



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



### **Projeto de Monografia (MED-B60)**

Estudo da influência da sobrecarga de ferro na resposta a terapia antiviral dos pacientes com hepatite C acompanhados em um ambulatório de referência

**Elane Garcez de Santana Pereira**

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2016

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Garcez de Santana Pereira, Elane  
Estudo da influência da sobrecarga de ferro na  
resposta a terapia antiviral dos pacientes com Hepatite  
C acompanhados em um ambulatório de referência / Elane  
Garcez de Santana Pereira. -- Salvador, 2016.  
28 f.

Orientador: Lucas Pedreira de Carvalho.  
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da  
Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2016.

1. Sobrecarga de ferro. 2. Hepatite C. 3.  
Tratamento. I. Pedreira de Carvalho, Lucas. II. Título.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



### **Projeto de Monografia (MED-B60)**

Estudo da influência da sobrecarga de ferro na resposta a terapia antiviral dos pacientes com hepatite C acompanhados em um ambulatório de referência

**Elane Garcez de Santana Pereira**

Professor orientador: **Lucas Pedreira de Carvalho**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2016

**Monografia:** *Estudo da influência da sobrecarga de ferro na resposta a terapia tripla antiviral dos pacientes com hepatite C acompanhados em um ambulatório de referência*, de **Elane Garcez de Santana Pereira**.

Professor orientador: **Lucas Pedreira de Carvalho**  
Coorientador :**Maria Isabel Schinoni**

### **COMISSÃO REVISORA:**

- **Lucas Pedreira de Carvalho**(Professor orientador), Professor do Departamento de Bio-Interação do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.
- **Aline Santos Sampaio**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.
- **Valéria Gusmão Bittencourt**, Professora do Departamento de Medicina Interna e de Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

*“O Senhor é o meu Pastor, nada me faltará.”(Salmos 23:1)*

Aos Meus Pais, **Rosangela Pereira e  
Irlan Pereira**

## **EQUIPE**

- Elane Garcez de Santana Pereira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: elanegarcez@hotmail.com;
- Professor orientador: Lucas Pedreira de Carvalho. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia;
- Professor co-orientador: Maria Isabel Schinoni. Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

### **AMBULATÓRIO PROFESSOR MAGALHÃES NETO**

- Ambulatório de Gastrohepatologia

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu Professor orientador, Doutor **Lucas Pedreira de Carvalho**, pela presença constante e paciência em me ensinar.

À Doutora **Maria Isabel Schinoni**, minha Coorientadora, pela disponibilidade e contribuições para realização desse trabalho.

Aos membros da comissão revisora, Doutora **Aline Santos Sampaio** e Doutora **Valéria Gusmão Bittencourt**, pela disponibilidade em ajudar, pelas idéias e sugestões.

As minhas amigas da faculdade, pelo apoio e incentivo constante.



## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>7</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>9</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>11</b>
<b>VII. CONCLUSÃO</b>	<b>13</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>14</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>15</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>17</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

### **TABELAS**

TABELA 1. Características da População de Estudo	9
TABELA 2. Associação entre a sobrecarga de ferro e o grau de fibrose hepática	10
TABELA 3. Associação entre a sobrecarga de ferro e o desfecho clínico	10
TABELA 4. Dados dos pacientes	17

## I. RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) ocorre através do contato com sangue ou fluidos corporais infectados. Estima-se que 3.000.000 de pessoas no Brasil estejam infectadas, apesar da maioria desconhecer o diagnóstico. Várias alterações laboratoriais tem sido associadas à infecção pelo VHC. A sobrecarga de ferro é uma delas, já que apesar de haver divergência na literatura, diversos trabalhos sustentam a hipótese de que a sobrecarga de ferro pode contribuir para a piora da progressão da lesão hepática. Um dos motivos apresentados é a geração de espécies reativas de oxigênio que influenciam nos danos aos tecidos. Assim, tem sido demonstrado que o acúmulo de ferro em paciente com hepatite C crônica apresenta consequências clínicas para o paciente, principalmente associada a geração de dano oxidativo e à resposta terapêutica com ribavirina e interferon. **Metodologia:** esse estudo tem como objetivo estudar a relação entre sobrecarga de ferro e a resposta à terapia antiviral em pacientes com Hepatite C crônica a partir de um estudo de corte transversal descritivo com dados coletados em prontuários. Os exames utilizados para avaliar a sobrecarga de ferro foi o laudo da biopsia hepática no que consta se existe ou não sobrecarga hepatocitária de ferro. **Resultados:** demonstraram que não há associação entre a sobrecarga de ferro e a resposta ao tratamento. **Discussão:** os estudos relacionados ao efeito da sobrecarga de ferro com resposta antiviral são conflitantes. **Conclusão:** em concordância com a maioria dos estudos na literatura, a sobrecarga de ferro hepático está associada a um maior grau de fibrose hepática, porém, não existe associação entre sobrecarga de ferro e falha terapêutica.

