

O ESTRESSE OXIDATIVO NA HEPATITE C¹

THE OXIDATIVE STRESS IN HEPATITIS C

Hellen Lopes de Paula², Thissiane de Lima Gonçalves Bernasconi³ e

José Antonio Mainardi de Carvalho⁴

RESUMO

As hepatites virais têm sido citadas, como um grave problema de saúde pública, necessitando de rápida intervenção, pois existe um grande número de mortes associadas. A maioria das complicações fatais por hepatites virais são ocasionadas pelos vírus da hepatite B (66%) e C (30%), apresentando-se principalmente sob a forma de doença hepática crônica e câncer de fígado primário. No Brasil, estima-se que exista entre 1,4 e 1,7 milhões de portadores, porém grande parte desconhece seu diagnóstico. O vírus da hepatite C (HCV) é constituído de um genoma de RNA fita simples que apresenta tropismo hepático. Possui notável grau de diversidade genômica com pelo menos 11 genótipos e 70 subtipos. A indução de estresse oxidativo tem emergido como um elemento chave para o desenvolvimento e persistência da hepatite C crônica. O objetivo desta revisão foi buscar evidências da relação entre o estresse oxidativo e a hepatite C. Foi realizada uma revisão da literatura nos bancos de dados Pubmed, Science Direct e LILACS, obtendo 54, 72 e 66 artigos respectivamente, dos quais foram selecionados 18. A partir dos dados obtidos nos artigos selecionados, verificou-se que o estresse oxidativo apresenta ligação direta, por mecanismos diversos, na patologia da hepatite C, tornando ainda mais grave a evolução para um mau prognóstico. Além disso, o tratamento com antioxidantes tem sido sugerido para proteção aos danos causados pelas Espécies Reativas de Oxigênio, melhorando os níveis de enzimas hepáticas, protegendo contra os danos nas células do fígado.

Palavras-chave: espécies reativas do oxigênio, radicais livres, vírus da hepatite C.

ABSTRACT

Viral hepatitis has been cited, as a serious public health problem requiring rapid intervention, as there are a large number of associated deaths. Most of the fatal complications from viral hepatitis are caused by hepatitis B (66%) and C (30%) viruses. They occur mainly in the form of chronic liver disease and primary liver cancer. In Brazil, it is estimated that there are between 1.4 and 1.7 million carriers, but a large part is unaware of its diagnosis. The hepatitis C virus (HCV) consists of a single-stranded RNA genome presenting hepatic tropism. It has a remarkable degree of genomic diversity with at least 11 genotypes and 70 subtypes. The induction of oxidative stress has emerged as a key element for the development and persistence of chronic hepatitis C. The objective of this review is to seek for evidences of the relation between oxidative stress and hepatitis C. A review of the literature was performed in the Pubmed, Science Direct and LILACS databases, obtaining 54, 72 and 66 articles respectively, of which 18 were selected. From the data obtained in the selected articles, it was verified that oxidative stress is directly associated, by different mechanisms, in

¹ Trabalho de Conclusão de Curso - TCC.

² Aluna do Curso de Especialização em Análises Clínicas - Centro Universitário Franciscano. E-mail: hellen_lopes89@hotmail.com

³ Colaboradora. Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas - UFSM. E-mail: thissianegoncalves@yahoo.com.br

⁴ Orientador. Docente convidado do curso de Especialização em Análises Clínicas - Centro Universitário Franciscano. E-mail: zemainardi@yahoo.com.br

the pathology of hepatitis C, making even worse the evolution to a poor prognosis. In addition, antioxidant treatment has been suggested to protect the damage caused by Reactive Oxygen Species by improving liver enzyme levels, protecting against damage to liver cells.

Keywords: *reactive oxygen species, free radicals, hepatitis C virus.*

INTRODUÇÃO

As hepatites virais têm sido citadas, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como um grave problema de saúde pública, necessitando de rápida intervenção, pois somente em 2015 foram responsáveis por 1,34 milhões de mortes. Um número comparável a mortes relacionadas à tuberculose e superiores às causadas pelo HIV. Além do mais, os óbitos causados pelas hepatites estão aumentando à medida que os anos passam. Desde 2000 houve um acréscimo de 22%, já os por tuberculose e HIV estão em declínio (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Trata-se de uma epidemia invisível de abrangência global (CHAVES; CASTRO; OLIVEIRA, 2017).

A maioria das complicações fatais por hepatites virais são ocasionadas pelos vírus da hepatite B (66%) e C (30%), perfazendo um total de 96%, apresentando-se principalmente sob a forma de doença hepática crônica e câncer de fígado primário. Estima-se que 71 milhões de pessoas no mundo vivam com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV), representando 1% da população, sendo destas 2,3 milhões coinfetadas pelo vírus do HIV e 1,75 milhões de novos casos notificados em 2015 (taxa de incidência global: 23,7 por 100.000) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

No Brasil, estima-se que exista entre 1,4 e 1,7 milhões de portadores, porém grande parte desconhece seu diagnóstico, fazendo com que este número seja inferior ao real. A cada ano no país, são notificados 10 mil novos casos (BRASIL, 2015). O elevado número de portadores cronicamente infectados e a ausência de vacina contra o vírus, indicam que o tratamento fará parte do controle da doença, porém, sua eficácia é incerta nos diversos grupos de pacientes (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

Em 2005, o investimento realizado pelo Ministério da Saúde com o tratamento da hepatite C foi estimado em R\$ 358.418,70, já em 2015, com a inserção de novos esquemas terapêuticos mais dispendiosos, esse custo atingiu o total de R\$ 945,5 milhões, porém estudos apontam que essa alteração geraria uma mudança significativa do ponto de vista clínico, com uma redução sustentada da carga viral. Apesar de, esta inovação apresentar um perfil de efetividade melhor do que o anteriormente usado, o custo coloca em risco a possibilidade de que mais indivíduos infectados sejam tratados (CHAVES; CASTRO; OLIVEIRA, 2017).

A hepatite viral é uma inflamação no fígado, devido a uma infecção ocasionada por vírus, sendo o da hepatite C um dos possíveis agentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

O HCV pertence ao gênero *Hepacivirus* e família *Flaviviridae*, é constituído de um genoma de RNA fita simples de aproximadamente 9600 bases, apresenta tropismo hepático, ciclo de vida

citoplasmático, replica-se nos hepatócitos e ataca e propaga-se nas células do sistema imunológico. Possui notável grau de diversidade genômica e genotipagem, sendo estas ferramentas essenciais para prever o prognóstico e previsão da duração do tratamento. Pelo menos 11 genótipos e 70 subtipos já foram descritos mundialmente. Já foi relatado também, que a sensibilidade à terapia antiviral varia entre os genótipos e inclusive dentro do mesmo grupo (ANSARI; OMRANI; KHERADMAND, 2015; MEDVEDEV; PLOEN; HILDT, 2016; REBBANI; TSUKIYAMA-KOHARA, 2016; RESHI; SU; HONG, 2014).

A prevalência dos genótipos do HCV varia em todo o mundo devido à mutação do vírus, via de infecção e análise populacional. O genótipo 1 é o mais comum no mundo todo (42,6% do total de casos de HCV), seguido do genótipo 3 (30,1%) e os demais genótipos são responsáveis pelos casos restantes (NOUROZ et al., 2015).

A hepatite C é uma doença marcada por uma evolução silenciosa, onde muitas vezes o diagnóstico é realizado após anos da infecção. Os sinais e sintomas são comuns a outras doenças hepáticas e costumam se manifestar em fases mais avançadas. Esses aspectos contribuem negativamente para o diagnóstico da infecção. A agressão causada pelo vírus pode resultar em um processo degenerativo discreto e progressivo, provocando fibrose, cirrose e câncer, após anos de contato com o vírus, e em fases avançadas, óbito. As hepatites virais, em especial a hepatite C, são uma das maiores causas de transplante hepático no mundo (BRASIL, 2015).

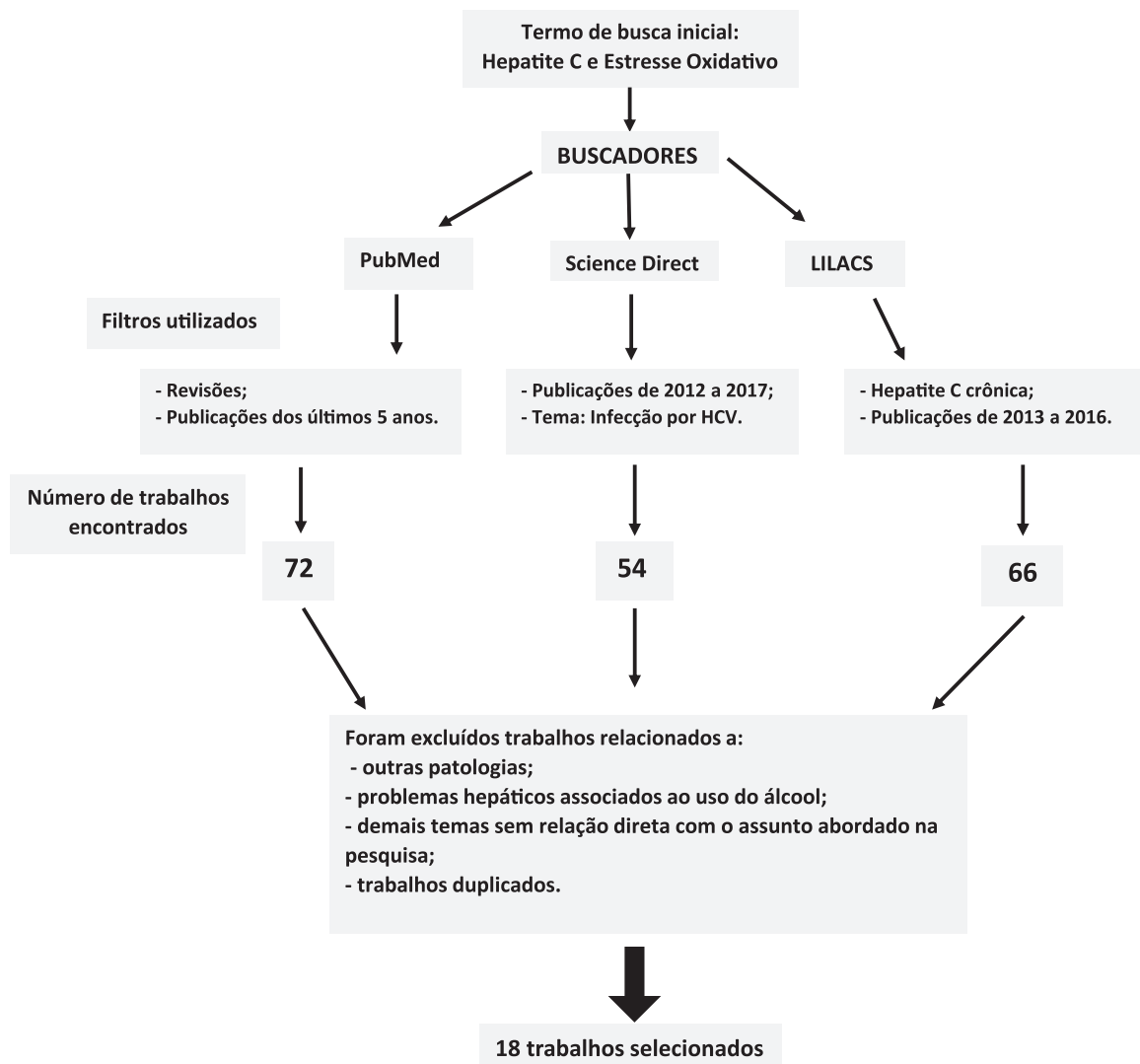
Durante a infecção aguda da hepatite C, altas taxas de carga viral e o aumento dos níveis das transaminases estão presentes no soro. Em 70-75% dos casos, a resposta imune não consegue eliminar o vírus na fase aguda e a infecção persiste tornando-se crônica. A fase crônica geralmente é caracterizada por carga viral estável, níveis das transaminases relativamente normais e um microambiente inflamatório (REBBANI; TSUKIYAMA-KOHARA, 2016). Os pacientes com hepatite C crônica frequentemente apresentam manifestações extra-hepáticas que abrangem um amplo espectro envolvendo diferentes sistemas, levando a um conceito de infecção sistêmica por HCV (ROSENTHAL; CACOUB, 2015).

O mecanismo molecular da patogênese da hepatite C e a progressão para doenças hepáticas graves ainda são pouco conhecidos. A indução de estresse oxidativo tem emergido como um elemento chave para o desenvolvimento e persistência da hepatite C crônica (ANSARI; OMRANI; KHERADMAND, 2015; REBBANI; TSUKIYAMA-KOHARA, 2016). Neste contexto, o presente estudo busca evidenciar a relação entre o estresse oxidativo e a hepatite C.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura com o objetivo de encontrar materiais que relacionassem dados relevantes sobre hepatite C e estresse oxidativo. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados Pubmed, Science Direct e LILACS, conforme o fluxograma da figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção de trabalhos para realização da pesquisa.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estresse oxidativo é um estado de desequilíbrio entre a produção de radicais livres (oxidantes) e a capacidade de defesa do corpo contra essas espécies (antioxidantes). Quando ocorre uma produção exacerbada de radicais livres é instalado seu cenário característico, onde pode ser gerada uma progressiva transformação celular e, inclusive, alta frequência de mutações por danos ao DNA, colocando o organismo em um estado de vulnerabilidade (ANSARI; OMRANI; KHERADMAND, 2015; ZANINI et al., 2014).

ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (EROS)

Existem muitos tipos de radicais livres, porém os de maior preocupação em sistemas biológicos são os derivados de oxigênio. Uma variedade de EROs são produzidas em todo o corpo, sendo

estes subprodutos do metabolismo celular, desempenhando papel importante na sinalização celular, na regulação de citocinas, fator de crescimento, ação hormonal, transcrição, transporte de íons, neuromodulação, imunomodulação e apoptose. Essas espécies reativas formadas apresentam potencial para causar danos irreversíveis a importantes biomoléculas, como os lipídios de membrana, proteínas, DNA, dessa forma alterando o funcionamento de estruturas importantes no organismo. Podem também atuar ativando caminhos de sinalização oncogênica, auxiliando na transformação celular (HIGGS et al., 2014; PARACHA et al., 2013; REBBANI; TSUKIYAMA-KOHARA, 2016; RESHI; SU; HONG, 2014; ZANINI et al., 2014).

COMPLICAÇÕES GERADAS POR MECANISMOS DIVERSOS DE ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é associado, na hepatite C, a danos hepáticos, diminuição da GSH (glutathiona reduzida), aumento no soro de malondialdeído (MDA), 4-hidroxinonal (4-HNE), atividade da caspase, e ao decréscimo das concentrações plasmáticas e hepáticas de zinco. Essa deficiência de zinco afeta o reparo do DNA e do sistema imunológico, aumentando as chances de cronicidade e malignidade. Também foi relacionado em diferentes infecções virais a uma melhora na replicação viral. Algumas proteínas virais são ditas responsáveis pela indução do estresse oxidativo, tais como a proteína do núcleo (sugerida como a reguladora mais potente), NS3, NS5A, E1, E2 e NS4B. NS5A e NS3, por exemplo, estariam ligadas a um aumento da absorção de cálcio e oxidação da glutathiona nas mitocôndrias, aumentando assim a produção de radicais livres. Considera-se que as EROs são as principais causadoras da inflamação no fígado nas infecções pelo vírus da hepatite C (RESHI; SU; HONG, 2014; VALADÃO; AGUIAR; DE ARRUDA, 2016).

