do Interferão

comercializado permitiu estudos controlados sobre a sua eficácia no tratamento da Hepatite crónica viral. Desde o trabalho pioneiro de Hoofnagle et al, publicado em 1986⁷, outros surgiram a demonstrar que o Interferão é útil no tratamento de muitos doentes com Hepatite viral NANB^{8,9,10}. Contudo, as respostas à terapêutica têm sido diferentes, dependendo não só da dose de Interferão utilizada, mas também do tempo de terapêutica. Os primeiros ensaios na Hepatite crónica NANB⁸⁻¹⁰ demonstraram uma eficácia de cerca de 45%, com doses de Interferão de 3 milhões de unidades, administradas por um período de 6 meses.

As recidivas com este esquema terapêutico variaram entre 51 e 90%. Mais recentemente têm sido propostas terapêuticas mais prolongadas, de 9 a 12 meses, na tentativa de melhorar a resposta ao tratamento e reduzir as recidivas¹¹.

Nesta base, o objectivo do nosso trabalho consistiu em avaliar a eficácia e a segurança do Interferão alfa-2b em doentes com hepatite crónica viral NANB, determinar a prevalência do anticorpo anti-VHC e definir os factores de resposta à terapêutica.

MATERIAL

Os doentes foram seleccionados da consulta de Hepatologia do Hospital de Santa Maria, preenchendo os critérios de diagnóstico de hepatite crónica NANB: transaminases elevadas durante um período mínimo de 6 meses; exclusão de outras infecções víricas, nomeadamente o vírus da hepatite B, o Citomegalovírus e o vírus Epstein-Barr; exclusão de hepatite crónica autoimune, hepatite tóxica medicamentosa, deficiência de α 1-anti-tripsina, doença de Wilson, hemocromatose e doença hepática alcoólica.

As características dos doentes estudados estão reunidas no quadro 1. Foram seleccionadas 18 doentes, 11 do sexo masculino e 7 do sexo feminino com idade média de 43 ± 15 anos (limites: 20-65 anos). Nove doentes tinham o diagnóstico de Hepatite crónica pós-transfusional (PT), 8 Hepatite crónica esporádica (EP) e 1 tinha antecedentes de toxicod dependência.

Dos 18 doentes estudados, 8 (44%) referiram história de hepatite aguda.

O anticorpo para o vírus da hepatite C (anti-VHC) foi positivo em 78% dos casos, pertencendo 8 doentes ao grupo de Hepatite PT e 6 ao grupo de Hepatite EP.

Os marcadores de infecção passada pelo vírus de hepatite B (anti-HBs e/ou anti-HBc) foram positivos em 44% dos casos, mas todos ADN-VHB negativos. O diagnóstico histológico foi de Hepatite crónica activa em 15 doentes (83%),

QUADRO 1—Características dos doentes estudados

N.º de doentes	18
Sexo M/F	11/7
Idade média	43 ± 15
Hepatite pós-transfusional	9 (50%)
Hepatite esporádica (EP)	8 (44,4%)
Toxicod dependência	1
História de hepatite aguda	8 (44,4%)
Anti-VHC + vo	14 (77,7%)
(PT)	8 (57,1%)
(EP)	6 (42,8%)
Marcadores do VHB	8 (44%)
Anti-HBc + vo	3
Anti-HBs + Anti-HBc + vo	4
Anti-HBs + vo	1
Histologia	
HCL	1
HCA	15 (83%)
HCA/C	2

VHC (Vírus da Hepatite C); VHB (Vírus da Hepatite B); HCL (Hepatite Crónica Lobular); HCA (Hepatite Crónica Activa); HCA/C (Hepatite Crónica Activa com Cirrose)

Hepatite crónica lobular em 1 (5,5%) e de Hepatite crónica activa com cirrose em 2 (11%). Foram excluídos do protocolo terapêutico os doentes com idade inferior a 12 ou superior a 65 anos, doentes que receberam terapêutica anti-viral ou imunomoduladora nos últimos 12 meses, doentes com doença renal, cardiovascular, pulmonar ou hematológica, doentes com cirrose hepática descompensada e mulheres grávidas ou a amamentar.

