

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

DANDHARA DE LIMA CARDOSO ALMEIDA
JÚLIA CORRÊA ARÊAS SALDANHA
MAGDA FORNACIARI FAVARATO

**A INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D NA EVOLUÇÃO DA
INFECÇÃO CRÔNICA POR HEPATITE C**

VITÓRIA
2019

DANDHARA DE LIMA CARDOSO ALMEIDA
JÚLIA CORRÊA ARÊAS SALDANHA
MAGDA FORNACIARI FAVARATO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Prof.^a Mariana Poltronieri Pacheco
Co-orientadora: Prof^a Mestre Izabelle Venturini Signorelli

**A INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D NA EVOLUÇÃO DA
INFECÇÃO CRÔNICA POR HEPATITE C**

VITÓRIA
2019

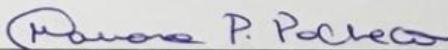
DANDHARA DE LIMA CARDOSO ALMEIDA
JÚLIA CORRÊA ARÉAS SALDANHA
MAGDA FORNACIARI FAVARATO

**A INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D NA EVOLUÇÃO DA
INFECÇÃO CRÔNICA POR HEPATITE C**

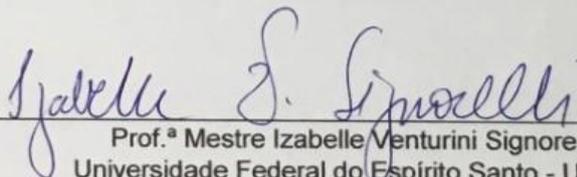
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do grau de Médico.

Aprovada em ____ de _____ de 2019.

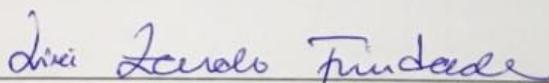
BANCA EXAMINADORA



Prof.ª Mariana Poltronieri Pacheco
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Orientadora



Prof.ª Mestre Izabelle Venturini Signorelli
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES
Co-orientadora



Prof.ª Livia Zardo Trindade
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter nos concedido plenitude, sabedoria e, sobretudo, paciência para concluir esse trabalho.

Aos nossos pais, por estarem ao nosso lado durante toda a caminhada, torcendo e também nos amparando nos momentos mais difíceis.

À professora Mariana Poltronieri Pacheco, nossa orientadora, por nos acolher como orientandos e por toda a paciência e dedicação.

À professora Izabelle Venturini Signorelli, por nos coorientar, pelo apoio e carinho.

“A persistência é o menor caminho para o êxito.”

Charles Chaplin

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Hepatite C representa um significativo impacto na saúde mundial e pode levar desde alterações histológicas mínimas à extensa fibrose e cirrose, com ou sem evolução para o carcinoma hepatocelular (CHC). A deficiência de vitamina D é observada com muita frequência entre pacientes com doença hepática crônica, independentemente da etiologia, instituindo uma relação inversamente proporcional entre níveis séricos de vitamina D e fibrose hepática.

OBJETIVO: Realizar um levantamento bibliográfico e avaliar a correlação entre os níveis de vitamina D e a hepatite C crônica, avaliando a sua influência na doença e na resposta ao tratamento.

MÉTODOS: Estudo não experimental, descritivo, do tipo revisão bibliográfica. Usado como base de dados o PubMed, realizando-se uma busca com os localizadores “Hepatitis C” e “Vitamin D”.

DISCUSSÃO: Ainda não está totalmente elucidado se em hepatopatias crônicas, incluindo hepatite viral crônica C, os baixos níveis de vitamina D são a causa ou a consequência do agravamento do quadro. Existem diversos indícios que apoiam uma possível associação inversa dos níveis de vitamina D com fibrose hepática induzida por hepatite viral crônica. A vitamina D está implicada na inibição da inflamação e fibrose hepática. Acredita-se que a vitamina D inibe o crescimento celular do CHC e suprime danos no DNA. Ainda não está claro como a suplementação de vitamina D melhora a resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes com hepatite C crônica em terapia antiviral, porém sabe-se da sua direta relação com o grau de inflamação.

CONCLUSÃO: Apesar da literatura relatar que a deficiência de vitamina D tem relação inversa com a inflamação hepática induzida pelo vírus C, são necessários novos estudos para elucidar melhor o papel da vitamina D na evolução da infecção crônica da hepatite C.

Palavras-chave: Hepatite C. Vitamina D. Hipovitaminose D.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hepatitis C represents a significant impact on global health and can lead from minimal histological changes to extensive fibrosis and cirrhosis, with or without progression to hepatocellular carcinoma (HCC). Vitamin D deficiency was related more often in patients with chronic liver disease, independent of etiology, setting up an inversely proportional relationship of vitamin D serum levels and liver fibrosis.

OBJECTIVE: To perform a literature review and evaluate the correlation between vitamin D levels and chronic hepatitis C, evaluate the evolution of the disease and a response to treatment.

METHODS: Study non-experimental, descriptive, as bibliographic review. Used PubMed database by conducting a search with the "Hepatitis C" and "Vitamin D" locators.

DISCUSSION: It is not fully elucidated that in chronic liver diseases, including chronic viral hepatitis, low levels of vitamin D are the cause or the consequence of worsening of the condition. There are many evidences that supports an inverse association between vitamin D levels and liver fibrosis induced by chronic viral hepatitis. Vitamin D is implicated in the inhibition of inflammation and liver fibrosis. It seems that vitamin D inhibits the cell growth of HCC and suppress DNA damages. It is still unclear how a vitamin D supplementation improves a sustained virological response (SVR) in patients with chronic hepatitis C in antiviral therapy, however it is known that there is association with inflammation.

CONCLUSION: Despite the literature related that vitamin D deficiency has inverse relation with liver inflammation induced by virus C, it is necessary to realize new studies to elucidate the role of vitamin D in the evolution of chronic hepatitis C infection.

Keywords: Hepatitis C. Vitamin D. Hypovitaminosis D.

