

Influência da vitamina D associada ao interferon alfa-peguilado e ribavirina na resposta virológica sustentada na hepatite C crônica

Influence of vitamin D associated to pegylated interferon-alpha and ribavirin in sustained virological response in chronic hepatitis C

Recebido em: 25/01/2016

Aceito em: 16/08/2016

Luiza Vitelo ANDRIGHETTO¹; Jacqueline Shaurich dos SANTOS¹; Graziella NICOLETTI²; Patricia Martins BOCK²

¹Centro Universitário Metodista do IPA. Rua Joaquim Pedro Salgado, 80. Porto Alegre, RS, Brasil; ²Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Sarmiento Leite, 500. Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: patriciabock74@gmail.com

ABSTRACT

The aim of this work is to evaluate the influence of vitamin D in the hepatitis C treatment with pegylated interferon-alpha and ribavirin. Relevant scientific articles, published between 2000 and 2015, were used for this review. Several covered studies showed that higher levels of vitamin D were associated with rapid response to treatment and increased SVR rate, suggesting that vitamin D deficiency may be related to a lack of response to antiviral treatment. The influence of polymorphism of IL28B gene in association with vitamin D was also evaluated. The studies found that vitamin D and polymorphism of the IL28B gene are indicators that act independently to achieve SVR. When evaluated, studies on vitamin D supplementation observed higher SVR rates in patients who received supplementation compared with patients who only used the conventional therapy, demonstrating that Vitamin D can have a positive impact on the efficacy of treatment in patients with either genotype difficult to answer as the best prognosis genotypes. However, the mechanisms by which the vitamin D and its metabolites increase the efficacy of anti-HCV therapy and RVs are still not entirely clear. The high prevalence of vitamin D deficiency associated with poor response to treatment and high SVR in patients with higher serum levels of vitamin D have shown that vitamin D is an independent predictor strongly associated with SVR.

Keywords: vitamin D; hepatitis C; interferon

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da vitamina D no tratamento de hepatite C com interferon-alfa peguilado e ribavirina. Foram utilizados artigos científicos relevantes publicados entre os anos de 2000 e 2015. Em diversos estudos foi observado que níveis mais elevados de vitamina D estavam associados à rápida resposta ao tratamento e à maior taxa de RVS, sugerindo que a deficiência de vitamina D pode estar ligada a uma falta de resposta ao tratamento antiviral. A influência do polimorfismo do gene IL28B em associação com a vitamina D também foi avaliada. Os estudos levaram à conclusão que a vitamina D e o polimorfismo do gene IL28B são indicadores que agem de forma independente para o alcance da RVS. Quando avaliados, a suplementação de vitamina D levou à maior taxa de RVS em pacientes que receberam suplementação, comparados com os pacientes que só utilizaram a terapia convencional, demonstrando que a vitamina D pode ter um impacto positivo na eficácia do tratamento tanto em pacientes com genótipo de difícil resposta como nos genótipos de melhor prognóstico. Entretanto, os mecanismos de ação pelos quais a vitamina D e seus metabólitos aumentam a eficácia da terapia anti HCV e a RVS ainda não estão completamente claros. A alta prevalência de deficiência de vitamina D associada à baixa resposta ao tratamento e à alta RVS em pacientes que apresentam níveis séricos mais elevados de vitamina D mostram que a vitamina D é um indicador independente fortemente associado à RVS.

Palavras-chave: vitamina D; hepatite C; interferon

INTRODUÇÃO

O Vírus da Hepatite C (VHC) foi descoberto em 1989 por Qui-Lim Choo (1). Desde a sua descoberta a Hepatite C é considerada um problema de Saúde Pública, pois cerca de 185 milhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo VHC, e mais de 350 mil morrem a cada ano devido às complicações da doença (2). No Brasil, as regiões Sudeste e Sul totalizam cerca de 90% dos casos confirmados (3).

A cronificação da doença é comum, e ocorre entre 70 e 85% dos casos. A Hepatite C Crônica (HCC) é definida pela presença do RNA do VHC no sangue durante pelo menos seis meses. Em média, de um terço a um quarto dos pacientes com HCC pode evoluir para complicações como cirrose ou hepatocarcinoma (4,5). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, em pacientes portadores de hepatite C em estágio crônico, o risco de desenvolvimento de cirrose no fígado é de 15 a 30% dentro de 20 anos (2).

O tratamento tem como objetivo o controle da progressão da doença por meio da inibição da replicação viral. Assim, a meta do tratamento é buscar a resposta virológica sustentada (RVS), que é definida pelo VHC-RNA indetectável 24 semanas após o término do tratamento. Desta forma, é possível aumentar a expectativa de vida, melhorar a qualidade de vida, reduzir as comorbidades relacionadas (fibrose, cirrose e hepatocarcinoma) e diminuir o risco de transmissão (6).

A terapia padrão para tratar a Hepatite C é baseada no aumento da atividade da resposta imune, induzida pela ação do interferon α peguillado associado à ribavirina (PEG-IFN/RBV) (7). A duração do tratamento varia de acordo com o genótipo viral, sendo de 24 semanas para os genótipos 2 e 3, e 48 semanas para o genótipo 1. No entanto, a taxa de resposta é alcançada por apenas 28-46% dos pacientes infectados pelo genótipo 1 e 74-77% por pacientes do genótipo 2, ou seja, o tratamento apresenta uma baixa eficácia, principalmente em relação ao genótipo 1 (8).

Tais variações na taxa de resposta ao tratamento podem ser relacionadas a um importante polimorfismo no gene da interleucina-28B, que é fortemente associado à RVS no tratamento anti-VHC (9, 10). Uma vez que a RVS pode ser modulada por diferentes determinantes, faz-se importante a identificação destes para melhor resposta ao tratamento para a Hepatite C crônica. A vitamina D, por exemplo, poderia aumentar a eficácia da terapia anti HCV (antivírus hepatite C), através da melhora da taxa de resposta terapêutica.

A vitamina D é um potente imunomodulador, através da sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células naturais killers. Além disso, a vitamina D suprime citocinas pró-inflamatórias, aumenta citocinas anti-inflamatórias e melhora a hipersensibilidade dos linfócitos T CD4 (11-13). Para exercer as suas funções biológicas, a vitamina D inativa (colecalfiferol) sofre uma hidroxilação no fígado, produzindo uma forma ainda inativa denominada 25-hidroxicoalciferol, e uma segunda hidroxilação renal para produção da forma ativa 1,25-dihidroxicoalciferol (calcitriol), que se liga aos receptores de vitamina D (RVD), regulando até 3% do genoma humano. (11). Para facilitar a descrição dos processos, neste artigo tanto as formas inativas quanto a forma ativa serão denominadas em conjunto como vitamina D. Os receptores de vitamina D são expressos em diversos tipos celulares, e são amplamente distribuídos na maioria das células imunológicas (14). A deficiência de vitamina D é muito comum (92%) nos pacientes portadores de doença hepática crônica e pelo menos um terço destes pacientes apresenta uma grave deficiência (15).

Devido à baixa eficácia do tratamento padrão para a hepatite C, é importante avaliar terapias complementares que possam aumentar a taxa de resposta ao tratamento. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é revisar a influência da vitamina D em associação ao interferon alfa peguillado e ribavirina na resposta virológica sustentada na Hepatite C crônica.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica mediante a busca de artigos científicos publicados entre os anos de 2000 e 2015 e artigos potencialmente relevantes com datas anteriores, nos idiomas português e inglês. As bases de dados pesquisadas foram os portais eletrônicos Science Direct, Google Acadêmico, Portal de periódico Capes, Scielo e PubMed, empregando as seguintes palavras-chaves selecionadas da lista DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), utilizadas individualmente ou em associação: *vitamin D*, *Hepatitis C*, *supplementation*, *treatment*, *interferon*, *vitamina D*, *Hepatite C*, *suplementação*, *tratamento*, *interferon*.

VITAMINA D SÉRICA E HEPATITE C

Os mecanismos pelos quais a vitamina D e seus metabólitos poderiam aumentar a eficácia da terapia anti HCV não são completamente compreendidos. Recentemente foi demonstrado que além do calcitriol, que é um

metabólito ativo da vitamina D, inibir a replicação do RNA viral do VHC *in vitro*, ele também pode aumentar o efeito antiviral do miRNA-130a, um micro RNA associado com a infecção pelo vírus da Hepatite C e que inibe a replicação do VHC por restaurar a resposta imune inata do hospedeiro (16). A vitamina D tem seus efeitos biológicos mediados pelo Receptor de Vitamina D (RVD) que, quando ativo no núcleo celular, pode induzir a transcrição de diversos fatores envolvidos na resposta imune, fibrogênese e inflamação. A diminuição da expressão dos receptores de vitamina D no fígado, como foi observado em pacientes com HCC, pode promover e ampliar mecanismos fibrogênicos (17).

As ações das células T auxiliares do tipo 1 (Th1), que induzem citotoxicidade e resposta inflamatória decorrente da produção de interleucinas como a IL-2, o interferon-gama e o fator de necrose tumoral alfa, são intensificadas quando a vitamina D é insuficiente, como observado em pacientes com hepatite C. Células T reguladoras e células T auxiliares do tipo 2 (Th2), que são responsáveis pela produção de citocinas como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, importantes na formação de anticorpos, estão diminuídas, favorecendo uma resposta auto-imune Th1. Assim, trata-se de uma resposta pró-inflamatória que pode perturbar a sinalização do interferon alfa peguilado, diminuindo, então, a RVS em pacientes com deficiência de vitamina D (18, 19).