MÉTODOS

Foi efectuado um ensaio, não controlado, no qual os doentes foram previamente informados sobre os objectivos e os eventuais efeitos secundários do Interferão.

Os doentes foram tratados com Interferão α -2b durante um período de 9 meses. A eficácia de terapêutica foi definida para 2 tipos de resposta: a) *resposta completa* com normalização das transaminases durante o tratamento e b) *resposta parcial* quando existe uma redução de 50% do valor inicial das transaminases.

No 1.º mês de terapêutica os doentes foram avaliados semanalmente. No 2.º mês as observações foram quinzenais e a partir do 3.º mês passaram a ser mensais. A avaliação clínica incluiu a observação médica, controlo virológico com a determinação do anticorpo para o vírus da hepatite C (anti-VHC) e dos marcadores convencionais do vírus da hepatite B, e controlo laboratorial com determinação do homograma, ureia, glicemia, creatinina, transaminases glutâmico-oxaloacética (TGO) e glutâmico-pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, gamaglutamil-transpeptidase, bilirrubina total, protrombograma e tempo de protrombina.

Interferão (IFN)

Utilizado o IFN α -2b recombinado em doses tituladas, inicialmente de 5 milhões de unidades (5×10^6 U), administrado por via S.C. \times 3/semana e durante um período de 2 meses. Se no fim deste período houvesse normalização das transaminases (TGP), a dose passava a 3×10^6 U \times 3/semana por mais um período de 2 meses. Finalmente, se a TGP persistisse normal, reduzia-se a dose para $1,5 \times 10^6$ até ao final do tratamento. Em caso de recidiva voltava-se à dose anteriormente eficaz e seguia-se o esquema atrás referido. Se a TGP persistisse alterada durante todo o período de tratamento, mantinha-se a dose inicial de 5×10^6 U até perfazer os 9 meses.

A dose era reduzida para os valores mínimos de $1,5 \times 10^6$ \times 3/semana se os neutrófilos descessem para valores abaixo de $2.500/\text{mm}^3$, as plaquetas de $70.000/\text{mm}^3$, se a creatinina fosse superior a $1,5 \text{ mg/dl}$, a pressão diastólica superior a 90 mmHg ou se o doente tivesse sintomas incapacitantes. A terapêutica era suspensa se os valores revelassem neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$, plaquetas $< 45000/\text{mm}^3$, creatinina $> 2 \text{ mg/dl}$, pressão diastólica $> 100 \text{ mmHg}$ ou sinais sistémicos graves.

Marcadores do Vírus da Hepatite B (VHB)

O AgHBs, anti-HBs, AgHBe, anti-HBe e anti-HBc foram pesquisados por ensaio imunoenzimático, usando testes comerciais.

Marcador do Vírus da Hepatite C (VHC)

O anticorpo contra o vírus da Hepatite C (anti-VHC) foi pesquisado por ensaio imunoenzimático, usando testes comerciais (Ortho Diagnostic Systems).

Análise Estatística

Na análise dos resultados foram usados os testes t student e o qui-quadrado.

RESULTADOS

Após o início da terapêutica com Interferão assistiu-se a uma redução rápida das transminases entre a 1.^a e a 4.^a semana em 80% dos casos (Fig. 1A).

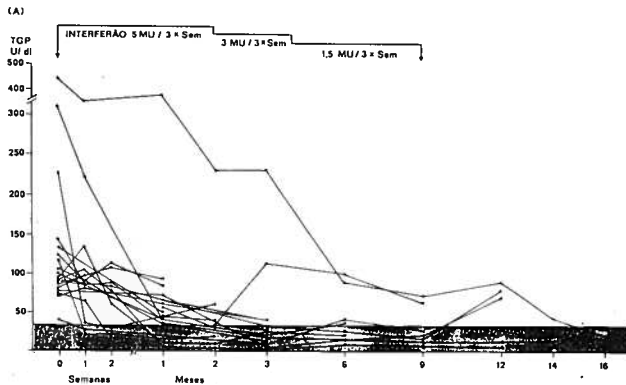
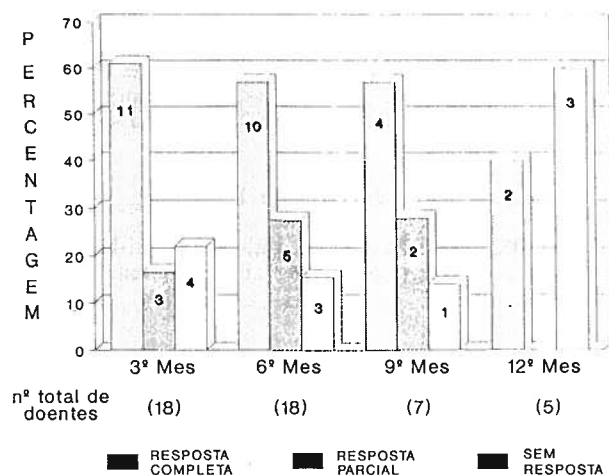