**Palavras-chave:** 1. Sobrecarga de ferro 2. Hepatite C 3. Tratamento

## **II.OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL:**

Estudar a relação entre sobrecarga de ferro e estágio de fibrose hepática e de resposta a terapia antiviral em pacientes com hepatite C crônica atendidos no Serviço de Hepatologia do Ambulatório Magalhães Neto, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia (AMN-HUPES-UFBA).

### **SECUNDÁRIOS:**

1. Descrever dados demográficos dos pacientes com hepatite C crônica atendidos no AMN-HUPES-UFBA.
2. Analisar variáveis biológicas dos pacientes com hepatite C crônica atendidos no AMN-HUPES-UFBA.
3. Avaliar as variáveis histológicas dos pacientes com hepatite C crônica atendidos no AMN-HUPES-UFBA.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As hepatites virais (HV) estão entre as causas de inflamação hepática mais prevalentes mundialmente. Dentre elas a hepatite causada pelo vírus da hepatite C (VHC) apresenta elevada prevalência mundial e geralmente está associada a quadros crônicos da doença. Estima-se que 3% da população mundial esteja infectada pelo VHC, porém a maioria dos casos ainda são desconhecidos pelos próprios portadores (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções, 2011).

A HC é transmitida através de sangue ou fluidos corporais infectados, ou mesmo contato com objetos contaminados. Principalmente, compartilhamento de material perfuro-cortantes, como utilizados com drogas ilícitas (seringas, agulhas, cachimbos, entre outros); higiene pessoal (lâminas de barbear e depilar, escovas de dentes, alicates de unha e outros objetos que furam ou cortam); ou pela confecção de tatuagem e colocação de piercings; outras formas menos comuns de transmissão do VHC são transmissão vertical e através de relações sexuais sem preservativo (Public health challenges for controlling HCV infection, 2005).

A HC pode se apresentar de duas formas clínicas distintas: Hepatite C aguda ou Hepatite C crônica. Quando a infecção pelo HCV persiste por mais de seis meses, o que é comum em até 80% dos casos, caracteriza-se a evolução para a forma crônica. Cerca de 20% dos infectados cronicamente pelo HCV podem evoluir para cirrose hepática e cerca de 1% a 5% para carcinoma hepatocelular (CHC) (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções, 2011).

A detecção do vírus é realizada primeiro mediante a detecção de anticorpos anti VHC pelos testes de ELISA atualmente de terceira geração, estes apresentam uma alta sensibilidade e especificidade. Para confirmar a presença do vírus são realizados exames de biologia molecular pelo método de PCR (HCV-RNA) quantitativo que avalia a carga viral e qualitativo (atualmente não utilizado) e o genótipo viral é avaliado pelo método INOLIPA ou por sequenciamento do genoma viral que avalia o genótipo e subgenótipo viral (Brandão et al., 2001). O acompanhamento clínico deste paciente é feito através de anamnese, exame físico, e exames complementares incluindo a realização de exames específicos para estadiamento do grau de fibrose e inflamação hepática, FibroscanR que avalia a rigidez do tecido hepático e deste modo a fibrose hepática e biópsia hepática, além de exames laboratoriais (Consenso sobre Hepatite C crônica, 2014). Esses exames são importantes não só para avaliação do paciente, mas também para decisão terapêutica mais adequada, bem como avaliação da resposta ao tratamento e, ou avaliação da evolução da doença. Atualmente foram detectados 6 genótipos virais sendo no Brasil o mais prevalente o genótipo 1, seguido pelo 3 e depois o genótipo 2 (Focaccia et al, 2004).

A escala Metavir mede o grau da fibrose numa escala de 0 até 4. F0 significa ausência de fibrose; F1 fibrose portal sem septos; F2 fibrose portal com raros septos; F3 numerosos septos sem cirrose e F4 cirrose. A escala Metavir mede também a necro inflamação (atividade histológica) numa escala de 0 até 3. Sendo A0 ausente; A1 atividade leve; A2 atividade moderada e A3 atividade intensa (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções, 2015).

A definição da droga de escolha para terapêutica mais adequada depende de fatores tanto de vírus, principalmente genótipo viral, quanto do indivíduo, o estágio da fibrose hepática (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções, 2011). O diagnóstico precoce de hepatite amplia a eficácia do tratamento, e por isso a investigação dos pacientes deve ser estimulada, uma vez que não existe vacina.

O tratamento com antivirais visa limitar o dano hepático pela infecção viral tendo por objetivo negativar a carga viral, e com isso tentar evitar o surgimento de CHC ou desenvolvimento de cirrose. A avaliação do sucesso do tratamento é a obtenção de resposta virológica sustentada (RVS), acontecendo esta quando o vírus se encontra indetectável entre 3 meses e 6 meses de finalizado o tratamento antiviral, a qual equivale a cura da infecção pelo HCV, este desfecho diminui a chance de evolução para cirrose, insuficiência hepática, transplante de fígado e CHC.

O tratamento em 2014 da Hepatite C no Brasil envolvia combinações de interferon peguilado (PEG), ribavirina (RBV), telaprevir (TVR) ou boceprevir (BOC) (Consenso sobre Hepatite C crônica, 2014).

Como era preconizado no Consenso sobre Hepatite C crônica – 2014 da Sociedade Brasileira de Hepatologia, a terapia tripla disponível no Brasil (TVR ou BOC + PEG/RBV) deveria ser oferecida prioritariamente para os pacientes HCV genótipo 1, virgens de tratamento ou não respondedores (especialmente os recidivantes) à terapêutica anterior com interferon (alfa ou peguilado) e ribavirina, com fibrose significativa (Metavir  $\geq$  F2) e/ou manifestações extra-hepáticas importantes.

A infecção pelo HCV está comumente relacionada à sobrecarga de ferro, dano tecidual devido a geração de espécies reativas de oxigênio. A sobrecarga de ferro pode ser estudada por meio da medição do ferro intrahepático na histologia, por meio de Ressonância Magnética Nuclear e por testes bioquímicos sendo a saturação de transferrina, a ferritina e a ferremia os mais utilizados. Fujita et al. observaram que após flebotomia ocorreram reduções significativas nos níveis de 80HdG concomitante a redução nos níveis de transaminases e marcadores relacionados ao ferro nos pacientes com Hepatite C crônica, sugerindo que a sobrecarga de ferro é um mediador importante para a progressão da doença pelo HCV (Fujita et al., 2007).

Outro mecanismo fisiopatológico sugere que o ferro, através do estímulo à expressão do fator iniciador de tradução 3 (eIF3), promove a tradução do Mrna do HCV3. (Theull et al., 2004). Ainda não há uma definição se a sobrecarga de ferro piora a resposta a terapia antiviral nos pacientes com HCV.

Souza et al. (2009) demonstraram que o acúmulo de ferro em paciente com hepatite C crônica é clinicamente relevante na geração de dano oxidativo e na resposta à terapia com ribavirina e interferon. Herrera et al. (1999) avaliaram a resposta ao IFN após flebotomia em pacientes com falha terapêutica anterior e constatou uma diminuição nos níveis de transaminases, porém sem melhora virológica ao retratamento de Hepatite C com IFN4. Piperno et al. (1996) obtiveram resultados semelhantes, mas sugeriu que a sobrecarga hepática de ferro é um fator prognóstico negativo para resposta ao IFN no tratamento da hepatite C crônica. Apenas Carlo et al. (2003) encontraram resultados positivos quanto à melhora da resposta terapêutica ao INF após flebotomia.

## IV. METODOLOGIA

Estudo decorte transversal descritivo para determinar a sobrecarga de ferro comofator preditivo de respostas rápida, precoce e sustentada ao tratamento da hepatite C em pacientes acompanhados no Serviço de Hepatologia do Ambulatório Magalhães Neto, Hospital Universitário Prof Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia (HUPES-UFBA), Salvador- BA, a partir de dados coletados em prontuário no período de julho de 2015 a julho de 2016.

O exame para avaliar a sobrecarga de ferro foi o laudo da biopsia hepática no que consta se existe ou não sobrecarga hepatocitária de ferro.

População de Estudo: pacientes com hepatite C acompanhados no serviço de Gastrohepatologia do Ambulatório Magalhães Neto, Hospital Universitário Prof Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia (HUPES – UFBA).

Critérios de inclusão: pacientes que têm seus dados descritos em prontuário (única forma de obtenção de dados), e que já tenham iniciado o tratamento para a Hepatite C crônica e que exista relato por biopsia ou por outros métodos bioquímicos da sobrecarga de ferro.

Variáveis estudadas: Sexo, idade, estagio de fibrose, estagio de inflamação hepática, genótipo viral e subtipo, carga viral.

Critérios de exclusão: pacientes cujos prontuários tenham dados ilegíveis ou que tragam informações contraditórias; também serão excluídos dados de pacientes que abandonaram o tratamento da semana 4.

Trata-se de um estudo para analisar fatores que podem influenciar na resposta ao tratamento da hepatite C em pacientes acompanhados em um centro de referência do Estado, no período de 12 meses, configurando uma mostra de conveniência.

### **Análise Estatística:**

Os dados serão analisados descritivamente através do pacote estatístico SPSS 16 e GRAPHPAD18 PRISM. Os eventos de interesse serão descritos através de frequências e de medidas de tendência central (média, mediana) e dispersão (desvio-padrão). Para comparação de variáveis contínuas será utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e para variáveis categóricas o teste Qui-quadrado (corrigido por Yates) ou teste exato de Fischer quando recomendado. Em todos os testes estatísticos será adotado um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

### **Aspectos Bioéticos:**

Este trabalho é um subprojeto do projeto de pesquisa intitulado “Interações medicamentosas com telaprevir e boceprevir e análise de resposta virológica sustentada em portadores de hepatite C crônica”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, com parecer número 858.859

Foi solicitado a dispensa do TCLE por se tratar de um estudo observacional descritivo e não precisou de dados além dos que estavam disponíveis nos prontuários. O protocolo seguiu a resolução CNS nº466/12.