Assim, as concentrações sanguíneas de 25-hidroxicolecalciferol podem ser correlacionadas com fibrose hepática e eficácia do tratamento, sendo os valores baixos de vitamina D associados a estágios de fibrose hepática mais avançados e atividade necro-inflamatória (20). As concentrações sanguíneas de vitamina D em 42 pacientes em tratamento recorrente para VHC, transplantados de fígado, apresentaram valores dentro da normalidade em apenas 12 pacientes, e verificou-se que pacientes que apresentavam valores de vitamina D mais adequados tiveram resultados de eficácia do tratamento melhor do que os que apresentavam deficiência severa (21). Reforçando os resultados apresentados, um estudo realizado com 211 sujeitos com hepatite C crônica, avaliou as concentrações sanguíneas de vitamina D pré-tratamento e relacionou as mesmas com a RVS, observando que níveis mais elevados de vitamina D estavam associados à rápida resposta ao tratamento (22).

Ainda, uma metanálise envolvendo 11 estudos, totalizando 1575 indivíduos infectados com VHC, avaliou a associação entre os níveis de vitamina D no soro e a RVS. A análise mostrou que os indivíduos que tinham um nível maior que 30ng/mL apresentavam maior RVS.

O estudo também comparou indivíduos com VHC que recebiam suplementação de vitamina D e indivíduos que não recebiam a suplementação. Foi constatado que aqueles que recebiam suplementação apresentavam maiores taxas de RVS, independente do genótipo (23). Em contrapartida, um estudo observou que os valores de vitamina D não são preditivos de RVS e influentes no estágio de fibrose. O sucesso da RVS está relacionado ao polimorfismo do gene IL-288B CC e ao estágio de fibrose em que o paciente inicia o tratamento, enquanto os níveis de vitamina D não apresentaram valores significativamente diferentes em pacientes que alcançaram a RVS (24).

Sustentando esse parecer, um estudo envolvendo 398 pacientes com genótipo 1, infectados com VHC e tratados com interferon peguilado e ribavirina, mostrou que a média dos níveis de vitamina D dos pacientes variava durante o curso do tratamento antiviral, e fatores ambientais, como o mês de coleta de sangue, afetaram significativamente os valores medidos da concentração de vitamina D, enquanto não foram observadas associações significativas entre as médias das concentrações de vitamina D e as taxas da RVS (25).

Os resultados sugerem que a deficiência de vitamina D pode estar ligada a uma falta de resposta ao tratamento antiviral, aumento da gravidade histológica em HCC e menor probabilidade de resposta ao tratamento da HCV com terapias baseadas em interferon, enquanto que a suplementação de vitamina D pode potencializar a RVS (26). Um baixo status de vitamina D em pacientes com HCC é associado com uma maior probabilidade de ter FHA e uma menor probabilidade de ser atingida a RVS, sugerindo então a importância da vitamina D no processo (27). Assim, é possível sugerir que níveis séricos baixos de vitamina D constituem um fator de risco para a severidade da fibrose hepática em pacientes com HCC, porém as evidências não são conclusivas (28).

Em síntese, há evidências significativas de estudos que suportam o papel positivo da vitamina D na resposta do tratamento para VHC. Desse modo, é preciso averiguar alguns aspectos dos estudos que não observaram relação entre a vitamina D e a resposta virológica sustentada. Há cada vez mais indícios de que existem diferenças clínicas raciais na fisiologia da vitamina D, o que pode obscurecer a interpretação dos resultados em estudos nos quais as populações sejam racialmente diversificadas. Outro ponto que deve ser averiguado é a metodologia de quantificação da vitamina D, uma vez que alguns ensaios, como a cromatografia líquida aco-

plada a espectrometria de massas (CG-EM), não permitem a distinção do 25-hidroxicoalciferol e de um epímero do mesmo, presente em quantidades variáveis na maioria dos adultos, que não atua como a vitamina D, comprometendo então a conclusão de alguns estudos.

POLIMORFISMO DO GENE IL28B, NÍVEIS DE VITAMINA D E A RVS

Por meio da investigação ampla do genoma humano, foram descobertos os polimorfismos dos nucleotídeos únicos (SNP), que se compõe de alterações genéticas que sobrevêm de forma natural na população, e que apresentam relação estatística com diferentes características fenotípicas, como por exemplo, a resposta a uma terapêutica. Um exemplo é o gene IL-28B, que codifica e regula a ação da Interleucina 28, que funciona como citocina nas reações imunológicas e tem potente atividade antiviral endógena (29). Os polimorfismos na região próxima ao gene IL-28B, no cromossomo 19, se mostram prósperos como preditores de uma resposta terapêutica ao VHC (30).

Um dos polimorfismos nesta região é conhecido como rs12979860, e pode ser homozigoto para o alelo C/C, apresentando melhor RVS em relação aos polimorfismos heterozigoto C/T e homozigoto T/T (9, 31). Sabendo que os níveis de 25-hidroxicoalciferol também são indicadores para a RVS, estudos vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de correlacionar esse polimorfismo e os níveis séricos da vitamina D.