Fig. 1A — Evolução da TGP em 18 doentes com hepatite crônica NANB tratados com α -2b interferão.

A avaliação da resposta ao tratamento (Quadro 2) mostra que ao 3.^o mês de terapêutica a resposta foi completa em 11 doentes (61%), parcial em 3 (16%) e 4 (22%) não responderam durante este período. Ao 6.^o mês 10 doentes (55,5) persistiram com resposta completa, 5 (27,7%) com resposta parcial e 3 (16,6) continuaram sem responder. Dos 7 doentes que completaram os 9 meses de tratamento, 4 (57%) mantiveram uma resposta completa com a dose de 1,5 MU de IFN e 2 (28,5%) resposta parcial, concluindo-se que o Interferão induziu resposta em 85% dos doentes. Nenhum doente recidivou durante o tratamento, mas dos 5 doentes que completaram o follow-up de 3 meses, 3 (60%) recidivaram após interrupção da terapêutica.

QUADRO 2 — Avaliação da resposta a terapêutica com α -2b interferão na hepatite crônica NANB



Nos doentes que responderam, a média inicial dos valores das transaminases foi significativamente inferior ($TGP-74 \pm 60$ U/dl, $P < 0.05$) quando comparada com a média dos valores nos doentes que não responderam ($TGP-242 \pm 141$ U/dl). (Fig. 1B).

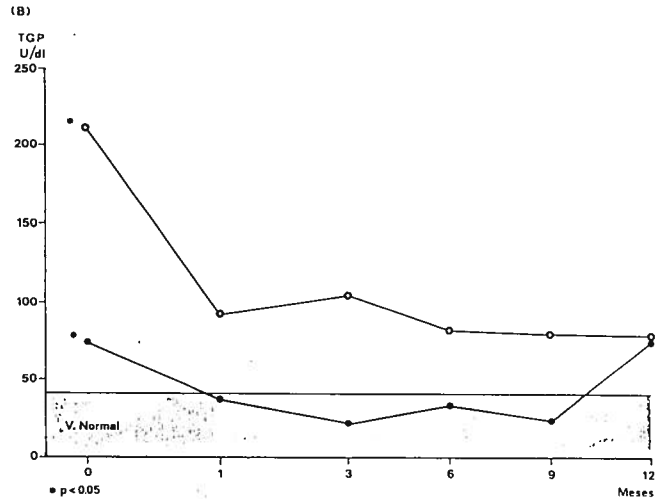


Fig. 1B — A) Evolução da TGP em 18 doentes com hepatite crônica NANB tratados com interferão alfa-2B (IFN); B) Média das transaminases nos dois grupos de doentes, com resposta completa (Δ) e sem resposta (\circ).

Comparando as características pré-tratamento em relação ao tipo de resposta nos 7 doentes que completaram os 9 meses de terapêutica (Quadro 3), verificamos que, apesar de não ser estatisticamente significativo, dado o pequeno número de casos estudados, a idade mais jovem e a ausência de cirrose também parece favorecer a resposta ao tratamento com Interferão. Contudo, a presença dos marcadores do VHB e do anticorpo anti-VHC não influenciariam a resposta à terapêutica.