LISTA DE SIGLAS

25OHD – 25 hidróxi-vitamina D

Anti-VHC – Anticorpos contra o vírus da hepatite C

CHC – Carcinoma Hepatocelular

DAA – Antivirais de ação direta

IFN – Interferon

PEG-IFN – Interferon peguilado

PEG-IFN α – Interferon peguilado alfa

RBV – Ribavirina

RNA – Ácido ribonucleico

RVS – Resposta virológica sustentada

TLR2 - Receptores hepáticos Toll-like 2

TLR4 - Receptores hepáticos Toll-like 4

TNF-alfa – Fator de necrose tumoral alfa

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

VHC-RNA – Ácidos ribonucleicos do vírus da hepatite C

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma laboratorial para diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C	14
Figura 2 – Fontes de vitamina D e sua metabolização	17

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	A HEPATITE C	11
1.1.1	Epidemiologia	11
1.1.2	Transmissão	12
1.1.3	Quadro clínico	12
1.1.4	Diagnóstico	13
1.1.5	Tratamento	14
1.1.6	Manifestações extra-hepáticas	15
1.2	VITAMINA D	16
2	JUSTIFICATIVA	19
3	OBJETIVO	20
4	METODOLOGIA	21
5	DISCUSSÃO	22
5.1	Hepatite C e hipovitaminose D	22
5.2	Hipovitaminose D e repercussões hepáticas na hepatite C crônica	23
5.3	Hipovitaminose D e CHC	24
5.4	Vitamina D e resposta ao tratamento da hepatite C	25
6	CONCLUSÃO	28
7	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

A Hepatite C apresenta um significativo impacto na saúde mundial, com aproximadamente 71 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo vírus da Hepatite C (VHC).¹ A infecção pelo VHC pode levar desde alterações histológicas mínimas à extensa fibrose e cirrose, com ou sem evolução para o carcinoma hepatocelular (CHC).¹ Quando a hepatite C não é tratada evolui para a cronificação em 60% a 85% dos casos; em média, 20% podem evoluir para cirrose e 1% a 5% dos casos para CHC.² Além disso, sabe-se que ocorre aproximadamente 399.000 mortes a cada ano de hepatite C, sobretudo devido à cirrose e CHC.³

A vitamina D é conhecida por ter importante papel regulador em várias infecções, como um modulador imunológico das imunidades inata e adaptativa, essencialmente através de vias reguladoras de função das células T. A deficiência de vitamina D é observada com muita frequência entre pacientes com doença hepática crônica, independentemente da etiologia, instituindo uma relação inversamente proporcional de níveis séricos de vitamina D e fibrose hepática. A prevalência da deficiência de vitamina D varia entre 46% e 92% nos pacientes com hepatite C crônica.⁴ Além disso, nesses casos, os níveis de vitamina D podem influenciar na resposta ao tratamento dessa hepatologia.⁴

Nessa perspectiva, entende-se que é necessário o conhecimento de todos os fatores que tangem a melhor resposta ao tratamento da hepatite C, em especial a complexa compreensão sobre o papel da vitamina D no curso da hepatite C, para que assim possamos contribuir dando suporte a futuros estudos que visam promover o tratamento e à adequada atenção aos indivíduos acometidos pela doença, e que evoluem de forma crônica.

1.1 A HEPATITE C

O VHC pertence ao gênero Hepacivirus, família *Flaviridae*. Sua estrutura genômica é composta por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA). Existem pelo menos 7 genótipos e 67 subtipos do vírus.²

1.1.1 Epidemiologia

No Brasil, estima-se que a prevalência de pessoas sororreagentes para a hepatite C seja de aproximadamente 0,7% (1.032.000 pessoas).²

O VHC dispõe de uma extensa variedade genética, o que resulta nos diferentes genótipos e subtipos, os quais a determinação é importante para a avaliação e escolha do tipo de tratamento com os antivirais disponíveis, além da duração do tratamento. No mundo, o genótipo 1 é o mais prevalente (46% de todas as infecções pelo VHC), seguido pelo genótipo 3 (30%).² No Brasil, a ordem apresentada é a mesma, sendo que o terceiro mais frequente é o genótipo 2. O genótipo 2 é mais comum na região Centro-Oeste (11% dos casos) e o genótipo 3 é mais frequentemente encontrado na região Sul (43% dos casos).²

Em situações de extrema pobreza e idade mais elevada, há uma maior positividade para anti-VHC, assim como em casos de uso de drogas injetáveis e inaladas e uso de seringa de vidro em algum momento da vida do paciente.⁵

1.1.2 Transmissão

A forma de transmissão predominante é por via parenteral, através do contato com sangue e derivados contaminados, contudo, o uso de drogas injetáveis se tornou o principal fator de risco de infecção pelo VHC, seguido de hemotransfusões, contato sexual, transmissão vertical e acidentes de trabalho.⁶ Essa circunstância se deve ao fato de que antes de 1989, o VHC ainda não havia sido descoberto e portanto, não era realizada triagem nos bancos de sangue.⁵ A transmissão pela via sexual ainda é controversa, alguns estudos apontam que esta transmissão possa ocorrer, porém um fator limitante dessa afirmação é que a transmissão entre cônjuges por outras vias não possa ser descartada, como pelo uso de drogas, ou uso de lâminas ou escovas de dente em comum. No entanto, pessoas com parceiros monógamos por um longo prazo apresentam um risco menor de transmissão (0 a 0,6% ao ano) do que pessoas com múltiplos parceiros (0,4 a 1,8% ao ano).⁷ Embora a transmissão vertical não esteja bem definida, a transmissão via aleitamento materno parece não oferecer riscos, a não ser que haja fissuras ou sangramentos nos seios.⁷

1.1.3 Quadro clínico

A Hepatite C aguda tem em geral uma evolução subclínica, a maior parte dos casos é assintomática e anictérica, o que prejudica o diagnóstico precoce. Desta forma, a maioria dos pacientes são diagnosticados no estágio crônico da doença o

que corrobora a importância da realização de exames para diagnóstico sorológico principalmente em populações de risco.²

A hepatite C crônica é marcada pela permanência do RNA do VHC por pelo menos 6 meses após a infecção. Na fase inicial da doença, da mesma forma que a da hepatite aguda, o RNA do VHC aparece no soro de 1 a 2 semanas e aumenta a titulação. A elevação da ALT começa em poucas semanas e os sintomas, se ocorrerem, iniciam concomitante com a elevação da ALT.⁷ Durante a evolução de hepatite aguda para crônica, os níveis de ALT e RNA do VHC podem oscilar e pelo menos em um quarto dos pacientes pode haver períodos em que os níveis de RNA do VHC estejam indetectáveis e ALT normal.⁷