Em um estudo que avaliou o polimorfismo do gene IL28B relacionado com os níveis de vitamina D e a RVS, a frequência do polimorfismo detectada foi de 36% para o alelo homozigoto C/C, 52,6% para o alelo C/T e 11,4% para o alelo T/T. Considerando os sujeitos que alcançaram a RVS, 44,8% apresentavam o alelo C/C, 44,8% C/T, e apenas 10,4% T/T. Dos que não obtiveram a eficácia do tratamento, 20,8% apresentavam o alelo C/C, 66,2% C/T e 13,0% T/T. Comparando os alelos entre si, o grupo dos homozigotos C/C apresentou 78,9% de RVS, o alelo heterozigoto C/T 54,1% e o alelo homozigoto T/T 41,2%. Relacionando os resultados encontrados do polimorfismo com os valores séricos de vitamina D, foram identificados 4 grupos: homozigoto C/C com níveis séricos de vitamina D superiores a 20ng/mL (grupo A), homozigoto C/C com níveis séricos de vitamina D iguais ou inferiores a 20ng/mL (grupo B), heterozigoto C/T e homozigoto T/T com níveis séricos de vitamina D superiores a 20ng/mL (grupo C) e por fim, heterozigoto C/T e homozigoto T/T com níveis de vitamina D inferiores a 20ng/mL. Em relação à RVS, o grupo

A apresentou 81,4%, grupo B 75,8%, grupo C 61,4% e o grupo D 47,7%. Quando avaliados apenas os genótipos de difícil tratamento (genótipos virais 1,4 e 5), o grupo A apresentou 85,7% de RVS, grupo B 54,5%, grupo C 36,8% e grupo D 22,5%. Com esta subdivisão dos grupos de difícil tratamento pode ser observada a importância dos níveis sérios de vitamina D, uma vez que os dois apresentam o mesmo genótipo viral de difícil tratamento e polimorfismo; e a comparação entre os grupos A e B apresentou diferença significativa. Com isso, foi demonstrado que os níveis de vitamina D e o polimorfismo do gene IL28B são dois indicadores independentes da RVS em genótipos de difícil tratamento, tais como genótipo 1, por meio da comparação de pacientes portadores do polimorfismo homozigoto C/C com níveis adequados e com deficiência de vitamina D identificando a baixa probabilidade de RVS nos que apresentavam os valores de deficiência de vitamina D (22).

Foi observado que afro-americanos são menos propensos a apresentar o genótipo IL28B C/C, e mesmo ao apresentarem este genótipo, a RVS é mais baixa quando comparada com o grupo de hispânicos americanos e europeus (9). Afro-americanos também apresentam valores de vitamina D inferiores aos brancos. Os valores de referência definidos como suficientes, segundo a Sociedade de Endocrinologia são iguais ou superiores a 30ng/mL, e foram observados em 43,1% do grupo de brancos e em apenas 14,2% de afro-americanos. A RVS foi alcançada em 49,2% dos pacientes brancos e em apenas 30,2% dos afro-americanos. A concentração de vitamina D no grupo de brancos que alcançou a RVS foi significativamente mais elevada quando comparada com os que não obtiveram a resposta do próprio grupo. Entretanto, entre os afro-americanos não há diferença significativa entre as concentrações de vitamina D nos que obtiveram a resposta e aos que não obtiveram. Estes resultados podem estar associados ao fato que o alelo T/T e C/T está mais prevalente em afro-americanos do que em brancos, e que pacientes que apresentam este genótipo tem menos chance de atingir a RVS do que os indivíduos que apresentam os alelos homozigotos C/C. É possível que elevada prevalência de alelos C/T e T/T atenuaram o efeito das concentrações de 25-hidroxicoalciferol no grupo dos afro-americanos (24).

Em relação ao outro polimorfismo da mesma região genômica, conhecido como rs8099917 (genótipo T/T, T/G e G/G), um estudo multicêntrico foi realizado no Japão com o objetivo de esclarecer o seu impacto no resultado do tratamento com terapia tripla (telaprevir –inibidor de proteases-, interferon alfa peguilado e

ribavirina) e também nos níveis séricos de vitamina D. Foram envolvidos no estudo 177 pacientes portadores da HCC com genótipo 1b que receberam a terapia tripla por 12 semanas, e a terapia convencional por mais 12 semanas. Aqueles que estavam negativos para o vírus da HC 24 semanas após o tratamento foram julgados como tendo RVS. Quando analisados os genótipos do polimorfismo e os níveis séricos de vitamina D como dois fatores independentes, foi observado que em pacientes com genótipo T/T a RVS foi alcançada em 100% dos que apresentavam níveis de vitamina D ≥ 25 ng/mL, e em 93,8% dos que apresentavam nível < 25 ng/mL de vitamina D, sem diferença significativa. No entanto, para pacientes com genótipo diferente de T/T, a taxa de RVS foi de 81% dos que apresentavam níveis de vitamina D ≥ 25 ng/mL, e em 50% dos que apresentavam nível < 25 ng/mL de vitamina D, com diferença significativa ($p=0,028$). Desse modo foi possível concluir que este polimorfismo do gene IL-28 e maiores níveis séricos de vitamina D contribuíram significativamente e de forma independente para o alcance da RVS no tratamento convencional combinado com inibidor de proteases, em pacientes de HCC com genótipo 1b (32).