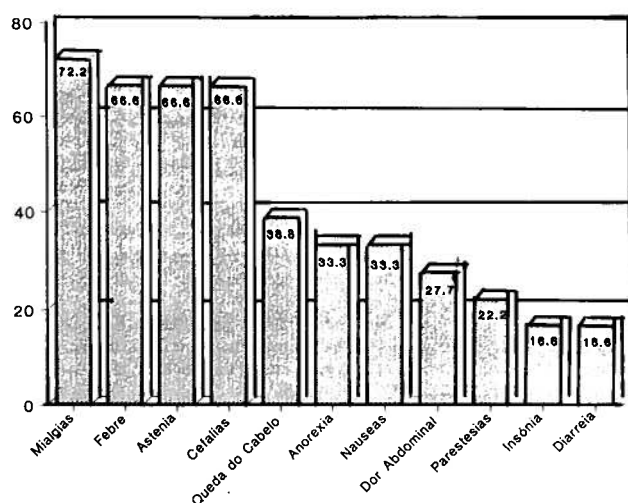
QUADRO 3 — Características pré-tratamento em relação ao tipo de resposta, nos 7 doentes que completaram o tratamento

	Resposta completa	Resposta parcial	Sem resposta
Sexo M/F	3/1	1/1	1/-
Idade	46	41	65
TGP (U/L)	76	266	90
Epidemiologia			
Pós-transfusional	3		1
Esporádica	1	2	
História de hepatite	3	1	1
Marcadores VHB+vo	2		1
Anti-VHC+vo			
Pós-transfusional	3		1
Esporádica	1	2	
Duração da infecção (anos)	3,2	10	2
Histologia			
HCL	1		
HCA	3	2	
HCA/C	—		1

HCL (Hepatite crônica lobular); HCA (Hepatite crônica activa); HCA/C (Hepatite crônica activa com cirrose); VHC (Vírus da Hepatite C); VHB (Vírus da Hepatite B)

Dos efeitos acessórios do Interferão, 72% dos doentes referiram, imediatamente após a 1.^a injeção, um quadro clínico semelhante a uma síndrome gripal, com mialgias, febre e cefaleias (Quadro 4). Os sintomas foram transitórios, desaparecendo rapidamente após terapêutica com paracetamol. Uma doente suspendeu o tratamento ao fim de 1 mês, devido ao aparecimento de hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas.

QUADRO 4 — Efeitos secundários do interferão



Não foram observadas alterações indesejáveis dos parâmetros laboratoriais, nomeadamente dos parâmetros hematológicos, e nenhum doente suspendeu a terapêutica devido aos efeitos secundários do Interferão.

DISCUSSÃO

O vírus da Hepatite C (VHC) é a causa mais comum de Hepatite pós-transfusional, com valores estimados em cerca de 85% e é o agente causal de cerca de 50% da hepatites esporádicas^{12,13}. Os testes serológicos da 1.^a geração, utilizados para determinar a presença do anti-VHC são pouco sensíveis e por isso podem falhar na identificação de algumas infecções provocadas pelo vírus da hepatite C. É provável que este vírus seja responsável por muitas, se não todas, as infecções dos doentes actualmente considerados anti-VHC negativos.

A terapêutica da Hepatite crónica NANB com Acyclovir ou corticóides, provou ser ineficaz^{14,15}. Recentemente, o Interferão tem sido a terapêutica de escolha nesta doença, devido às suas propriedades antivirais e imunomoduladoras^{16,17}. A terapêutica com Interferão nos nossos doentes, resultou numa rápida descida das transaminases por valores normais ou próximo dos valores normais, em cerca de 80% dos casos. Nesta infecção a lesão hepatocelular está directamente relacionada com o efeito citopático do vírus contrariamente ao vírus da hepatite B, cuja agressão é essencialmente mediada pelos linfócitos T citotóxicos¹⁸. A descida rápida dos valores das transaminases cujo fenómeno parece ser um factor indicador de boa resposta à terapêutica⁷⁻¹⁰ sugere que o principal mecanismo do IFN nesta infecção se deve ao seu efeito antiviral. No nosso ensaio podemos afirmar que a ausência de normalização das transaminases até ao 4.^o mês de tratamento é indicadora de não resposta. Contudo, há excepções à regra e, num dos nossos doentes, a normalização das transaminases foi tardia, já após ter terminado a terapêu-

tica. Curiosamente, este doente persiste com normalização enzimática 9 meses depois do final do tratamento.

