

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Laura Tassis Larangeira
Marcus Vinícius Schmidt Coelho
Mariana Nassur Rancanti Penido
Thiago Barreto Mafra Oliveira
Eric Bassetti Soares**

**QUEDA DA HEMOGLOBINA COMO PREDITOR DE
RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA NO TRATAMENTO
DA HEPATITE C CRÔNICA**

IPATINGA

2015

Laura Tassis Larangeira
Marcus Vinícius Schmidt Coelho
Mariana Nassur Rancanti Penido
Thiago Barreto Mafra Oliveira
Eric Bassetti Soares

**QUEDA DA HEMOGLOBINA COMO PREDITOR DE
RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA NO TRATAMENTO
DA HEPATITE C CRÔNICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, como requisito parcial à graduação do curso de Medicina.

Prof.º orientador: Dr. Eric Bassetti Soares

IPATINGA

2015

QUEDA DA HEMOGLOBINA COMO PREDITOR DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

Laura Tassis Larangeira¹, Marcus Vinícius Schmidt Coelho¹, Mariana Nassur Rancanti Penido¹, Thiago Barreto Mafra Oliveira¹ & Eric Bassetti Soares²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

RESUMO

Introdução: O vírus da hepatite C é um vírus de RNA e pertence à família *Flaviviridae*. É a principal causa de hepatite crônica no mundo e estima-se que 180 milhões de pessoas estejam infectadas por esse vírus. A infecção crônica é, predominantemente, assintomática. O diagnóstico de hepatite C deve ser buscado em todos os pacientes com elevados níveis de transaminases no sangue, com doença hepática crônica sem etiologia definida e aqueles que apresentem uma história de elevado risco para transmissão da doença. O tratamento baseia-se, principalmente, em uma combinação de Interferon peguilado α associado a e Ribavirina. Essa terapia antiviral objetiva à cura da hepatite C através da eliminação do vírus. A anemia é um efeito adverso usual durante o tratamento e tem uma relação com o prognóstico da doença. **Métodos:** Foram selecionados 143 prontuários consecutivos de pacientes de uma coorte observacional do Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da UFMG, em Belo Horizonte, com idade igual ou superior a 18 anos, gênero masculino ou feminino, portadores de hepatite C crônica, submetidos ao tratamento com, pelo menos, uma dose de IFN ou PEG-IFN e RBV, entre 2001 e 2010 e que possuíam dosagem de hemoglobina nas semanas pré-tratamento e 12^a semana. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG. **Objetivo:** O estudo objetiva observar a taxa de resposta virológica sustentada e sua correlação com a anemia secundária ao uso desses medicamentos. **Resultados:** Após 12 semanas de tratamento, a média da hemoglobina foi estatisticamente menor no grupo que obteve resposta virológica sustentada, e a queda da hemoglobina em relação à basal foi maior no grupo que respondeu ao tratamento. **Conclusão:** Como a anemia é um preditor de prognóstico do tratamento da hepatite C e a dosagem da hemoglobina é um exame de baixo custo e mandatório para a avaliação pré e per tratamento, sua utilização como prognóstico de RVS deve ser estimulada.

Palavras-chave: "Hepatite C", "Anemia", " Tratamento hepatite C".

Introdução

A hepatite C é causada pelo HCV (vírus da Hepatite C), um vírus envelopado de RNA (Ácido ribonucleico) da família Flaviviridae, capaz de induzir infecção crônica em 80% dos indivíduos infectados, sendo a principal causa de hepatite crônica. A hepatite C crônica infecta, aproximadamente, 180 milhões de pessoas em todo o mundo e, frequentemente, desenvolve um quadro severo de lesão hepática (CARVAJAL, 2008; FALASCA, 2010; FERNÁNDEZ-MONTEIRO, 2011). Tem como principais vias de transmissão, a inoculação e a sanguínea (GARCIA, 2012; LAVANCHY, 2009). Porém, apenas 1% dos indivíduos que são expostos ao vírus por uma lesão com agulhas contaminadas desenvolve uma infecção aguda pelo HCV. A maioria dos pacientes infectados com HCV na Europa e nos Estados Unidos adquiriram a doença através de uso de drogas injetáveis ou transfusão de sangue, via de transmissão que se tornou rara desde a implementação de testes de rotina para a doação de sangue (CARVAJAL, 2008; DIAGO, 2007; MARTINS, 2011).

Esse vírus causa uma patologia, muitas vezes, subdiagnosticada devido à grande prevalência de pacientes assintomáticos (50 a 90% dos casos) (DIAGO, 2007; PASSOS, 2006; VALENTE, 2010). Já os sintomáticos, apresentam manifestações clínicas inespecíficas, como fadiga crônica, náuseas, artralgia ou mialgia, pernas pesadas e cansadas (principalmente à tarde) e sensação de desconforto no hipocôndrio direito (LUCINDA, 2015). A infecção crônica se não tratada pode levar a cirrose e carcinoma hepatocelular, necessitando de transplante hepático (CUADRA-SANCHEZ, 2005; FALASCA, 2010; FORD, 2012; LISBOA NETO, 2010).

O diagnóstico é feito por testes sorológicos e moleculares (ARMAS-MERINO, 1999; BRANDAO, 2001; STRAUSS, 2001). Esses testes devem ser executados em todos os pacientes com elevados níveis séricos de transaminases, com doença hepática crônica sem etiologia definida e aqueles que apresentem uma história de elevado risco para transmissão da doença (CERNESCU, 2011). Logo, um dos exames disponíveis é a detecção de níveis elevados de enzimas hepáticas, sendo duas mais importantes, a aspartatoaminotransferase (AST) e alaninoaminotransferase (ALT), sintetizadas pelo fígado e por outros órgãos (CONTE, 2000; CORREDORI, 2008). Portanto, o melhor indicador de processo

inicial de lesão no fígado é a presença dessas transaminases no resultado dos testes laboratoriais (bioquímicos) de avaliação desse órgão (CERNESCU, 2011). Outro exame é a detecção de anticorpos de HCV, realizado por técnicas de imunoensaio enzimático (ELISA), que mostra se o indivíduo teve, anteriormente, algum contato com o vírus.

Esse teste será sempre positivo em indivíduos que, espontaneamente, erradicaram o vírus do organismo, ou aqueles que foram submetidos ao tratamento e conseguiram se curar. Porém, um resultado positivo não serve para distinguir se a infecção está na fase aguda ou na crônica, uma vez que a janela imunológica do anticorpo para o vírus HCV demora até 120 dias. Além disso, esse teste pode apresentar, por diversos motivos, resultados falso-positivos, sendo mais frequentes em pacientes com fatores reumatóides, por exemplo. Portanto, pacientes que forem diagnosticados positivamente devem realizar uma reação em cadeia pela polimerase (PCR) para a confirmação da doença (CERNESCU, 2011). Esse exame detecta a presença (qualitativo) e/ou a carga viral (quantitativo) do RNA do HCV, o que reflete a replicação do vírus. Atualmente, um cut-off de 400 000 a 800 000 UI/mL separa a baixa, da elevada carga viral (CV). O teste qualitativo é útil para confirmação do diagnóstico, enquanto, o quantitativo é utilizado para monitorar o andamento do tratamento (CERNESCU, 2011).

Apesar do avanço na terapêutica com os agentes antivirais diretos, como o Boceprevir (BOC) e o Telaprevir (TLV), o protocolo Brasileiro para tratamento da hepatite C crônica ainda se baseia, principalmente, em uma combinação de Interferon peguilado α (PEG-INF α) associado a e Ribavirina (RBV), por um período de 24 a 48 semanas (FALASCA, 2010; FERNÁNDEZ-MONTEIRO, 2011; REDDY, 2009; ROMERO, 2009). A RBV sozinha não induz uma resposta antiviral duradoura, ainda que substancialmente melhore a resposta ao tratamento em combinação com o PEG-INF α . Ademais, essa associação tem um custo efetivo imensurável, sendo, portanto, usada pela maioria dos portadores.

Frequentemente, essa associação, especialmente devido ao uso de RBV, leva, entre outras manifestações, ao desenvolvimento de anemia hemolítica, o que pode tornar a terapia intolerável (LUCINDA, 2015. SCHMID, 2005; VELOSA, 2012). Essa queda na hemoglobina acarreta sintomas como dispneia, fadiga, tremores, taquicardia, depressão e queda da qualidade de vida e, muitas vezes, indica-se reduzir ou suspender a RBV e/ ou empregar eritropoietina (FALASCA, 2010), o que

pode comprometer significativamente a resposta ao tratamento e as taxas de recidiva da infecção após o fim do tratamento.

Atualmente, os exames usados para determinação do prognóstico do tratamento da hepatite C, como a genotipagem, carga viral, Interleucina 28b (IL-28B) e estágio de fibrose, são onerosos e depreendem maior tempo para a entrega dos resultados. Sendo assim, o hemograma, um exame simples, rotineiro, de menor custo e capaz de identificar os níveis de hemoglobina, poderia ser uma alternativa para facilitar o acompanhamento do prognóstico do paciente.

Portanto, este trabalho visa observar a correlação entre a anemia secundária ao tratamento e a taxa de resposta virológica sustentada (RVS) dos pacientes que estão recebendo tratamento com PEG-IFN/ RBV no Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da UFMG, durante o período de 2001 a 2010.

Material e Métodos

Foram selecionados um total de 143 prontuários consecutivos de pacientes de um estudo transversal observacional do Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da UFMG, em Belo Horizonte, com idade igual ou superior a 18 anos, gênero masculino ou feminino, portadores de hepatite C crônica, submetidos ao tratamento com, pelo menos, uma dose de IFN ou PEG-IFN e RBV, entre 2001 e 2010 e que possuíam dosagem de hemoglobina nas semanas pré-tratamento e 12^a semana. Foram excluídos os pacientes com os seguintes critérios: portadores de hepatite C aguda, menores que 18 anos, tratados com inibidores da protease (IP) do HCV, como BOC e TLV, ou coinfectados pelos vírus da Hepatite B (HBV) e/ ou da Imunodeficiência Humana (HIV).

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG (Projeto: CAAE – 11830412.4.0000.5149).

As variáveis contínuas foram expressas com média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas como percentagens. A análise estatística foi realizada com o programas GraphPad (www.graphpad.com/quickcalcs) empregando-se o teste t de Student para a comparação de variáveis contínuas, e os testes do qui ao quadrado ou exato de Fisher para as variáveis binomiais categóricas. Variáveis categóricas são expressas em média \pm desvio-padrão. Foi considerado estatisticamente significativo valores de P inferiores a 0,05.

Resultados

No estudo foram avaliados, retrospectivamente, 143 prontuários de pacientes de uma coorte observacional do Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da UFMG, em Belo Horizonte, com idade igual ou superior a 18 anos, gênero masculino ou feminino, portadores de hepatite C crônica, entre 2001 e 2010 e que possuíam dosagem de hemoglobina nas semanas pré-tratamento e 12^a semana. Esses pacientes foram submetidos ao tratamento com, pelo menos, uma dose de IFN ou PEG-IFN e RB.

Antes de iniciar o tratamento com IFN ou PEG-IFN e RBV foram analisados, além da carga viral, o grau de fibrose, o gênero e os níveis de hemoglobina. Os dois grupos analisados (com e sem RVS) apresentavam a média da carga viral e do nível de hemoglobina semelhantes no período pré-tratamento, e assim como o grau de fibrose e gênero, não foram significativamente importantes ($p > 0,05$) em obter ou não a RVS.

Essas características estão descritas na Tabela 1. A carga viral média pré-tratamento no grupo com RVS foi de $1.063.182,5 \pm 1.912.092,9$, enquanto no grupo sem RVS foi de $986.459,4 \pm 1.326.536,4$, apresentando p não significativo ($p=0,807$). O nível de hemoglobina no grupo com RVS foi de $15,0 \pm 1,4$, já no grupo sem RVS foi de $14,9 \pm 1,9$, sem diferença estatística entre os grupos ($p=0,572$), assim como em relação ao grau de fibrose, o grupo com RVS contava com 60,5% dos indivíduos entre F0-F2, já o grupo sem RVS, possuía 46,3% dos participantes entre F0-F2 ($p=0,108$). O gênero foi semelhante entre os grupos, sendo 39,8% dos que obtiveram RVS, do gênero feminino e 40% dos que não obtiveram RVS ($p=0,977$).

Na Tabela 2 foram descritas as variáveis associadas com a presença ou ausência de RVS nos dois grupos. Foram avaliados, então, a porcentagem de pacientes portadores do genótipo 1 (G1), os níveis de hemoglobina na décima segunda semana de tratamento e a variação das taxas de hemoglobina durante o tratamento com IFN ou PEG-IFN e RBV.

Houve diferença estatística de RVS entre os pacientes com G1 e os não-1 (OR: 4,08; IC: 1,71-9,73). Apenas 60,5% dos que obtiveram RVS apresentavam genótipo 1, contra 86,2% dos que não obtiveram a resposta ($p=0,001$). A média da hemoglobina na semana 12 foi, estatisticamente, menor no

grupo que respondeu ao tratamento, com valor médio de $11,4 \pm 1,6$, enquanto o grupo sem RVS apresentou média de $12,1 \pm 1,8$ ($p=0,021$). A taxa de queda da hemoglobina em relação à basal também foi maior no grupo com RVS, $3,7 \pm 1,7$, enquanto no grupo sem RVS essa queda foi menor, de $2,8 \pm 2,4$ ($p=0,015$).

TABELA 1. Características pré-tratamento

	Com RVS	Sem RVS	Valor p
Carga viral UI/mL (média±dp)	1.063.182,5 ± 1.912.092,9	986.459,4 ± 1.326.536,4	NS
Fibrose F0-F2 (%)	60,5	46,3	NS
Gênero feminino (%)	39,8	40,0	NS
Hb g/dL(média±dp)	15,0 ± 1,4	14,9 ± 1,9	NS

NS: não significativa

TABELA 2. Variáveis associadas com RVS

	Com RVS	Sem RVS	Valor p
Genótipo 1 (%)	60,5	86,2	0,001
Hb semana 12 g/dL(média±dp)	11,4 ± 1,6	12,1 ± 1,8	0,021
Δ Hb	3,7 ± 1,7	2,8 ± 2,4	0,015

Discussão

Segundo dados do Ministério da Saúde (2012), 12.491 brasileiros estariam em tratamento para hepatite C. Esse é realizado com Peguilado Interferon α (PEG-IFN α) e RBV, por um período de 24 a 48 semanas, dependendo do genótipo viral. Existem dois tipos de PEG-IFN α : PEG-IFN α -2b (PEG-Intron®, Merck) e PEG-IFN α -2a (PEGASYS®, Roche). Estudos maiores não detectaram diferença significativa entre esses dois PEG-IFN α no alcance da RVS (MCHUTCHISON, 2009b). A RBV apresenta ação antiviral (replicação e substâncias associadas) e moduladora do sistema imunológico, as quais são otimizadas quando associadas ao Interferon (IFN). Esse medicamento também amplifica o efeito do próprio IFN. Em 2011, foi aprovado o primeiro agente antiviral direto (AAD) para pacientes com HCV G1 com fibrose avançada ou cirrose. São os IP do HCV: BOC (Victrelis®, Merck) e TLV (Incivek®, Vertex; Incivo®, Johnson & Johnson). Eles melhoraram as taxas de alcance ao RVS em 75% nos pacientes sem tratamento para HCV G1 (MAUS, 2012) e em 29-88% em pacientes em tratamento experimental para HCV G1 (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012). Entretanto, ambos os IP devem ser combinados com PEG-IFN/RBV, porque a monoterapia resultaria em rápido aparecimento de resistência às drogas (MAUS, 2012).

Os objetivos do tratamento na fase crônica são a erradicação do vírus (RVS), controlar a transmissão e progressão da doença hepática por meio da inibição da replicação viral e redução da fibrose hepática. A erradicação do HCV corresponde ao alcance à RVS, avaliada através dos níveis de RNA do HCV na 24ª semanas após o término do tratamento (GARCIA, 2012).

Existem vários fatores que influenciam no alcance ao objetivo do tratamento, ou seja, obter a RVS. A adesão ao tratamento é um dos fatores mais importantes associados ao tratamento antiviral (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012), sendo que a terapia tripla requer ainda mais compromisso, já que o IP é administrado, juntamente de alimentos, a cada 7-9h. O não cumprimento desses requisitos predispõe o aparecimento de resistência à droga. Gerir os efeitos colaterais e complicações decorrentes do tratamento é essencial. IFN, RBV e novos IP induzem efeitos secundários que devem ser geridos juntamente ao paciente, já que esses efeitos podem levar à redução da adesão à terapia ou diminuição da dose

medicamentosa por parte do doente. Muitos pacientes reduzem a dose do IP em decorrência dos efeitos colaterais, gerando RVS reduzida (MAUS, 2012). