

MANEJO DA SOBRECARGA DE FERRO NA HEPATITE C

Gilmar Amorim de Sousa^(a), Ivanildo Coutinho de Medeiros^(a), Lícínia Lopes Matos^(b), Katyanne Denise Mendes Bezerra^(b), César Endrigo Silva de Andrade^(b)

^a Núcleo de Estudos do Fígado (NEF) do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); ^bResidência em Clínica Médica do Hospital Universitário Onofre Lopes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte

A sobrecarga de ferro é comum entre pacientes com hepatite C crônica. Foi demonstrado em muitos estudos que o acúmulo de ferro em pacientes com hepatite C crônica é clinicamente relevante na geração de dano oxidativo ao DNA hepático, que foi correlacionado com inflamação hepática e com a resposta à terapia com interferon e ribavirina. Apesar dos resultados inconclusivos, vários estudos sugeririam que a sobrecarga de ferro pode causar ou contribuir para a injúria hepática e que a remoção do excesso deste através de flebotomia tem sido feita como terapia para melhora dos níveis de transaminases e dos achados histológicos. Por conseguinte a terapia de redução do ferro é uma modalidade terapêutica, potencialmente, promissora para pacientes com hepatite C crônica e está associado com a prevenção de dano oxidativo ao DNA hepático.

Palavras chave: redução do Fe, dano oxidativo, hepatite C crônica.

Iron overload is common among patients with chronic hepatitis C. In several studies was showed that iron accumulation in HCV-related chronic hepatitis is clinically relevant in hepatocytic oxidatively generated DNA damage, which was correlated with hepatic inflammation, and response to IFN/ribavirin therapy. In spite of inconclusives results, many studies suggest that iron overload may cause or contribute to hepatic injury and removal of hepatic excess iron by phlebotomy has been done as a useful treatment for improving serum transaminases levels and histological findings. Therefore iron reduction therapy is potentially promising therapeutic modality for patients with chronic hepatitis C and is associated with the prevention of oxidatively generated damage to DNA in hepatocytes.

Key words: iron reduction, oxidative damage, chronic hepatitis C.

A infecção pelo vírus da hepatite c (HCV) está comumente relacionada à sobrecarga de ferro. O excesso de ferro é conhecido por gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) / radicais livres de oxigênio dentro das células, os quais ocasionam vários tipos de danos ao tecido, dentre eles, o acúmulo de 8-hidroxi 2-deoxiguanosina (8-OHdG), eventualmente relacionado à mutagênese celular¹.

Fujita et al. observaram que após flebotomias ocorreram reduções significativas no níveis de 8-OHdG concomitante a reduções nos níveis de transaminases e marcadores relacionados ao ferro nos pacientes com hepatite c crônica, sugerindo que a sobrecarga de ferro é um importante mediador do estresse oxidativo hepático e progressão da doença pelo HCV².

Outro mecanismo fisiopatológico foi proposto por Theurl I. et al. sugerindo que o ferro, através do estímulo à expressão do fator iniciador de tradução 3 (eIF3), promove a tradução do mRNA do HCV³.

Entretanto, a relação entre sobrecarga de ferro e resposta ao tratamento com interferon (IFN) para hepatite c crônica ainda não está clara. Há poucos estudos relacionados ao tema e os resultados são discordantes. No que diz respeito à otimização da resposta terapêutica após remoção do excesso de ferro (flebotomias), a maioria dos estudos evidenciam

diminuição no nível das transaminases, porém sem influência na carga viral ou melhora da resposta à terapia com INF.

Dentre 9 estudos clínicos selecionados, 3 foram ensaios clínicos com propósito de avaliar a resposta ao IFN após flebotomia (Tabela 1).

Herrera IL avaliou a resposta ao INF após flebotomia em pacientes com falha terapêutica anterior e constatou uma diminuição nos níveis das transaminases, porém sem melhora da resposta virológica ao retratamento da hepatite c com IFN⁴.

Piperno A et al. obtiveram resultados semelhantes, mas sugeriram que a sobrecarga hepática de ferro é um fator prognóstico negativo para resposta ao IFN no tratamento da hepatite c crônica⁵.

Apenas Carlo C et al. encontraram resultados positivos quanto à melhora da resposta terapêutica ao INF após flebotomia⁶.

Os demais estudos analisados (Tabela 2) tiveram como objetivo, de maneira geral, avaliar a relação entre sobrecarga de ferro, determinada pela ferritina ou ferro hepático, e a eficácia do IFN no tratamento da hepatite c crônica. A análise destes trabalhos manteve-se inconclusiva já que 3 estudos^{5,7,8} comprovaram que pacientes não respondedores tinham maior concentração do marcadores de ferro (ferritina ou ferro hepático) enquanto os outros 3 mostraram resultados contrários^{9,10,11} e 1 estudo¹² mostrou relação com a ferritina mas não com o ferro hepático.

Apesar dos resultados inconclusivos da literatura, diversos trabalhos sustentam a hipótese de que a sobrecarga de ferro pode contribuir para a progressão da injúria hepática e o manejo a fim de diminuir esta sobrecarga, através de

Recebido em 15/07/2009

Aceito em 15/07/2009

Endereço para correspondência: Prof. Gilmar Amorim de Souza, Al. das Margaridas, 1275 - Ap/801 - Tirol - Salvador - Bahia - Brasil. E-mail: gas@digicom.br.

Gazeta Médica da Bahia

2009;79 (Supl.2):56-57

© 2009 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Tabela 1. Resposta ao tratamento do HCV com IFN após flebotomias.

	Aminotransferases	Resposta ao IFN
Herrera JL.	Diminuição	sem alteração
Piperno A et al.	Diminuição	sem alteração
Carlo C et al.	Diminuição	Melhora

Tabela 2. Relação entre sobrecarga de ferro e resposta ao tratamento do HCV com IFN.

	Ferritina	Ferro hepático
Hofer H et al.	Sim (aumentada)	Não (normal)
Lebray P et al.	Sim (aumentada)	
Arber N et al.	Sim (aumentada)	Sim (aumentado)
Piperno A et al.		Sim (aumentado)
Sievert W et al.		Não (normal)
Riggio O et al.		Não (normal)
Souza RM et al.		Não (normal)

flebotomias, evidenciou redução nos níveis de transaminases, traduzindo melhora da atividade inflamatória hepática. Com esses dados podemos sugerir que o manejo para diminuir a sobrecarga de ferro pode ocasionar retardo na progressão da lesão hepática pelo HCV, mesmo sem ter relação com a eficácia em erradicar o vírus ou melhorar a resposta virológica ao tratamento com interferon. Além da necessidade de realizar novos ensaios clínicos sobre o assunto, deve ser aventada a hipótese da existência de outros fatores que possam estar implicados na modulação da resposta ao tratamento do HVC. Tarantino et al. sugeriram que fatores metabólicos estão envolvidos na gênese desta resposta¹³.

Referências

1. Kato, J.; Kobune, M.; Nakamura, T.; Kuroiwa, G.; Tanaka, K.; Takimoto, R.; Sato, Y.; Fujikawa, K.; Takahashi, M.; Takayama, T.; Lkeda, T.; Niitsu, Y. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res.* 61:8697-8702; 2001.
2. Fujita N, Horiike S, Sugimoto R, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Hasegawa K, Ma N, Kawanishi S, Adachi Y, Kaito M. Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients. *Free Radic Biol Med.* 2007 Feb 1;42(3):353-62. Epub 2006 Nov 6.
3. Theurl I, Zoller H, Obrist P, Datz C, Bachmann F, Elliott RM, Weiss G. Iron regulates hepatitis C virus translation via stimulation of expression of translation initiation factor 3. *J Infect Dis.* 2004 Aug 15;190(4):819-25. Epub 2004 Jul 16.
4. 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.* 1999 Dec;94(12):3571-5.
5. Piperno A, Sampietro M, D'Alba R, Roffi L, Fargion S, Parma S, Nicoli C, Corbetta N, Pozzi M, Arosio V, Boari G, Fiorelli G. Iron stores, response to alpha-interferon therapy, and effects of iron depletion in chronic hepatitis C. *Liver.* 1996 Aug;16(4):248-54.
6. Carlo C, Daniela P, Giancarlo C. Iron depletion and response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology.* 2003 Sep-Oct;50(53):1467-71.
7. Lebray P, Zylberberg H, Hue S, Poulet B, Carnot F, Martin S, Chretien Y, Pol S, Caillat-Zuckman S, Brechot C, Nalpas B. Influence of HFE gene polymorphism on the progression and treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2004 Mar;11(2):175-82.
8. Arber N, Moshkowitz M, Konikoff F, Halpern Z, Hallak A, Santo M, Tiomny E, Baratz M, Gilat T. Elevated serum iron predicts poor response to interferon treatment in patients with chronic HCV infection. *Dig Dis Sci.* 1995 Nov;40(11):2431-3.
9. Sievert W, Pianko S, Warner S, Bowden S, Simpson I, Bowden D, Locarnini S. Hepatic iron overload does not prevent a sustained virological response to interferon-alpha therapy: a long term follow-up study in hepatitis C-infected patients with beta thalassemia major. *Am J Gastroenterol.* 2002 Apr;97(4):982-7.
10. Riggio O, Montagnese F, Fiore P, Folino S, Giambartolomei S, Gandin C, Merli M, Quinti I, Violante N, Caroli S, Senofonte O, Capocaccia L. Iron overload in patients with chronic viral hepatitis: how common is it? *Am J Gastroenterol.* 1997 Aug;92(8):1298-1301.
11. Souza RM, Freitas LA, Lyra AC, Moraes CF, Braga EL, Lyra LG. 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.* 2006 Jan;39(1):79-83. Epub 2005 Dec 15.
12. Hofer H, Osterreicher C, Jessner W, Penz M, Steindl-Munda P, Wrba F, Ferenci P. Hepatic iron concentration does not predict response to standard and pegylated-IFN/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2004 Jun;40(6):1018-22.
13. Tarantino G, Conca P, Sorrentino P, Ariello M. Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Aug;21(8):1266-8.