A percentagem de respostas obtida neste ensaio piloto é superior à encontrada por G. Davis et al⁸ e Bisceglie et al⁹. Estes autores utilizam doses inferiores de interferão e um tempo de terapêutica mais curto, o que pode explicar as diferenças. Trabalhos mais recentes vieram demonstrar que doses mais baixas de interferão, administradas por períodos mais longos, melhoraram a eficácia^{11,19}, sendo proposto actualmente 9 a 12 meses de tratamento para esta infecção viral.

Dos doentes que responderam, 60% recidivaram até ao 3.^o mês de *follow-up*. Estes resultados são semelhantes aos de G. Davis et al⁸, mas no ensaio efectuado por Bisceglie et al⁹ as recidivas surgiram em 90% dos casos. Contudo, ambos utilizaram doses de interferão e tempos de terapêutica semelhantes. Deste modo, outros factores parecem influenciar a recidiva da infecção. De entre eles, os factores demográficos terão eventualmente uma palavra a dizer. Apesar de outros ensaios utilizarem doses mais baixas de Interferão por períodos mais prolongados os resultados da literatura quanto à redução das recidivas usando os diferentes esquemas terapêuticos propostos permanecem controversos²⁰.

Dos outros factores preditivos de boa resposta encontrados no nosso ensaio, o valor inicial mais baixo das transaminases tem sido pouco referido na literatura⁹. Sendo o vírus citopático, um valor baixo de transaminases poderá significar infeciosidade reduzida, facilitando a resposta do agente antiviral.

Tal como o referido por Hoofnagle et al⁷ e Marcellin et al²¹ a presença ou ausência do anticorpo anti-VHC não interferiu com a resposta à terapêutica dos nossos doentes.

Os efeitos acessórios do Interferão estão directamente relacionados com a dose^{22,23}. As complicações foram escassas e transitórias, sendo as mais importantes as associadas à síndrome *gripal* inicial que surgiu em 72% dos doentes. Contudo, há a salientar que 28% permaneceram assintomáticos sendo este valor superior aos que têm sido descritos noutros trabalhos^{8,24}. As alterações hematológicas são dos efeitos secundários mais frequentes^{22,25}, mas nos nossos doentes estes parâmetros não sofreram grandes modificações.

Estes resultados preliminares sugerem-nos continuar o nosso estudo, alargando a amostra e o tempo de *follow-up*, de modo a esclarecer algumas dúvidas que persistem quanto à terapêutica da Hepatite crónica NANB.

Ainda não existem regras bem definidas para actuação nos doentes que não respondem ao tratamento ou nos que recidivam: Associar novos agentes imunomoduladores? Associar outros anti-virais? Utilizar tempos de terapêutica mais prolongados?

A inibição da replicação viral induzida pelo Interferão só poderá ser confirmada através da determinação do próprio antígeno e do RNA do vírus da Hepatite C. Estes estudos virão no futuro ajudar a compreender melhor o benefício do Interferão no tratamento da Hepatite crónica NANB, assim como a história natural desta infecção.

BIBLIOGRAFIA

- REALDI G., ALBERTI A., RUGGE M. et al.: Long-term follow-up of acute and chronic non A non B pós-transfusion hepatitis: evidence of progression to liver cirrhosis. *Gut* 1982; 23: 270-275.
- NORKRANS G.: Clinical, epidemiological and prognostic aspects of hepatitis A, B and NANB *Scand. J Inf Dis* 1978; Suppl 17: 1-44.
- NORKRANS G., FROSNER G., HERMODSSON S., IWARSON S.: Clinical, epidemiological and prognostic aspects of hepatitis Non A Non B a comparison with hepatitis A and B *Scand. J Inf Dis* 1979; 11: 259-264.