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E RVS

Devido aos estudos que revelaram a alta prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas, foram conduzidos estudos com suplementação de vitamina D para estes pacientes.

Um estudo conduzido no Egito envolveu 100 pacientes de genótipo 4, o de maior prevalência no país, com o objetivo de comparar diversos parâmetros no resultado da terapia convencional com a terapia com suplementação de vitamina D. Cinquenta pacientes compuseram o grupo de estudo, que recebeu a terapia convencional PEG-IFN/RBV + vitamina D na dose de 15000 UI/semana, e 50 pacientes compuseram o grupo controle, que recebeu somente a terapia convencional. Ambas as terapias foram conduzidas por 48 semanas. Sob análise temporal, os níveis séricos de vitamina D no grupo de estudo dobraram em 12 semanas, triplicaram em 24 semanas e aumentaram dez vezes, depois das 48 semanas. Foi observada alta diferença estatística nos níveis do RNA viral quando comparados os grupos de forma temporal, resultando no grupo com suplementação semanas 24 e 48, constatando-se a RVS. Foi observado que o tratamento com suplementação foi melhor que o convencional, e a vitamina D pode ter um valioso efeito terapêutico para pacientes portadores HCV com genótipo 4 (33).

Em um estudo prospectivo randomizado no Japão, foi comparada a eficácia antiviral entre a suplementação de colecalciferol (suplemento não ativo de vitamina D) e alfacidol (α 1-hidroxivitamina D3 ativa) no tratamento da HCC. Para isso, 36 pacientes com genótipo 1b portadores de HCC (nunca tratados, ou recidivantes) receberam colecalciferol, nas doses de 2000 UI/dia (18 pacientes), ou alfacidol, nas doses de 0,5 μ g/dia (18 pacientes), durante 4 semanas. Após esse período, todos os pacientes receberam, além da suplementação, interferon peguilado em combinação com ribavirina, durante 48 semanas (para aqueles que alcançaram total resposta virológica precoce) ou 72 semanas (para aqueles com resposta virológica precoce parcial). Os níveis séricos de 25(OH)-vitamina D aumentaram somente nos pacientes que receberam colecalciferol. As faixas de declínio nos níveis de RNA viral nas primeiras 4 semanas foram significativamente maiores no tratamento com colecalciferol, quando comparadas com os níveis basais do que com alfacidol. Os efeitos diretos antivirais do colecalciferol mostraram-se diferentes daqueles produzidos pelo alfacidol, de modo que a terapia convencional com suplementação de colecalciferol aumentou a eficácia antiviral em maiores proporções (34).

Para investigar se a correção da hipovitaminose D antes do começo da terapia com PEG-IFN/RBV e sua manutenção durante a terapia poderia melhorar a eficácia do tratamento em pacientes anteriormente não responsivos, foi conduzido um estudo prospectivo e multicêntrico com 32 pacientes portadores de HCC de genótipo 1 (19 sujeitos, 59%) e 4 (13 sujeitos, 41%), que apresentavam um nível médio de vitamina D de 15 ng/mL. Todos os pacientes receberam colecalciferol na dose de 100.000 UI/semana, por 4 semanas, seguido de 100.000 UI/mês combinado com PEG-IFN/RBV por 12 meses. Depois de 4 semanas do uso da terapia combinada (PEG-IFN/RBV + vitamina D), a média da carga viral dos pacientes diminuiu significativamente, se comparada com o nível basal (antes de qualquer intervenção). Do mesmo modo, depois de 12 semanas, a média da carga viral diminuiu significativamente se comparada com a média da quarta semana. Entretanto, nenhuma associação com os níveis de vitamina D foi observada, e não foram observadas taxas de RVS suficientes para análise. O estudo pôde demonstrar que a adição de vitamina D na terapia convencional para pacientes não responsivos de genótipo 1 e 4 não melhorou a taxa de resposta virológica precoce (RVP), o que é contrastante com resultados de vários estudos observacionais. É digno de nota que o critério de inclusão deste estudo (pacientes não re-

sponsivos) resultou na seleção de pacientes nos quais o impacto da suplementação de vitamina D acabou sendo negligenciável. A falta de uma RVP sugere que é muito improvável que haja um efeito benéfico da suplementação de vitamina D na RVS neste tipo de pacientes, com genótipos difíceis de tratar. Porém, a suplementação de vitamina D pode ainda representar uma opção terapêutica alternativa em doentes sem tratamento prévio (35).

Em outro estudo, pacientes com genótipo 1, sem tratamento prévio, foram randomizados em 2 grupos: controle, recebendo interferon alfa peguilado 2 b e ribavirina por 48 semanas e o grupo intervenção recebeu os mesmos medicamentos mais 2.000UI/d de vitamina D₃. A suplementação de vitamina D₃ foi administrada em gotas iniciadas 4 semanas antes do tratamento antiviral e foi mantida durante todo o tratamento. Os níveis basais de vitamina D pré-suplementação do grupo controle foram coletados. Em relação à RVS, após 24 semanas do fim do tratamento, a RVS foi realmente alcançada por 86% dos sujeitos do grupo intervenção e 42% do grupo controle (36).