Em relação ao risco dos resultados obtidos durante a coleta, antecipamos que serão aplicadas identificações codificadas, não permitindo a identificação do indivíduo. Além disso, todas as informações e resultados sorológicos, laboratoriais, pessoais e sociais do paciente serão armazenados em um computador, que ficará no Núcleo de Ensaios Clínicos da Bahia (NECBA-BA), com senha acessível apenas aos membros da equipe da pesquisa.

O estudo permitirá maior conhecimento sobre a distribuição da infecção do vírus na população, bem como a epidemiologia da infecção. Além disso, pode trazer dados significantes para resposta ao tratamento dos pacientes acompanhados neste ambulatório.



## V. RESULTADOS

Foram avaliados 160 prontuários de pacientes acompanhados no Ambulatório Magalhães Neto, configurando 100% dos resultados, todos com sorologia positiva para o vírus VHC. Desses 160 prontuários apenas 52 tinham dados que pudessem ser analisados para esse estudo.

A idade variou entre 31 e 74 anos, sendo a idade média de 58,40 anos. Vinte e dois (42,3%) eram do sexo feminino, 30 (57,7%) do sexo masculino.

A carga viral variou entre 49000 e 320000, sendo que 11 pacientes não tinham dados sobre o valor da carga viral escrito no prontuário.

Os tipos de genótipos encontrados foram 1, 1a, 1b, 2, 3, 3a, 3c. 13 (25%) tinham genótipo 1, 7(13,46%) genótipo 1a, 15(28,84%) genótipo 1b, 2(3,84%) genótipo 3, 12(23,1%) genótipo 3a, 1(1,92%) genótipo 3c e 1(1,92%) genótipo 2 e 1(1,92%) não tinha dado referente ao genótipo no prontuário.

**TABELA 1.** Características da População de Estudo.

CARACTERÍSTICA	VALOR
Idade (média +DP)	58,40 ± 10,6
Gênero [n(%)]	
M	30[57,7%]
F	22[42,3%]
Fibrose Hepática [n(%)]	
Leve/moderada	34[65,38%]
Avançada	18[34,62%]
Sobrecarga de Ferro [n(%)]	
Ausente	36[69,23%]
Presente	16 [30,76%]
Tipo deGenótipo [n(%)]	
1	35[67,3%]
Não 1	16 [30,78%]

Com relação ao grau de fibrose na escala Metavir: 3(5,77%) tinham grau F1, 31(59,61%) tinham grau F2, 16(30,77%) tinham grau F3 e 2(3,85%) tinham grau F4. Com relação ao grau de atividade necro inflamatória na escala Metavir: 21(40,39%) tinham A0, 16(30,77%) tinham A1, 13(25%) tinham A2, 1(1,92%) tinha A3 e 1(1,92%) não tinha esse dado escrito no prontuário.

Em relação ao grau de sobrecarga de ferro encontrado na biópsia: 36(69,23%) não tinham sobrecarga de ferro e 16(30,76%) tinham sobrecarga de ferro: 36(69,23%) grau 0 de sobrecarga de ferro, 11(21,15%) grau 1 de sobrecarga de ferro e 5(9,62%) grau 2 de sobrecarga de ferro.

Os pacientes com sobrecarga de ferro: 6(37,5%) ao final do tratamento tiveram Carga Viral indetectável; 1(6,25%) tiveram o tratamento suspenso, 6 (37,5%) não responderam ao tratamento, 3(18,75%) reicidivaram.

Os que não tinham sobrecarga de ferro: 36 pacientes. 16(44,5%) ao final do tratamento tiveram carga viral indetectável, 5(13,9%) obtiveram resposta virológica sustentada, 3(8,3%) reicidivaram e 12(33,3%) não responderam ao tratamento.

#### **Análise da associação entre a sobrecarga de ferro e grau de fibrose:**

Foram encontrados 7 pacientes com sobrecarga de ferro com grau de fibrose leve/moderada (F1/F2), 9 pacientes com sobrecarga de ferro com grau de fibrose avançada (F3/F4), 27 pacientes sem sobrecarga de ferro com grau de fibrose leve/moderada e 9 pacientes sem sobrecarga de ferro com grau de fibrose avançada. O intervalo de confiança 95% igual a 0,21 a 0,90 e o valor de p igual a 0,02, demonstrando que existe associação entre sobrecarga de ferro e grau de fibrose hepática.

**TABELA 2.** Associação entre a sobrecarga de ferro e grau de fibrose.

<b>Sobrecarga de Ferro</b>	Ausente	Presente	p
<b>Fibrose [n(%)]</b>			
Leve/moderada	27	7	0,02
Avançada	9	9	

#### **Análise de associação entre a sobrecarga de ferro e desfecho clínico:**

Foram encontrados 6 pacientes com grau de ferro maior ou igual a 1 (sobrecarga de ferro) com desfecho favorável, 9 pacientes com grau de ferro maior ou igual a 1 (sobrecarga de ferro) com desfecho desfavorável, 21 pacientes com grau de ferro igual a 0 com desfecho favorável e 15 pacientes com grau de ferro igual a 0 com desfecho desfavorável. Sendo o risco relativo para falha terapêutica de pacientes com sobrecarga de ferro igual a 0,69. O intervalo de confiança 95% igual a 0,39 a 1,22 e o valor de p igual a 0,20. O que demonstra que não tem associação entre sobrecarga de ferro e desfecho desfavorável.

**TABELA 3.** Associação entre a sobrecarga de ferro e o desfecho clínico.

<b>Sobrecarga de Ferro</b>	Ausente	Presente	p
<b>Desfecho Clínico</b>			
Favorável	21	6	0,20
Desfavorável	15	9	

## VI. DISCUSSÃO

A sobrecarga de ferro vem sendo associada a piora da evolução da hepatite C, o que pode interferir na resposta ao tratamento antiviral. No entanto, os estudos relacionados ao efeito da sobrecarga de ferro com resposta antiviral são conflitantes. Parte dessa discrepância pode estar associada a diferentes métodos utilizados para determinar a quantidade de ferro no fígado, a terapêutica utilizada e a evolução do tratamento. No presente estudo foi adotado a avaliação da sobrecarga de ferro a partir da biópsia hepática e o tratamento antiviral realizado foi interferon (IFN) ou peginterferon (PEG-IFN), associado à ribavirina. Os resultados demonstraram que a sobrecarga de ferro estava associada ao grau de fibrose hepática porém não houve associação entre sobrecarga de ferro com desfecho desfavorável do tratamento.

Nesse estudo, a maioria dos pacientes infectados pelo HCV tinham genótipo tipo 1 (67,3%) e 30,78% tinham genótipo tipo 2 e 3. Essa frequência de HCV genótipo tipo 1 foi reportada na maioria das regiões do Brasil (27).

Estudos sobre a sobrecarga de ferro em pacientes com hepatite C que fizeram uso somente do IFN apenas avaliaram o impacto na resposta bioquímica. No estudo de CARLO et al., 83 pacientes foram aleatoriamente designados para se submeterem à depleção de ferro antes de monoterapia de IFN e uma melhor resposta (bioquímica e sorológica) foi alcançada no grupo que fez a flebotomia. A falta de correlação entre a sobrecarga de ferro e a resposta dos pacientes com hepatite C para o tratamento antiviral está de acordo com a maioria dos resultados em relação a flebotomia como tratamento coadjuvante (23).

No estudo de HERRERA, a depleção de ferro por flebotomia não melhorou na RVS no tratamento de pacientes que eram anteriormente não-respondedores (24), assim como PIPERNO et al., que descobriram que a depleção de ferro por flebotomia não melhorou a resposta ao IFN- $\alpha$ , tanto com os pacientes virgens de tratamento (*naive*) quanto com os não respondedores (25). DI BISCEGLIE et al. compararam a redução de ferro por flebotomia com a redução de ferro mais o retratamento com IFN e concluíram que, embora a terapia com a flebotomia prévia não melhorou a taxa de RVS ao tratamento com IFN, resultou tanto na diminuição dos níveis de ALT no soro e numa ligeira melhora da histopatologia no fígado (26).

HOFER H et al. diz que o tratamento da concentração hepatocitária do ferro não induz a resposta ao tratamento com PEG-IFN e ribavirina, no entanto, o nível de ferritina sérica elevada é preditor de uma má resposta à terapia antiviral (21).

No estudo de BARTON et al., os valores de ferro no fígado e a ferritina sérica foi maior no grupo de não respondedores do que no grupo dos que responderam à terapia antiviral, mas essa diferença não foi significativa. A deposição de ferro na célula sinusoidal é menos frequente em paciente que respondeu a monoterapia do que naqueles que não obtiveram resposta. (22)

KOHJIMA et al. avaliaram a expressão hepática de genes envolvidos no metabolismo de ferro e compararam os níveis de expressão entre os pacientes que tiveram Resposta Viroológica Sustentada e os que não obtiveram, e encontraram que a quantidade de deposição de ferro hepático pode não influenciar a resposta terapêutica ao PEG-IFN e ribavirina, mas que a variação na

expressão de genes relacionados ao metabolismo de ferro no fígado em pacientes com hepatite C crônica foi importante para a resposta a terapia antiviral(15). Nosso estudo, entretanto, não avaliou os genes envolvidos no metabolismo do ferro.

Em relação à fibrose hepática, alguns autores analisaram amostras de biópsia hepática e demonstraram que a presença da sobrecarga de ferro estava associada com grau mais avançado de fibrose hepática. O estudo de SOUZA et al. teve como objetivo determinar a presença de sobrecarga de ferro em pacientes com hepatite C crônica e correlacionar com alterações histológicas. A amostra foi de 95 pacientes que foram divididos em dois grupos: um grupo com presença de sobrecarga de ferro e outro sem sobrecarga de ferro. A sobrecarga de ferro foi detectada em 30 pacientes e em 18 dos 56 não respondedores. Esses indivíduos foram tratados com IFN associado à ribavirina. A sobrecarga de ferro foi frequente nos pacientes com hepatite C e foi associada com estágio avançado de fibrose hepática(16). HEZODE et al. analisaram a prevalência e gravidade de sobrecarga de ferro hepática de pacientes com hepatite C, avaliaram sua relação com mutações HFE C282Y e H63D e relacionaram com lesões histológicas hepáticas. O número de pacientes foi 209 e foi encontrada associação significativa entre atividade histológica e acúmulo de ferro, sugerindo no estudo que o acúmulo de ferro em pacientes com VHC pode ser consequência de necrose e fagocitose de hepatócitos pelos macrófagos (20).

TSUNG-JUNG Li et al. estudaram a associação entre fibrose hepática e sobrecarga de ferro hepática. A amostra foi de 32 pacientes e encontraram que a severidade do dano hepático foi associado com a idade do paciente quando na biópsia, o índice de ferro sérico e a deposição de ferro no fígado mostrou correlação com a doença crônica hepática mas que não estão relacionadas ao grau de fibrose, mas isso pode ser resultado do baixo número da amostra(17). Outros estudos encontraram que a deposição de ferro no fígado esteve associada com grau de fibrose avançada, apesar dessa associação não encontrar correlação entre a quantidade de armazenamento de ferro hepático com o grau da fibrose hepática(18,19).

A sobrecarga de ferro nesse estudo foi observada em 30,76% da população de pacientes com hepatite C. Essa sobrecarga foi associada a estágios mais avançados da fibrose hepática, mas sem relação entre sobrecarga de ferro e resposta ao tratamento com interferon e ribavirina. No entanto, o número pequeno da amostra pode ter sido fator limitante para conclusões definitivas.

## VII. CONCLUSÃO

Com o presente estudo podemos concluir que, em concordância com a maioria dos estudos na literatura, a sobrecarga de ferro hepático está associada a um maior grau de fibrose hepática, porém, não existe associação entre sobrecarga de ferro e falha terapêutica.

## VIII. SUMMARY

**Estudo da influência da sobrecarga de ferro na resposta a terapia antiviral dos pacientes com hepatite C acompanhados em um ambulatório de referência.** Infection with hepatitis C virus (HCV) occurs through contact with infected blood or body fluids. An estimated three million people in Brazil are infected, although most unaware of the diagnosis. Several laboratory abnormalities have been associated with HCV infection. Iron overload is one, since although there controversy in the literature, several studies support the hypothesis that the iron overload may contribute to a worsening of the progression of liver injury. One of the reasons given is the generation of reactive oxygen species that influence the tissue damage. Thus it has been shown that the accumulation of iron in patients with chronic hepatitis C have clinical consequences for the patient, especially associated with the generation of oxidative damage and response to therapy with ribavirin and interferon. **Methodology:** This study aims to study the relationship between iron overload and response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C from a descriptive cross-sectional study with data collected from medical records. The tests used to assess iron overload was the report of liver biopsy as stated whether or not hepatocyte iron overload. **Results:** have shown no association between iron overload and response to treatment. **Discussion:** related studies the effect of iron overload with antiviral response are conflicting. **Conclusion:** In accordance with most of the studies in the literature, hepatic iron overload is associated with a greater degree of liver fibrosis, but there is no association between iron overload and treatment failure.

**Key words:** 1.Iron overload; 2. Hepatitis C; 3. Treatment

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viral Hepatitis Prevention Board (VHPB). Public health challenges for controlling HCV infection. Geneva: VHPB, 2005.
2. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais: O Brasil está atento, 2008. [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites\\_virais\\_brasil\\_atento\\_3ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_virais_brasil_atento_3ed.pdf)
3. Siciliano, R.F; Boulos, M. A revision of hepatitis C treatment. *Arq Gastroenterol* 41(1):1-2, 2004.
4. Gilmar, A.S., Ivanildo, C.M. Manejo da Sobrecarga de ferro na Hepatite C. *Gaz Méd Ba79 (Supl.2):56-57*, 2009.
5. Fujita N, Horiike S, Sugimoto R, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashay, et al. Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients. *Free Radic Biol Med*.42(3):353-62, 2007.
6. Herrera, J.L. Iron depletion is not effective in inducing a virologic response in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon therapy. *Am J Gastroenterol*.Dec;94(12):3571-5, 1999.
7. Carlo, C; Daniela, P; Giancarlo, C. Iron depletion and response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*50(53):1467-71, 2003.
8. Theurl, I; Zoller, H; Obrist, P; Datz, C; Bachmann, F; Elliot, R.M; Weiss, G. Iron regulates hepatitis C virus translation via stimulation of expression of translation initiation factor 3. *J Infect Dis*. 190(4):819-25, 2004.
9. Piperno, A; Sampietro, M; D'alba, R; Roffi, L; Fargion, S; Parma, et al. Iron stores, response to alpha-interferon therapy, and effects of iron depletion in chronic hepatitis C. *Liver*. 14(4):248-54, 1996.
10. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre Hepatite C crônica, 2014. <http://sbhepatologia.org.br/pdf/consenso-sobre-hepatite-cronica.pdf>
11. Foccacia, R. et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 8, n. 5, p. 348-355, 2004.
12. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Brasileiras para Hepatite Viral C e coinfeções, 2011. [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_diretrizes\\_hepatite\\_viral\\_c\\_coifecoes.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coifecoes.pdf)
13. Brandão, A.B.M.; Fuchs, S.C.; Silva, M.A.A.; Emer, L. F. Diagnóstico da Hepatite C na prática médica: revisão de literatura. *Rev Panam Rev Pan Am J Public Health* 9(3), 2001
14. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Brasileiras para Hepatite Viral C e coinfeções, 2015. [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58192/pcdt\\_capa\\_miolo\\_09\\_2015\\_baixa\\_pdf\\_31917.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58192/pcdt_capa_miolo_09_2015_baixa_pdf_31917.pdf)
15. Kohjima, M; Yoshimoto, T; Enjoji, M et al. Hepcidin/ferroportin expression levels involve efficacy of pegylated-interferon plus ribavirin in hepatitis C virus-infected liver. *World J Gastroenterol* 21(11): 3291-3299, 2015.
16. Souza, R.M, Freitas, L.A.R., Lyra, A.C., et al. Effect of iron overload on the severity of liver histologic alterations and on the response to interferon and ribavirin therapy of patients with hepatitis C infection. *Braz J Med Biol Res* 39: 79-83, 2009.
17. Tsung-Jung Lin, Li-Ying Liao, Shyr-Yi Lin, et al. Influence of iron on the severity of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 12(30): 4897-4901, 2006.
18. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 99:286-291, 2004.
19. Beinker NK, Voigt MD, Arendse M, et al. Threshold effect of liver iron content on hepatic inflammation and fibrosis in hepatitis B and C. *J Hepatol* 25: 633-638, 1996.

20. Hezode C, Cazeneuve C, Coué O et al. Liver accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histology lesions. *Journal of Hepatology*, 31: 979-984, 1999.
21. Hofer H, Osterreicher C, Jessner W, et al. Hepatic iron concentration does not predict response to standard and pegylated-IFN/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 40:1018-22, 2004.
22. Barton A.L., Banner B.F., Cable E.E., Distribution of Iron in the Liver Predicts the Response of Chronic Hepatitis C Infection to Interferon Therapy. *Am J ClinPathol* 103:419-424, 1995.
23. Carlo, C.; Daniela, P. & Giancarlo, C. - Iron depletion and response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*, 50: 1467-1471, 2003.
24. Herrera JL. Iron depletion is not effective in inducing a virologic response in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon therapy. *Am J Gastroenterol* 94: 3571-3575, 1999.
25. Piperno, A.; Sampietro, M.; D'alba, R. *et al.* - Iron stores, response to alpha-interferon therapy, and effects of iron depletion in chronic hepatitis C. *Liver*, 16: 248-254, 1996.
26. Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Chopra S, et al. Iron reduction as an adjuvant to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C who have previously not responded to interferon: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 32:135-138, 2000.
27. Busek S & Oliveira G. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Brazil. *Genetics and Molecular Research*, 2: 117-123, 2003.



## X. ANEXOS

### ANEXO 1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Interações medicamentosas com telaprevir e boceprevir e análise de resposta virológica sustentada em portadores de hepatite C crônica.