A maior parte dos pacientes apresenta poucos ou nenhum sintoma. Sendo que o mais comum deles costuma ser astenia, que é tipicamente intermitente. No decorrer da doença os níveis de ALT são continuamente ou intermitentemente elevados, a elevação correlaciona-se a baixa atividade da doença e em um terço dos casos a ALT pode estar normal.⁷

A evolução para óbito, em geral, ocorre devido a complicações da hepatopatia crônica, como insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (varizes gastroesofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite) e encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de CHC.²

1.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite C crônica é realizado através da detecção do anti-VHC por testes sorológicos, como Elisa ou por imunocromatografia de fluxo (teste rápido), e ainda pela detecção VHC-RNA circulante através de testes moleculares.²

Alguns grupos de maior vulnerabilidade devem ser testados com maior frequência, pelo menos uma vez ao ano ou em intervalo menor, se clinicamente indicado: portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV); pessoas sexualmente ativas prestes a iniciar Profilaxia Pré-Exposição ao HIV; pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas infecções sexualmente transmissíveis; população transexual; trabalhadores (as) do sexo; pessoas em situação de rua.² Abaixo na figura 1, é demonstrado uma sugestão de algoritmo para o diagnóstico:

Figura 1 – Fluxograma laboratorial para diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C

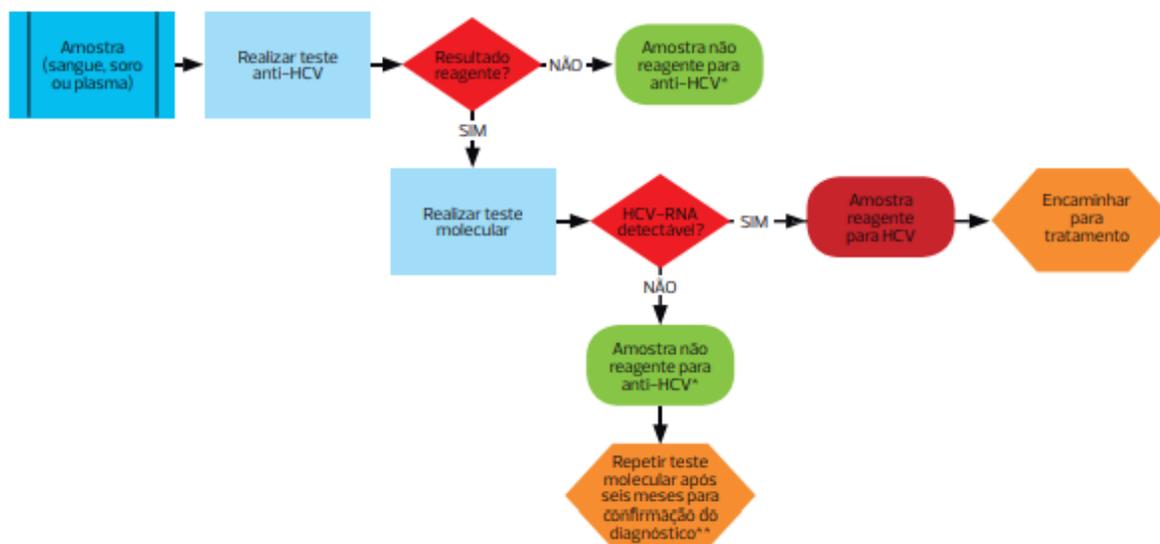


Figura 1 – Fluxograma laboratorial para diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde, 2019.²

1.1.5 Tratamento

O tratamento medicamentoso contra o VHC visa a inibição da replicação viral, melhora da atividade necroinflamatória do fígado, cura da infecção pelo vírus, bem como redução da progressão para a cirrose hepática, a descompensação da cirrose, CHC, graves manifestações extra-hepáticas e morte.¹

A resposta à terapia viral pode ser avaliada por meio da Resposta Viroológica Sustentada (RVS), a qual pode ser definida como a indetectabilidade do VHC-RNA na 12^a semana, com confirmação na 24^a após o término do tratamento.²

O tratamento é realizado em todos os pacientes com diagnóstico de infecção crônica pelo VHC, excluindo crianças com idade inferior a três anos; pacientes oncológicos com cirrose Child-Pugh B ou C, ou cuja expectativa de vida seja inferior a 12 meses, sem remissão da doença (nos casos de doença em remissão, a indicação de tratamento poderá ser individualizada); pacientes adultos com cirrose descompensada e indicação de transplante hepático com Score Model for End-Stage Liver Disease (MELD) ≥ 20 , ainda não submetidos a transplante hepático (caso o tempo de espera na fila para o transplante seja superior a seis meses, a

indicação do tratamento medicamentoso poderá ser discutida individualmente); pacientes cuja expectativa de vida for inferior a 12 meses, devido à hepatopatia e outras comorbidades, (esses pacientes poderão ter a indicação de tratamento individualizada); pacientes com hipersensibilidade ou intolerâncias as drogas preconizadas.²

No início da década de 90, foi aprovado o primeiro fármaco para o tratamento da Hepatite C, o Interferon (IFN). O uso desse medicamento significou um grande avanço, uma vez que na época não havia nenhum tratamento disponível. Em 2011, surgiram os primeiros antivirais de ação direta (DAA), cujo alvo são proteínas envolvidas na replicação viral. Atualmente no Brasil, o tratamento é realizado combinando essas medicações de acordo com o genótipo viral, presença ou ausência de cirrose e doença renal crônica. As drogas utilizadas são: Alfapeginterferona, Ribavirina (RBV), Daclatasvir, Sofosbuvir, Ledipasvir, Elbasvir, Grazoprevir, Glecaprevir, Pibrentasvir e Velpatasvir. Tais medicações apresentam alta efetividade terapêutica e, de forma geral, em situações clínicas semelhantes a RVS é comparável entre todos os esquemas propostos.²