A infecção crônica viral, como é o caso da hepatite C, desencadeia, pela própria proteína viral, uma inflamação imunomediada não específica (hepatite), que está intimamente ligada ao estresse oxidativo. Durante a lesão aguda e a inflamação hepática, são gerados EROs pelas células de defesa, que funcionam como os principais mediadores tóxicos para induzir a morte celular. Além dessa produção pelas células de defesa, estudos têm demonstrado também que a expressão de proteínas do núcleo e não-estruturais apresentam papel importante na contribuição para o estado de estresse oxidativo, atuando também reprimindo a expressão da hepcidina, alterando o metabolismo do ferro (HIGGS et al., 2014; TSUKIYAMA-KOHARA, 2012). Essa alteração pode levar a uma sobrecarga de ferro nas células hepáticas, sendo este excesso, fortemente tóxico para o organismo, devido a indução da Reação de Fenton, que leva a formação de EROs e radicais hidroxila (WANG et al., 2016).

Evidências sugerem uma forte associação entre a infecção pelo vírus da hepatite C e desordens metabólicas como desregulação do ferro, esteatose, resistência à insulina e ao desenvolvimento

de Diabetes *Melitus* tipo 2, gerando uma síndrome metabólica associada a hepatite C, e todas essas patologias relacionadas de uma forma ou outra, ao estresse oxidativo (KRALJ et al., 2016; REBBANI; TSUKIYAMA-KOHARA, 2016). A esteatose hepática ocorre em 40-86% dos pacientes com hepatite C crônica e sua frequência varia com o genótipo, sendo mais comum na infecção pelo genótipo 3, mesmo na ausência de fatores de risco associados (KRALJ et al., 2016).

SISTEMAS ANTIOXIDANTES

O organismo apresenta uma variedade de estratégias para remover essas espécies reativas geradas, como mecanismos físicos, de reparação e preventivos, entre eles, estão compostos enzimáticos antioxidantes (p.ex.: superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, heme-oxigenase-1) e componentes não-enzimáticos (p.ex.: vitamina C, vitamina E, carotenoides, glutathione, flavonoides). Além da infecção por HCV atuar contribuindo para o estresse oxidativo por meio da produção de EROs, compromete mais o organismo por perturbar o sistema antioxidante hepático (LOZANO-SPULVEDA et al., 2015; RESHI; SU; HONG, 2014; TSUKIYAMA-KOHARA, 2012). O fígado de pacientes com infecções pelo vírus da hepatite C geralmente apresenta níveis elevados de EROs e níveis de antioxidantes diminuídos (RESHI; SU; HONG, 2014).

Estudos recentes têm mostrado, que alterações nas concentrações plasmáticas de minerais traço, como o zinco, cobre e selênio, são um importante fator para o desenvolvimento de complicações associadas à doença, não só por atuarem como antioxidantes, mas por desempenharem papéis vitais no fígado (GUO; CHEN; KO; 2013). Outra pesquisa sugere, embora por mecanismos desconhecidos, que a insuficiência de vitamina D contribui para um estado redox desfavorável e um processo inflamatório mais intenso, nestes pacientes (DE ALMEIDA et al., 2016).

No tecido hepático, elevados níveis de glutathione (GSH) são encontrados, desempenhando um importante papel no metabolismo de fase II dos xenobióticos, sendo considerada um dos principais antioxidantes. Em muitos pacientes que sofrem de hepatite C crônica, níveis reduzidos de GSH são encontrados no soro e no fígado. Além disso, a relação entre a forma da GSH oxidada (GSSG) e na forma reduzida (GSH) é elevada, refletindo o potencial antioxidante parcialmente empobrecido (PARACHA et al., 2013; MEDVEDEV; PLOEN; HILDT, 2016).

Diante dessas condições, tratamento com antioxidantes têm sido sugeridos de forma benéfica na proteção ao organismo contra os danos causados pelas EROs, podendo atuar prejudicando a replicação do vírus da hepatite C, melhorando os níveis de enzimas hepáticas, protegendo contra os danos nas células do fígado, e também tornando mais eficaz o tratamento padrão com o interferon antiviral (JI; SUN; SHEN, 2014; PARACHA et al., 2013; WANG et al., 2016). Parece que a suplementação antioxidante, especialmente em genótipos resistentes, pode gerar resultados mais favoráveis (ANSARI; OMRANI; KHERADMAND, 2015).

Uma análise comparativa relacionou os resultados encontrados de 3 estudos onde a vitamina E foi utilizada como suplementação, por diferentes períodos e dosagens, em pacientes com hepatite C crônica, revelando em todos, uma otimização nos níveis das aminotransferases (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) (JI; SUN; SHEN, 2014). Inclusive a terapia adicional de zinco, também é sugerida pois aumenta a sobrevivência do tecido hepático (RESHI; SU; HONG, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, o estresse oxidativo apresenta relação, por mecanismos variados, na patologia da hepatite C, tornando ainda mais grave a evolução para um mau prognóstico. Além disso, são necessários estudos que demonstrem o benefício da utilização da terapia com antioxidantes, para que estes venham a ser mais uma ferramenta no tratamento dos pacientes portadores desta doença, não só promovendo uma melhor qualidade de vida, como também impedindo a sua evolução.

REFERÊNCIAS

ANSARI, M. H. K.; OMRANI, M-D.; KHERADMAND, F. Oxidative stress response in patients infected by diverse hepatitis C virus genotypes. **Hepatitis monthly**, v. 15, n. 2, p. e22069, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções**. Brasília, 2015.

CHAVES, G. C.; CASTRO, C. G. S. O.; OLIVEIRA, M. A. Public procurement of hepatitis C medicines in Brazil from 2005 to 2015. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2527-2538, 2017.

DE ALMEIDA, J. P. S. et al. Profile of oxidative stress markers is dependent on vitamin D levels in patients with chronic hepatitis C. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 362-367, 2016.

GUO, C-H.; CHEN, P-C.; KO, W-S. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. **International journal of medical sciences**, v. 10, n. 6, p. 730-737, 2013.

HIGGS, M. R.; CHOUTEAU, P.; LERAT, H. 'Liver let die': oxidative DNA damage and hepatotropic viruses. **Journal of General Virology**, v. 95, n. 5, p. 991-1004, 2014.

JI, H-F.; SUN, Y.; SHEN, L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH, and CHC: results from a meta-analysis. **Nutrition**, v. 30, n. 9, p. 986-991, 2014.

KRALJ, D. et al. Hepatitis C virus, insulin resistance, and steatosis. **Journal of clinical and translation hepatology**, v. 4, n. 1, p. 66-75, 2016.

LOZANO-SEPULVEDA, S. A. et al. Oxidative stress modulation in hepatitis C virus infected cells. **World journal of hepatology**, v. 7, n. 29, p. 2880-2889, 2015.

MEDVEDEV, R.; PLOEN, D.; HILDT, E. HCV and oxidative stress: implications for HCV life cycle and HCV-associated pathogenesis. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 2016.

NOUROZ, F. et al. An overview on hepatitis C virus genotypes and its control. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 16, n. 4, p. 291-298, 2015.

PARACHA, U. Z. et al. Oxidative stress and hepatitis C virus. **Virology journal**, v. 10, n. 1, p. 251, 2013.

REBBANI, K.; TSUKIYAMA-KOHARA, K. HCV-Induced Oxidative Stress: Battlefield-Winning Strategy. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

RESHI, M. L.; SU, Y. C.; HONG, J. R. RNA viruses: ROS-mediated cell death. **International journal of cell biology**, v. 2014, 2014.

ROSENTHAL, E.; CACOUB, P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. **Lupus**, v. 24, n. 4-5, p. 469-482, 2015.

TSUKIYAMA-KOHARA, K. Role of oxidative stress in hepatocarcinogenesis induced by hepatitis C virus. **International journal of molecular sciences**, v. 13, n. 11, p. 15271-15278, 2012.

VALADÃO, A. L. C.; AGUIAR, R. S.; DE ARRUDA, L. B. Interplay between inflammation and cellular stress triggered by flaviviridae viruses. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 1233, 2016.

WANG, Z. et al. Oxidative Stress and Liver Cancer: Etiology and Therapeutic Targets. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 61, p. S58-S68, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Hepatitis Programme**. Geneva, junho 2017. Department of HIV/AIDS. Disponível em: <<https://goo.gl/kHrt6i>>. Acesso em: 10 jul. 17.

ZANINI, D. et al. δ -aminolevulinate dehydratase activity in lung cancer patients and its relationship with oxidative stress. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 68, n. 5, p. 603-609, 2014.