**Pesquisador:** Maria Isabel Schinoni

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 30300414.6.0000.0049

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 858.859

**Data da Relatoria:** 26/06/2014

##### Apresentação do Projeto:

Será realizado um ensaio clínico de fase II - III, controlado, randomizado, aberto e multicêntrico. Os pacientes (n=740) serão randomizados 1:1 para receberem BIP48 (alfa pegInterferona 2b 48 kDa) na dose de 180 mg por via subcutânea, 1 vez por semana ou Pegasys® (alfa pegInterferona 2a 40 kDa) na dose de 180 mg por via subcutânea, 1 vez por semana, ambos os grupos associando a ribavirina na dose de 1.000 a 1.250 mg por via oral diariamente. Para o genótipo 1 o tempo de tratamento será de 48 a 72 semanas consecutivas e para os genótipos 2 e 3 por 24 semanas consecutivas. A população do estudo serão pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 70 anos, com hepatite viral crônica C (HCV), infectados pelos genótipos 1, 2 ou 3, sem tratamento prévio, oriundos de 18 a 25 centros de pesquisa brasileiras que serão selecionados. Serão considerados como critérios de diagnóstico os seguintes achados: anti-HCV positivo, PCR qualitativo positivo, biópsia hepática, realizada nos últimos 24 meses, com qualquer grau de fibrose e com pelo menos atividade inflamatória leve. Serão critérios de interrupção precoce do tratamento: ausência de resposta virológica parcial ou completa em 12 semanas e PCR quantitativo positivo em 24 semanas. O desfecho principal é a taxa de resposta virológica sustentada medidos por PCR qualitativo nas 24 semanas após o tratamento, e os desfechos secundários são a qualidade de vida durante o tratamento, frequência de eventos adversos (clínico-laboratorial) e custo-efetividade.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
 Bairro: Cidade Nova CEP: 40.110-060  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

## ANEXO II

Tabela 4. Dados dos pacientes.

Paciente	Sexo	Idade	CV	Genótipo	Biópsia Sobrecarga de ferro	Metavir	Desfecho
1	M	52	850000	1	0	A0F2	CV indetectável
2	M	60	850000	1a	0	A1F2	CV indetectável
3	F	62	730000	1	1	A2F3	Não respondedor
4	M	55	-	3c	2	A1F3	Tratamento suspenso
5	F	56	100000	1	0	A0F2	Resposta viroológica sustentada
6	F	42	-	3a	0	A0F2	CV indetectável
7	F	62	850000	1b	0	A0F2	Não respondedor
8	F	64	760000	1a	0	A1F2	CV indetectável
9	M	33	76000	1	0	A1F2	Resposta viroológica sustentada
10	M	57	850000	3a	0	A2F2	Recidivante
11	M	48	850000	1b	0	A0F2	CV indetectável
12	F	68	850000	1	1	A0F2	CV indetectável
13	F	57	-	-	0	A1F2	Não respondedor
14	M	73	-	1b	0	A0F2	Não respondedor
15	M	66	697000	1a	0	A2F4	Resposta viroológica sustentada
16	F	37	-	3	0	F1	Resposta viroológica sustentada
17	F	70	850000	3	0	A0F3	CV indetectável
18	F	66	850000	1	0	A0F2	Resposta viroológica sustentada
19	M	64	-	3a	2	A2F3	Recidivante
20	F	56	850000	1b	0	A1F3	Não respondedor
21	M	46	-	3a	1	A0F2	CV indetectável

22	F	61	-	3a	0	A1F2	Não respondedor
23	F	57	640000	1	0	A2F3	Não respondedor
24	F	74	140000	3a	0	A1F3	Não respondedor
25	F	68	850000	3a	1	A0F3	CV indetectável
26	M	31	49000	1b	1	A0F2	CV indetectável
27	M	70	850000	1b	0	A2F3	Recidivante
28	F	38	850000	1b	0	A0F2	CV indetectável
29	M	72	54000	1b	0	A0F2	Não respondedor
30	M	51	72000	1b	0	A0F2	CV indetectável
31	M	64	850000	1b	0	A0F2	CV indetectável
32	M	66	360000	1b	1	A1F2	CV indetectável
33	M	60	-	3a	1	A2F3	Não respondedor
34	M	54	300000	1	2	A0F2	Não respondedor
35	F	64	850000	3a	0	A1F1	Não respondedor
36	F	71	850000	1a	1	A0F3	Não respondedor
37	M	69	850000	1b	2	A2F3	CV indetectável
38	F	51	-	1	0	A1F2	CV indetectável
39	F	58	850000	1a	0	A0F2	Recidivante
40	M	65	770000	1a	1	A0F2	Não respondedor
41	M	61	850000	1b	1	A2F3	Recidivante
42	M	69	150000	3a	1	A1F2	Recidivante
43	M	74	850000	1	0	A3F4	Não respondedor
44	M	53	850000	3a	0	A1F3	CV indetectável
45	M	58	850000	1b	0	A1F2	CV indetectável
46	M	50	-	1	0	A2F2	CV indetectável
47	M	61	720000	2	0	A1F1	Não respondedor
48	M	46	850000	1b	0	A1F2	CV indetectável
49	F	68	850000	1	0	A0F2	CV indetectável

<b>50</b>	<b>F</b>	<b>48</b>	<b>440000</b>	<b>3a</b>	<b>0</b>	<b>A2F3</b>	<b>CV</b>
<b>51</b>	<b>M</b>	<b>47</b>	<b>3200000</b>	<b>1a</b>	<b>0</b>	<b>A2F2</b>	<b>indetectável</b>
<b>52</b>	<b>M</b>	<b>64</b>	<b>280000</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>A2F3</b>	<b>Não</b>
							<b>responder</b>
							<b>Não</b>
							<b>responder</b>

---