4. CARNEIRO DE MOURA M.: Hepatite Não A, Não B Hepatite C. *Acta Med Port* 1990; 3: 209-212.
5. CHOO Q.L., KUO G., WEINER A.J., OVERBY L.R., BRADLEY D.W., HOUGHTON M.: Isolation of cDNA clone derived from a blood born non A non B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
6. KUO G., CHOO Q.L., ALTER H.L., HOUGHTON M. et al.: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A non B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
7. HOOFNAGLE J.H., MULLEN K.D., JONES D.B. et al.: Treatment of chronic non A non B hepatitis with recombinant interferon a preliminary report. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575-1578.
8. DAVIS G.L., BALART L.A., SCHIFF E., LINDSAY K., BODENHEIMER H.C., PERRILLO J.R.R. et al.: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant Interferon alfa. A multicenter randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-1505.
9. BISCEGLIE A.M., MARTIN P., KASSIAMIDES C. et al.: Recombinant Interferon alfa therapy for chronic hepatitis C a randomized double blinded placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1506-1510.
10. JACYNA M.R., BROOKS M.G., LOKE R.H.T., MURRAY-LYON, THOMAS H.C.: Randomized controlled trial of Interferon alfa Linnfoblastoid interferon in chronic non A non B hepatitis. *Br Med J* 1989; 298: 80-82.
11. VOGAL P.T.W., PRISTANTA H., DEIMER J. et al.: One year treatment of chronic non A non B hepatitis with interferon alfa-2b. *J Hepatol* 1990; 11 Suppl. 1: 550-553.
12. ALTER M.J., GERETY R.J., SMALWOOD L.A. et al.: Sporadic non A non B hepatitis frequency and epidemiology in an urban U S population. *J Inf Disease* 1982; 145: 886-893.
13. DIENSTAG J.L.: Non A non B hepatitis Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 1983; 85: 439-462.
14. PAPPAS S.C., HOOFNAGLE J.H., YOUNG N., STRAUSS S.E., JONES E.A.: Treatment of chronic non A non B hepatitis with acyclovir pilot study. *J Med Virol* 1985; 15: 1-9.
15. STOKESL, LOPES W.C., BALART L.A.: Effects of short-term corticosteroid therapy in patients with chronic non A non B hepatitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1783 (abstract).
16. DAVIS G.L., HOOFNAGLE J.H.: Interferon in viral hepatitis: role in pathogenesis and treatment. *Hepatology* 1986; 6: 1038-1041.
17. PETERS M.: Mechanisms of action of Interferons. *Sem Liv Dis* 1989; 9 (n.º 4): 235.
18. LAMELIN J.P., TREPO C.: The hepatitis B virus and the peripheral blood mononuclear cells: a brief revue. *J Hepatol* 1990; 10: 120-124.
19. SARACCO G., ROSINA F., CERVENZIA M.R.T. et al.: A randomized controlled trial of interferon alfa-2b as therapy for chronic non A non B hepatitis. *J Hepatol* 1990; 11: 543-549.
20. DAVIS G.L.: Recombinant-interferon treatment. *J Hepatol* 1990; 11: 572-577.
21. MARCELLIN P., GIOSTRE E., BOYER N., LORIOT M.A., BENHAMOU J.P.: Is the response to recombinant alpha interferon related to the presence of antibodies to hepatitis C virus in patients with chronic non A non B hepatitis? *J Hepatol* 1990; 11: 77-79.
22. DODDEY J.S., DAVIS G.L., PETERS M. et al.: Pilot study of recombinant human-interferon for chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1986; 90: 150-157.
23. RENAULT P.F., HOOFNAGLE J.H.: Side effects of alpha Interferon. *Sem Liv Dis* 1989; 9 (n.º4): 273.
24. VELOSA J., RAMALHO F., SARAIVA A., MARINHO R., CARNEIRO DE MOURA M.: Tratamento da hepatite crónica B e delta com o Interferão alfa recombinante. *O Médico* 1988; 118: 54-64.
25. HOOFNAGLE J.H., PETERS M.G., MULLEN K.D. et al.: Randomized controlled trial of a four-month course of recombinant alpha interferon in chronic non A non B hepatitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1318-1325.

Pedido de Separatas:
 Fátima Serejo
 Quinta da Alagoa lote D-39 3.º Dt.º
 Carcavelos
 2775 Parede



Hospital Santa Maria - vista aérea.