1.1.6 Manifestações Extra-Hepáticas

A hepatite C crônica é a principal doença causada pelo VHC. Além de ser um vírus hepatotrópico, é responsável por uma grande gama de manifestações extra-hepáticas. Ainda não está bem definido se essas condições são mediadas por infecção direta do tecido ou via proteínas solúveis.⁸ Dentre outras manifestações, os indivíduos infectados pelo VHC podem apresentar crioglobulinemia mista, glomerulonefrite membranoproliferativa, nefropatia membranosa, púrpura trombocitopênica, síndrome antifosfolípide, fibrose pulmonar idiopática, alteração de glândulas lacrimais e salivares, porfiria cutânea tarda, líquen plano, Diabetes Mellitus e alterações tireoidianas. Vale ressaltar que tais manifestações podem ser mimetizadas e conseqüentemente de difícil diferenciação das alterações produzidas pelo álcool, drogas, vários medicamentos ou infecção por outros vírus.⁹ A vasculite crioglobulinêmica é a principal doença extra-hepática relacionada à infecção crônica pelo VHC.¹⁰

É importante ainda ressaltar a preocupação crescente com relação as doenças auto-imunes sistêmicas e o desenvolvimento de processos neoplásicos

hematológicos, uma vez que o VHC tem tropismo por linfócitos específicos. Além disso, outros estudos demonstram que o VHC também pode estar associado a episódios de depressão, dores e cansaços musculares, doenças cardiovasculares e deficiência de vitamina D. Portanto, a infecção pelo VHC consiste em uma doença sistêmica e não a um acometimento restrito ao fígado.¹⁰ Nesse mesmo contexto, observa-se também que a hipovitaminose D pode levar a uma pior evolução da doença hepática e também pior resposta ao tratamento.¹¹

1.2 VITAMINA D

A vitamina D é um secosteróide sintetizado na pele por ação de raios ultravioleta ou pode ser ingerida na alimentação. São poucos os alimentos que contêm vitamina D, tais como: peixes gordurosos, gema de ovo, óleo de fígado de bacalhau e produtos lácteos. Basta uma exposição ao sol de duas horas por semana para manter a concentração sérica de 25 hidróxi-vitamina D (25OHD) dentro da normalidade em crianças e adultos. Além disso, sabe-se que existe uma relação inversa entre a concentração de vitamina D3 (colecalfiferol) e a idade. Os adultos jovens produzem duas ou três vezes mais vitamina D cutânea do que os idosos.¹²

O 7-deidrocolesterol (7-DHC ou pró-vitamina D) presente na derme e epiderme é transformado em vitamina D3 por ação dos raios ultravioleta,¹² assim como ilustrado na figura 2 abaixo:

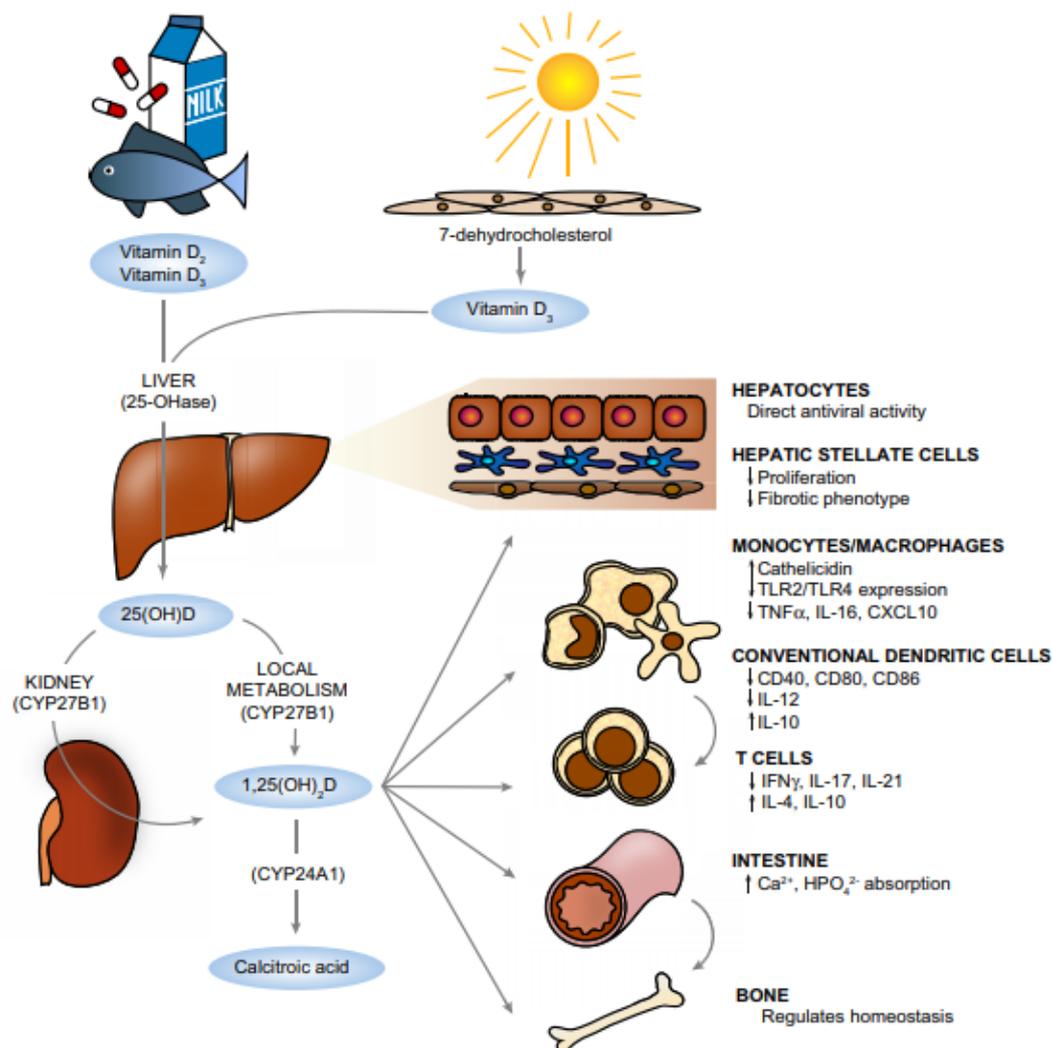


Figura 2 – Fontes de vitamina D e sua metabolização.