Outro grupo, com delineamento bastante semelhante, estudou pacientes portadores do vírus VHC com genótipo 2 e 3. Os sujeitos foram randomizados em 2 grupos: controle (n=30) e intervenção (n=20), no qual o grupo intervenção, além de receber os medicamentos padrão (interferon alfa peguilado e ribavirina), recebeu 2.000UI/dia de vitamina D. Neste estudo, os pacientes começaram a suplementação com vitamina D 12 semanas antes do tratamento com interferon alfa peguilado e ribavirina. Os resultados dos níveis séricos de vitamina D não apresentaram valores diferentes entre os grupos controle e intervenção (média de 20ng/mL); porém, após a suplementação de 12 semanas o grupo intervenção apresentou valores séricos de vitamina D com uma média de 34ng/mL. A RVS foi obtida em 95% dos pacientes do grupo intervenção e em 77% do grupo controle. A resposta ao tratamento no grupo intervenção foi obtida em 4 semanas de tratamento, ou seja, resposta virológica rápida e a mesma foi mantida até 24 semanas após o fim do tratamento, configurando então a RVS. Apesar dos genótipos diferentes, tanto o estudo desenvolvido por Abu-Mouch et al (2011) quanto de Nimer et al (2012) mostraram que a associação da suplementação de vitamina D ao tratamento com interferon alfa e ribavirina pode melhorar significativamente a eficácia do tratamento, tanto em pacientes com genótipo de difícil resposta como nos genótipos de melhor prognóstico (37).

Em relação a pacientes com HCV em tratamento recorrente, que sofreram transplante hepático devido

à doença, 42 pacientes foram selecionados e divididos em dois grupos. O grupo controle foi composto por 27 indivíduos, 20 com genótipo 1, que não receberam suplementação oral de vitamina D₃ e o outro grupo, composto por 15 sujeitos de pesquisa, onde 12 apresentavam genótipo 1, que receberam suplementação de 800UI/dia de vitamina D. A suplementação foi mantida durante todo o tratamento. A RVS foi alcançada por 8/15 pacientes do grupo intervenção e apenas 5/27 do grupo controle (21). Vale ressaltar que o estudo em questão apesar de apresentar uma melhora na RVS, não obteve resultados semelhantes aos dois estudos citados anteriormente, devido às diferenças da população; neste caso, os pacientes apresentavam transplante hepático e tratamento recorrente e a suplementação utilizada era bastante inferior aos outros estudos. Entretanto, a suplementação de vitamina D aparece como provável possibilidade de aumento de RVS em pacientes em tratamento recorrente e transplantados hepáticos.

Corroborando os efeitos da suplementação de vitamina D, 84 pacientes com HCV que apresentavam genótipo 1b tiveram redução da carga viral. Neste estudo, 42 pacientes formaram o grupo controle, que recebeu somente interferon peguilado e ribavirina, e 42 pacientes foram submetidos ao mesmo tratamento, mas com suplementação de 1.000UI/dia de vitamina D a partir da oitava semana do tratamento. Na vigésima quarta semana de tratamento, 78,6% dos pacientes suplementados atingiram a indetectabilidade do RNA viral, enquanto no grupo controle 54,8% dos pacientes obtiveram a mesma resposta. Assim, analisando dados da carga viral nos dois grupos, o estudo conclui que a vitamina D pode ser efetiva no tratamento da Hepatite C (38).

Seguindo a mesma linha de pesquisa de avaliar o papel da suplementação de vitamina D para melhorar a terapia antiviral, foi conduzido um estudo com 66 crianças diagnosticadas com infecção pelo VHC. As crianças foram randomizadas e 33 delas formaram o grupo A, que recebeu, além do interferon peguilado e ribavirina, 2.000 IU/dia de vitamina D pela via oral. O restante dos pacientes formou o grupo B, que recebeu o mesmo tratamento com exceção da vitamina D. Os casos tratados com a suplementação mostraram aumento significativo da resposta virológica precoce e sustentada. Transcorridas 24 semanas após o término do tratamento, 70,9% dos pacientes que receberam suplementação de vitamina D alcançaram a RVS, com diferença significativa do grupo que não recebeu a suplementação, onde 51,7% atingiram a RVS. Em adição aos estudos de outros autores, os resultados mostraram que a adição de vitamina

D na terapia convencional melhorou significativamente a resposta virológica (39).