Fonte: *Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C?*.¹³

A vitamina D produzida na pele é transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação, tornando-se 25OHD ou calcidiol. A maior parte da 25OHD produzida é reservada no tecido gorduroso. A formação da 25OHD no fígado é um processo rápido e sofre pouca regulação. Sendo assim, a concentração sérica de vitamina D plasmática reflete a reserva corporal de vitamina D. Para tornar-se ativa, a vitamina D demanda ainda uma nova hidroxilação, a qual ocorre nos túbulos contornados proximais do rim sob ação da enzima 1 alfa-hidroxilase, transformando-se em 1,25 diidroxi-vitamina D ou calcitriol.¹²

Por fim, o calcitriol representa a forma ativa da vitamina D, e sua metabolização é feita nos seus principais órgãos-alvo (intestino e osso), além do

fígado e dos rins. O calcitriol é um hormônio potente que circula em concentrações cerca de mil vezes inferiores ao seu precursor, o calcidiol. Sua ação primordial é no trato digestivo, aumentando a absorção intestinal de cálcio e fósforo.¹²

A deficiência de vitamina D afeta quase um bilhão de pessoas no mundo.¹¹ Além de seu papel crucial na regulação da homeostase óssea, a vitamina D apresenta uma ampla gama de efeitos não-esqueléticos, incluindo funções cardiovasculares, imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antifibróticas, metabólicas, neuro-musculares e cerebrais.^{4,11} Recentemente, alguns estudos demonstraram que a deficiência de vitamina D está associada à piora das funções físicas e mentais, afetando negativamente a qualidade de vida em pacientes com doenças crônicas, como doença renal crônica e artrite reumatoide.¹⁴

Além de exposição solar insuficiente, sazonalidade, local de residência, dieta e a extensão da pigmentação da pele, as hepatites B e C também podem contribuir para menor biodisponibilidade da vitamina D. A prevalência de insuficiência de vitamina D em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e VHC varia de 16% a 100%.¹¹

2 JUSTIFICATIVA

Devido ao grande número de pessoas afetadas pelo VHC e as repercussões da hepatite C crônica na saúde global, julga-se necessário a ampliação do conhecimento sobre os fatores que tangem a melhor resposta ao tratamento da mesma. Dessa forma é importante a compreensão do papel da vitamina D no curso da hepatite C.

3 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar um levantamento bibliográfico e avaliar através dele a correlação existente entre os níveis de vitamina D e a hepatite C crônica, avaliando a evolução da doença e a resposta ao tratamento.

4 METODOLOGIA

Realizou-se um estudo não experimental, descritivo, do tipo revisão bibliográfica. Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov em 11 de fevereiro de 2019) realizando-se uma busca com os seguintes localizadores “Hepatitis C” e “Vitamin D”, foi utilizado filtro dos últimos cinco anos e artigos publicados na língua inglesa. Dessa busca, foram encontrados 138 artigos, sendo que 65 foram excluídos pelo título, 39 excluídos pelo resumo e 14 excluídos pelo texto por não abordarem o tema de interesse desse trabalho, restando 20 artigos.

Além dos artigos encontrados na pesquisa da plataforma PubMed foram utilizados outros artigos, diretrizes e livros julgados como relevantes para embasamento teórico.

5 DISCUSSÃO

5.1 HEPATITE C E HIPOVITAMINOSE D

Não existe uma definição padrão a respeito do conceito de deficiência de vitamina D, porém a avaliação é em geral realizada através da dosagem de níveis séricos de vitamina D através da 25OHD que é a principal forma circulante e indicador mais apropriado para o status de vitamina D, sendo considerado como deficiência um valor < 20 ng/ML, como insuficiência um valor entre 20-30 ng/ML, e como suficiência um valor > 30 ng/ML.¹¹

Considera-se como hipovitaminose D tanto valores de deficiência como de insuficiência. Esta deficiência vitamínica constitui um fator de saúde subestimado em muitas populações sendo que em países desenvolvidos, a deficiência de vitamina D é muito comum, com quase metade da população afetada.¹¹

A deficiência de vitamina D é comum nos países ocidentais, norte e Àsia, uma vez que sua síntese depende da exposição solar. Já nos países africanos, a deficiência é comum devido a pigmentação da pele, uso de vestimentas que cobrem todo o corpo e a doenças infecciosas que afetam esta população (HIV/AIDS, tuberculose e malária).¹¹ Corroborando esse dado, foi realizada uma análise transversal nos Estados Unidos que relatou que a insuficiência de vitamina D entre afro-americanos girava em torno de 81%, mas apenas 28% em indivíduos de descendência europeia.¹¹ É observado também, que os níveis plasmáticos de 25OHD variam sazonalmente, sendo mais comum encontrar pacientes com deficiência de vitamina D no inverno e primavera.¹⁶

Ainda não está totalmente elucidado se em hepatopatias crônicas, incluindo hepatite viral crônica, os baixos níveis de vitamina D são a causa ou a consequência do agravamento do quadro. A vitamina D sendo tomada como causa é justificável pelo fato de que a deficiência desta pode colaborar para a deterioração hepática através do aumento da inflamação e fibrose. Como consequência do comprometimento da função hepática, ocorre uma hidroxilação prejudicada levando a um metabolismo anormal da vitamina D na cirrose hepática. Em pacientes com cirrose hepática, pode-se afirmar também que a deficiência de vitamina D pode ser ocasionada por dieta inadequada, má absorção e diminuição da produção hepática de proteína de ligação da vitamina D. Além disso, com base em 290 estudos

prospectivos e de intervenção, uma revisão sistemática concluiu que a deficiência de vitamina D pode ser resultado e marcador biológico de piora da saúde.¹¹

Percebe-se uma alta prevalência de deficiência de vitamina D em quase todos portadores de doença hepática crônica. Embora altas prevalências de insuficiência/deficiência de vitamina D também são observadas em populações saudáveis, sabe-se que resultados significativamente mais altos de deficiência são encontrados em pacientes com hepatite comparados com pessoas hígidas.¹¹ Uma meta-análise com 11 estudos evidenciou um total de 71% (1117 indivíduos infectados pelo VHC) da população estudada apresentava baixos níveis de vitamina D.¹⁷ Em outro estudo realizado no Brasil, a deficiência de vitamina D foi observada em 66,2% dos pacientes com hepatite C crônica avaliados.¹⁸

5.2 HIPOVITAMINOSE D E REPERCUSSÕES HEPÁTICAS NA HEPATITE C CRÔNICA

Existem diversos indícios que apoiam uma possível associação inversa entre níveis de vitamina D com fibrose hepática induzida por hepatite viral crônica. Sabe-se que a vitamina D está implicada na inibição da inflamação e fibrose hepática, uma vez que diminui a expressão de colágeno e fatores profibróticos nas células multipotentes mesenquimais, assim sendo, acredita-se que a suplementação de vitamina D pode ser empregada no tratamento preventivo e de suporte da cirrose hepática.¹¹ Além disso, a maior parte dos tipos de células associadas à imunidade expressam um receptor de vitamina D, na qual se liga e controla o sistema imunológico, essencialmente através das células T apresentadoras de antígenos.¹⁹ Em consoante a isso, a alta expressão de receptores hepáticos Toll-like (TLR2 e TLR4) podem resultar na produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF α) na hepatite C crônica, modulando a fibrose. Nesse contexto, a vitamina D consegue gerar um mecanismo anti-inflamatório, regulando negativamente a expressão das moléculas de TLR2 e TLR4, diminuindo a produção de TNF α . Dessa forma, estudos recentes realizados in vivo evidenciaram a redução da produção de TNF α por monócitos, macrófagos e células dendríticas mielóides quando tratadas com vitamina D. Corroborando os achados, um outro estudo indica que os níveis circulantes de vitamina D se correlacionam inversamente com a expressão de TLR2 e TLR4.¹¹

Em um estudo randomizado duplo-cego foi avaliado o nível de AST e ALT em dois grupos de pacientes, um grupo que recebeu suplementação de vitamina D e outro grupo placebo, e mostrou que após 6 semanas os pacientes do grupo que recebeu suplementação de vitamina D exibiram diminuições significativas nos níveis de AST e ALT.²⁰ Em contraste, nenhum dos pacientes do grupo placebo mostrou mudanças significativas no nível médio de AST ou ALT. Esse estudo também analisou a carga viral do VHC antes e após a suplementação de vitamina D e demonstrou uma pequena diminuição, mas significativa, da carga viral após a suplementação de vitamina D.²⁰

A prevalência de deficiência de vitamina D é maior em cirróticos em comparação com pacientes não cirróticos relacionadas à hepatite C. Tal fato é demonstrado em um estudo com 218 pacientes portadores de hepatite C crônica, sendo 123 cirróticos e 95 não cirróticos, e evidenciou que 65% dos pacientes cirróticos comparados a 35% dos pacientes não cirróticos apresentavam deficiência de vitamina D.²¹ Esse mesmo estudo observou valor ainda mais discrepante quando se analisou a deficiência grave de vitamina D (< 10 ng/mL), constatando 75% em cirróticos e 25 % em não cirróticos.²¹

Um estudo realizado com pacientes cirróticos mostrou que baixos níveis de 25OHD podem prever descompensação hepática e mortalidade em pacientes com insuficiência hepática crônica.¹⁷ A descompensação hepática ocorreu em 49% dos pacientes (40% ascite, 16% encefalopatia hepática, 9,3% síndrome hepatorenal e 8% sangramento de varizes esofágicas) e 29,3% dos pacientes foram a óbito devido a insuficiência hepática.²²

5.3 HIPOVOTAMINOSE D E CHC

Acredita-se que a vitamina D tem numerosas propriedades no que tange a prevenção do câncer, como funções antiproliferativas, proapoptóticas, antiangiogênicas e antiinvasivas. Diversos estudos realizados in vitro e in vivo, aventaram que a vitamina D inibe o crescimento celular do CHC e suprime danos no DNA.¹¹

A associação entre a vitamina D e o CHC ainda não é uma questão muito bem esclarecida, uma vez que não existem muitos estudos sobre este tema. Porém um estudo observou uma relação inversa dos níveis séricos de vitamina D tanto com

o risco de CHC (redução de 49%) como com as taxas de incidência e mortalidade de CHC causadas por hepatite viral.²³ Outro estudo demonstrou que a vitamina D pode ser um potencial biomarcador para o desenvolvimento do CHC em pacientes com hepatite C. Constatou-se também a associação entre os níveis de vitamina D e a incidência de câncer de fígado.²³

Um estudo prospectivo realizado em 200 pacientes portadores de CHC, causado em grande parte pela infecção por VHB ou VHC, com baixas concentrações séricas de vitamina D, apresentaram como resultado desfechos desfavoráveis e estágios mais avançados de CHC. Também foi demonstrado que as taxas de sobrevida global de pacientes com CHC com níveis séricos de 25OHD de ≤ 10 ng/mL foram significativamente inferiores aos dos doentes com níveis séricos > 10 ng/mL.¹¹ Aparentemente, a deficiência de vitamina D está associada com a progressão tumoral e prognóstico ruim em pacientes com CHC.²⁴ Embora os resultados sugerirem o papel da vitamina D no CHC, ainda não se sabe se há uma relação causal.¹¹ Além disso, não há evidências publicadas de que a suplementação de vitamina D ou seus análogos se traduza em benefício aos pacientes infectados pelo VHC com CHC.²⁵

5.4 VITAMINA D E RESPOSTA AO TRATAMENTO DA HEPATITE C

Ainda não está claro como a suplementação de vitamina D melhora a RVS em pacientes com hepatite C crônica em terapia antiviral, porém sabe-se que tem relação com inflamação. O aumento desta inflamação pode estar associado à instabilidade entre citocinas estimuladoras e inibitórias, que são alteradas pela infecção pelo VHC.¹⁹

Um outro mecanismo biológico pelo qual a vitamina D colabora para o aumento das taxas de RVS em infecção crônica pelo VHC pode ser através da resistência insulínica, que pode ser provocada pela própria infecção crônica pelo VHC, e é um dos fatores que dificultam o tratamento dos pacientes. A eficácia da vitamina D em agir na resistência à insulina se deve a ligação da sua forma ativa circulante às células beta pancreáticas que possuem receptor de vitamina D.¹⁹

Recentemente, estudos analisaram a influência de fatores genéticos e metabólicos na resposta ao tratamento antiviral, e demonstraram que os níveis de vitamina D podem interferir no tratamento do VHC. Houve uma diferença significativa

em relação aos níveis de vitamina D e RVS, onde os indivíduos com valores superiores a 30 ng/mL apresentaram maior nível de RVS.¹⁷

Alguns outros estudos relataram que maior exposição à luz solar ou suplementação de vitamina D devem ser recomendadas em pacientes com hepatite C crônica, sendo relacionadas a taxas mais altas de RVS nos indivíduos infectados principalmente pelo genótipo 1.¹⁷

Outro estudo sugeriu que a resposta viral ao tratamento por interferon peguilado (PEG-IFN) e RBV é influenciada pelas horas de exposição à luz solar e pelas diferentes latitudes, sendo distinto de acordo com a estação do ano de início do tratamento. De fato, o estudo demonstrou que os pacientes que iniciaram o tratamento durante a estação do ano com as maiores horas diárias de luz solar apresentaram a maior taxa de RVS. Em conclusão, a sazonalidade teve um impacto na cinética viral em pacientes com genótipo 1 do VHC tratados com terapia baseada em PEG-IFN/RBV.²⁶ Também é relatada na literatura que a suplementação de vitamina D em combinação com PEG-IFN α e RBV aumenta a taxa de RVS nos pacientes com hepatite C crônica.^{19,27,28} Em um outro estudo controlado randomizado mostrou que a suplementação de vitamina D melhorou as taxas de RVS na terapia combinada PEG-IFN/RBV/simeprevir para pacientes com hepatite C genótipos 1b com fatores refratários ao tratamento, como genótipo desfavorável, fibrose hepática avançada, baixo nível sérico de vitamina D e resposta nula ao tratamento anterior.²⁹

Nesse sentido, foi demonstrada também que a replicação de VHC foi significativamente suprimida por tratamento com vitamina D de um modo dependente da dose, em genótipos 1b e 2a.³⁰

Em contrapartida, um estudo realizado no Brasil mostrou que apesar da deficiência de vitamina D ser comum entre os pacientes infectados pelo VHC, não está associada unicamente com a RVS, pois fatores como baixo valor de LDL e colesterol total, altos níveis de ALT e AST, baixos níveis de plaquetas e baixo grau de fibrose também eram encontrados nos pacientes e podem ter influenciado a RVS em pacientes em tratamento com terapia antiviral com IFN.¹⁸

Não existem muitas pesquisas relacionando os níveis de vitamina D e a RVS em tratamento com DAA. Em um estudo de coorte retrospectivo com 291 pacientes

realizado nos anos de 2016 e 2017, demonstrou que os níveis de vitamina D antes do tratamento com DAA não impactam significativamente na RVS.³¹

Em contraste aos estudos citados anteriormente, também é descrito na literatura que não há uma associação entre níveis de vitamina D e atividade inflamatória, nem com o grau de fibrose hepática em pacientes com hepatite C crônica.^{4,32,33} Em outros estudos ainda, não foi observado impacto do nível de vitamina D antes e durante a terapia antiviral com a combinação de DAA, PEG-INF e/ou RBV na RVS.³⁴ Da mesma forma, não foi notado uma associação do nível de vitamina D com a progressão da fibrose e resposta ao tratamento em paciente com VHC de genótipo 1.³² Igualmente, não foi constatada uma correlação entre o nível sérico de vitamina D com a RVS nos pacientes em tratamento com PEG-IFN e RBV na infecção crônica por VHC, sendo que em um estudo foram avaliados os genótipos 1 e 4, e em outro estudo não observou diferença entre os genótipos.^{35,36} Além disso, não demonstrou qualquer efeito da suplementação de vitamina D na RVS.³⁵

Dessa forma, é notório que existem diversas divergências nos dados publicados nos diferentes estudos, as quais podem ser atribuídas possivelmente à heterogeneidade nos desenhos dos estudos, tais como, características dos pacientes (infecção pelo VHC ou co-infecção HIV/HCV, etnia), características da infecção pelo VHC (genótipo) e características no que tange à avaliação da vitamina D (sazonalidade, valores de corte e metodologia).²⁸

6 CONCLUSÃO

O baixo nível sérico de vitamina D é comum e frequentemente observado em pacientes portadores de hepatite C crônica, afetando a evolução da doença, a resposta ao tratamento e o desfecho clínico, assim, impactando na qualidade de vida dos pacientes tanto na esfera física quanto na emocional. Diante disso, a suplementação de vitamina D deve ser considerada por ser uma terapia simples e de baixo custo e por seus múltiplos benefícios potenciais.

Entendemos que essa revisão possa contribuir como uma atualização de conhecimento sobre a influência da vitamina D na evolução da infecção crônica por hepatite C e também estimular novas discussões e pesquisas para elucidar melhor essa associação.

7 REFERÊNCIAS

- 1 - Journal of Hepatology – EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Vol 30. P1.
- 2 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde, 2019. P9-17, 39-58.
- 3 - World Health Organization [homepage na internet]. Hepatitis C [acesso em 15 de Março]. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- 4 - Oliveira KDS. Buss C. Tovo CV. Is there an association between vitamin D and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C?. Arq. Gastroenterol. 2017; 54 (1):p 57-59.
- 5 - Lyra AC. Pessoa MG. Pacheco MP. Capítulo de Hepatites Virais in Clínica Médica – Doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais. Volume 4; 2ª ed – Barueri, SP. 2016. p12-14.
- 6 - Garcia GT. Vírus da Hepatite C e Células Mononucleares do Sangue Periférico. Tese de Doutorado. São Paulo, 2016. p.7-11.
- 7 - Ono-Nita SK. Alves VAF. Carrilho FJ. Capítulo de Hepatites crônicas in Clínica Médica. Volume 4. Barueri, SP: Manole; 2009. p.299-305.
- 8 - Hetta HF. Mekky MA. Khalil NK. Mohamed WA. El-Feky MA. Ahmed SH. Daef EA. et al. Extra-hepatic infection of hepatitis C virus in the colon tissue and its relationship with hepatitis C virus pathogenesis. J Med Microbiol. 2016 Aug; 65(8): 703–712.
- 9 - García FWO. Nodarse CH. Moredo RE. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. Rev. gastroenterol. Perú. 2009; 29 (3) p 254-261.
- 10 - Casals MRE. Ferri C. Zerón PB. Retamozo S. Casato M. Lamprecht P. et al. Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic

manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. Vol. 66. 2017. p1282-1299.