Em contrapartida, foi observado que a suplementação de vitamina D não teve um impacto significativo na RVS para pacientes com VHC de genótipo 4. O estudo envolveu 101 pacientes com HC crônica de genótipo 4, que foram divididos em dois grupos: o grupo 1 (n=51) recebeu a terapia convencional de interferon peguilado e ribavirina, e o grupo 2 (n=50) recebeu, além da terapia convencional, 15.000 UI de vitamina D por semana durante o curso do tratamento. Embora obtida a correção dos níveis de vitamina D no sangue dos pacientes, duas análises diferentes mostraram que isso não gerou nenhum impacto no tratamento em relação à RVS, pois não foram achadas diferenças significativas entre os dois grupos. Os autores afirmam que a diferença entre o resultado do estudo realizado e os resultados obtidos de outros grupos de pesquisa, que já foi abordado neste artigo, se deveu a dois fatores diferentes. Primeiro o regime de suplementação de vitamina D, pois alguns começaram a suplementação quatro semanas depois de começar a terapia convencional, e outros começaram na semana zero de tratamento. Segundo, pelos pacientes serem do genótipo 4, em que o alcance da RVS ao tratamento é mais difícil. Apesar de outros genótipos terem resultados positivos com a suplementação, em pacientes do genótipo 4 a suplementação não tem maiores efeitos (40).

Em relação a pacientes com fibrose, foram analisados dados de 206 pacientes tratados há mais de 3 anos com interferon peguilado e ribavirina, com o intuito de examinar a resposta obtida pelos pacientes, relacionando com o tratamento de suplementação de vitamina D. A taxa de RVS por genótipo foi estabelecida: 39% dos pacientes de genótipo 1, 71% dos pacientes de genótipo

2, 72% dos pacientes do genótipo 3 e 100% dos pacientes de genótipo 4. A suplementação de vitamina D foi feita em 27,5% dos pacientes, e destes, 72% alcançaram a RVS. Contudo, os que não receberam suplementação, 64% atingiram a RVS. Sob análise genotípica, 25% dos pacientes de genótipo 2 receberam a suplementação e apenas 50% deles atingiram a RVS, comparados com 83,3% para os que não receberam a mesma suplementação. Entre os pacientes de genótipo 3 que receberam a vitamina D, 77% alcançaram a RVS, enquanto que, dentre os 99 pacientes que não receberam suplementação, 71% alcançaram o mesmo resultado. O estudo correlacionou o estágio de fibrose nos pacientes de genótipo 3, e concluiu que a suplementação de vitamina D poderia melhorar a RVS nos pacientes com fibrose leve a moderada (41).

Todavia, o mecanismo de ação da vitamina D no aumento da taxa de RVS ainda não é completamente conhecido. Há a hipótese de que, como a vitamina D é metabolizada no fígado sendo hidroxilada na sua forma ainda inativa, indivíduos com doença hepática crônica podem ter uma menor conversão de vitamina D ou de qualquer outros dos seus metabólitos. Além disso, a vitamina D tem um importante papel imunomodulador por meio da presença de receptor de vitamina D nas células imunes, bem como atua na regulação das células T (15).

CONCLUSÃO

A elevada prevalência de deficiência de vitamina D e a alta RVS em pacientes que apresentam níveis séricos mais elevados de vitamina D demonstram que, tanto individualmente como por meio da suplementação, a vitamina D é um indicador independente fortemente associado à RVS.

REFERÊNCIAS

1. 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. 244: 359-62.
2. WHO. 2014 Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organization. Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1.
3. BRASIL. 2012. Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/2012/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2012>
4. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006. 3: 47-52
5. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000. 132: 296-305
6. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis* 2011. 52: 889-900. doi: 10.1093/cid/cir076.
7. BRASIL. 2011. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfecoes.pdf