11 - Hoan NX. Tong HV. Song LH. Meyer CG. Velavan TP. Vitamin D deficiency and hepatitis viruses-associated liver diseases: A literature review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(4)p:445–460.

12 - Corrêa PHS. Martin RM. Capítulo de Metabolismo Ósseo e Mineral in *Clínica Médica*. Volume 5. Barueri, SP: Manole; 2009. p. 457.

13 - Rahman AH. Branch AD .Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C?. *J Hepatol*. 2013 Jan;58(1):184-9. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.026. Epub 2012 Aug 4.

14 - Palazzo D. Biliotti E. Esvan R. Volpicelli L. Franchi C. Sulekova LF. et al. Vitamin D deficiency and health -related quality of life in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2019; 00: 1– 4.

15 - Ladero JM. Torrejón MJ. Sánchez-Pobre P. Suárez A. Cuenca F. de la Orden V. et al. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2013 Mar-Apr; 12(2)p:199–204.

16 - Dadabhai AS. Saberi B. Lobner K. Shinohara RT. Mullin GE. Influence of vitamin D on liver fibrosis in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis of the pooled clinical trials data. *World J Hepatol*. 2017;9(5)p:278–287.

17 - Villar LM. Del Campo JA. Ranchal I. Lampe E. Romero-Gomez M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5917–5924.

18 - Villar LM. Lampe E. de Almeida AJ. de P Scalioni L. Lewis-Ximenez LL. Miguel JC. et al. Hypovitaminosis D and its relation to demographic and laboratory data among hepatitis C patients. *Ann Hepatol*. 2015 Jul-Aug; 14(4): 457–463.

- 19 - Kim HB. Myung SK. Lee YJ. Park BJ. Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Efficacy of vitamin D supplementation in combination with conventional antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet*. 2017 Aug 18.
- 20 - Komolmit P. Kimtrakool S. Suksawatamnuay S. Thanapirom K. Chattrasophon K. Thaimai P et al. Vitamin D supplementation improves serum markers associated with hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis C patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sci Rep*. 2017;7(1):8905.
- 21 - Backstedt D. Pedersen M. Choi M. Seetharam A. 25-Vitamin D levels in chronic hepatitis C infection: association with cirrhosis and sustained virologic response. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(3):344–348.
- 22 - Putz-Bankuti C. Pilz S. Stojakovic T. Scharnagl H. Pieber TR. Trauner M. Obermayer-Pietsch B. Stauber RE. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver Int*. 2012 May;32(5):845-51.
- 23 - Fedirko V. Duarte-Salles T. Bamia C. Trichopoulou A. Aleksandrova K. Trichopoulos D. *et al*. Prediagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma in European populations: a nested case-control study. *Hepatology*. 2014 Oct; 60(4)p: 1222–1230.
- 24 - Finkelmeier F. Kronenberger B. Köberle V. Bojunga J. Zeuzem S. Trojan J. et al. Severe 25-hydroxyvitamin D deficiency identifies a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma - a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1204-12.
- 25 - Jin CN. Chen JD. Sheng JF. Vitamin D deficiency in hepatitis C virus infection: what is old? what is new?. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;30(7):741-746.

- 26 - Hernández-Alvarez N. Pascasio Acevedo J. Quintero. et al. Effect of season and sunlight on viral kinetics during hepatitis C virus therapy. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1):e000115.
- 27 - Yokoyama S. Takahashi S. Kawakami Y. Hayes CN. Kohno H. Kohno H. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat.* 2014 May;21(5):348-56. doi: 10.1111/jvh.12146. Epub 2013 Jul 30.
- 28 - García-Álvarez M. Pineda-Tenor D. Jiménez-Sousa MA. Fernández-Rodríguez A. Guzmán-Fulgencio M. Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis. *Hepatology.* 2014 Nov; 60(5): 1541–1550.
- 29 - Atsukawa M. Tsubota A. Shimada N. Yoshizawa K. Abe H. Asano T. et al. Effect of native vitamin D3 supplementation on refractory chronic hepatitis C patients in simeprevir with pegylated interferon/ribavirin. *Hepatol Res.* 2016 Mar;46(5):450-8.
- 30 - Huang JF. Ko YM. Huang CF. Yeh ML. Dai CY. Hsieh MH. et al. 25-hydroxy Vitamin D Suppresses Hepatitis C Virus Replication and Contributes to Rapid Virological Response of Treatment Efficacy. *Hepatol Res.* 2017 Feb 22.
- 31 - Gayam V. Mandal AK. Khalid M. Mukhtar O. Gill A. Garlapati P. et al. Association Between Vitamin D Levels and Treatment Response to Direct-Acting Antivirals in Chronic Hepatitis C: A Real-World Study. *Gastroenterology Res.* 2018 Aug;11(4):309-316.
- 32 - Belle A. Gizard E. Conroy G. Lopez A. Bouvier-Alias M. Rouanet S. et al. 25-OH vitamin D level has no impact on the efficacy of antiviral therapy in naïve genotype 1 HCV-infected patients. *United European Gastroenterol J.* 2016;5(1):69–75.
- 33 - Yan R. Mei L. Jing Z. Feng R. Yu C. Jun-Feng L. et al. Serum vitamin D3 does not correlate with liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2015;21(39):11152–11159.

34 - Backstedt D. Pedersen M. Choi M. Seetharam A. 25-Vitamin D levels in chronic hepatitis C infection: association with cirrhosis and sustained virologic response. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(3):344–348.

35 - Kitson MT. Sarrazin C. Toniutto P. Eslick GD. Roberts SK. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2014 Dec; 61(6): 1247–1252.

36 - Behera MK. Shukla SK. Dixit VK. Nath P. Abhilash VB. Asati PK. et al. Effect of vitamin D supplementation on sustained virological response in genotype 1/4 chronic hepatitis C treatment-naïve patients from India. *Indian J Med Res.* 2018 Aug;148(2):200-206.