8. Klenerman P, Gupta PK. Hepatitis C virus: current concepts and future challenges. *QJM* 2012. 105: 29-32. doi: 10.1093/qjmed/hcr231.
9. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009. 461: 399-401. doi: 10.1038/nature08309.
10. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, Bochud M, Battegay M, Bernasconi E, Borovicka J. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010. 138: 1338-45, 45.e1-7. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.056.
11. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008. 29: 726-76. doi: 10.1210/er.2008-0004.
12. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 2005. 35: 290-304
13. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003. 89: 922-32
14. Pinette KV, Yee YK, Amegadzie BY, Nagpal S. Vitamin D receptor as a drug discovery target. *Mini Rev Med Chem* 2003. 3: 193-204
15. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010. 55: 2624-8. doi: 10.1007/s10620-009-1069-9.
16. Duan X, Guan Y, Li Y, Chen S, Li S, Chen L. Vitamin D Potentiates the Inhibitory Effect of MicroRNA-130a in Hepatitis C Virus Replication Independent of Type I Interferon Signaling Pathway. *Mediators Inflamm* 2015. 2015: 508989. doi: 10.1155/2015/508989.
17. Petta S, Grimaudo S, Tripodo C, Cabibi D, Calvaruso M, Di Cristina A, Guarnotta C, Macaluso FS, Minissale MG, Marchesini G. The hepatic expression of vitamin D receptor is inversely associated with the severity of liver damage in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015. 100: 193-200. doi: 10.1210/jc.2014-2741.
18. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: A case-control study. *Diabetes Care* 2006. 29: 1096-101
19. Huang Y, Feld JJ, Sapp RK, Nanda S, Lin JH, Blatt LM, Fried MW, Murthy K, Liang TJ. Defective hepatic response to interferon and activation of suppressor of cytokine signaling 3 in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007. 132: 733-44
20. Petta S, Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, Cabibi D, Licata G, Porcasi R, Marchesini G, Craxi A. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010. 51: 1158-67. doi: 10.1002/hep.23489.
21. Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E, Pipan C, Fumolo E, Cussigh A, Bignulin S, Cmet S, Fontanini E, Falletti E. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transpl Int* 2011. 24: 43-50. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01141.x.
22. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, Ceriani E, Falletti E, Fornasiere E, Pasino M, Ieluzzi D, Cussigh A, Cmet S. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011. 53: 1118-26. doi: 10.1002/hep.24201.
23. 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: 5917-24. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5917.
24. Kitson MT, Dore GJ, George J, Button P, McCaughan GW, Crawford DH, Sievert W, Weltman MD, Cheng WS, Roberts SK. Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2013. 58: 467-72. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.017.
25. Grammatikos G, Lange C, Susser S, Schwendy S, Dikopoulos N, Buggisch P, Encke J, Teuber G, Goeser T, Thimme R. Vitamin D levels vary during antiviral treatment but are unable to predict treatment outcome in HCV genotype 1 infected patients. *PLoS One* 2014. 9: e87974. doi: 10.1371/journal.pone.0087974.
26. Iruzubieta P, Terán Á, Crespo J, Fábrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2014. 6: 901-15. doi: 10.4254/wjh.v6.i12.901.
27. 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. 60: 1541-50. doi: 10.1002/hep.27281.
28. Luo YQ, Wu XX, Ling ZX, Cheng YW, Yuan L, Xiang C. Association between serum vitamin D and severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systematic meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci* 2014. B 15: 900-6. doi: 10.1631/jzus.B1400073.
29. Ank N, West H, Paludan SR. IFN-lambda: novel antiviral cytokines. *J Interferon Cytokine Res* 2006. 26: 373-9
30. Parungao JM, Hanouneh IA, John B, Alkhoury N, Zein NN. Genetics and hepatitis C: it's good to be 'CC'. *Cleve Clin J Med* 2015. 82: 97-104. doi: 10.3949/ccjm.82a.14004.
31. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009. 461: 798-801. doi: 10.1038/nature08463.
32. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Shimada N, Abe H, Itokawa N, Nakagawa A, Okubo T, Aizawa Y. Vitamin D-related gene polymorphisms do not influence

- the outcome and serum vitamin D level in pegylated interferon/ribavirin therapy combined with protease inhibitor for patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2015. 87: 1904-12. doi: 10.1002/jmv.24244.
33. Sabry D, Al-Ghussein MA, Hamdy G, Abul-Fotouh A, Motawi T, El Kazaz AY, Eldemery A, Shaker M. Effect of vitamin D therapy on interleukin-6, visfatin, and hyaluronic acid levels in chronic hepatitis C Egyptian patients. *Ther Clin Risk Manag* 2015. 11: 279-88. doi: 10.2147/TCRM.S66763.
 34. Omori-Mizuno Y, Nakayama N, Inao M, Funyu J, Asabe S, Tomita K, Nishikawa K, Hosoda Y, Tanaka M, Hashimoto Y. Randomized study comparing vitamin D3 and 1 α -Hydroxyvitamin D3 in combination with pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2015. 30: 1384-90. doi: 10.1111/jgh.12949.
 35. Terrier B, Lapidus N, Pol S, Serfaty L, Ratziu V, Asselah T, Thibault V, Souberbielle JC, Carrat F, Cacoub P. Vitamin D in addition to peg-interferon-alpha/ribavirin in chronic hepatitis C virus infection: ANRS-HC25-VI-TAVIC study. *World J Gastroenterol* 2015. 21: 5647-53. doi: 10.3748/wjg.v21.i18.5647.
 36. Abu-Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, Zeina AR, Assy N. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. *World J Gastroenterol* 2011. 17: 5184-90. doi: 10.3748/wjg.v17.i47.5184.
 37. Nimer A, Mouch A. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients. *World J Gastroenterol* 2012. 18: 800-5. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.800.
 38. Yokoyama S, Takahashi S, Kawakami Y, Hayes CN, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2014. 21: 348-56. doi: 10.1111/jvh.12146.
 39. Eltayeb AA, Abdou MA, Abdel-aal AM, Othman MH. Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children. *World J Gastroenterol* 2015. 21: 1284-91. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1284.
 40. Esmat G, El Raziky M, Elsharkawy A, Sabry D, Hassany M, Ahmed A, Assem N, El Kassas M, Doss W. Impact of vitamin D supplementation on sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 4 patients treated by pegylated interferon/ribavirin. *J Interferon Cytokine* 2015. Res 35: 49-54. doi: 10.1089/jir.2014.0060.
 41. Southern PB, El Sayed P, Fenton L, Forrester K, Moreea S. Influence of Vitamin D supplementation on outcome in the treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2010. 59 (Suppl II): A41 Abstract 1008. doi:10.1136/gut.2010.223362.101.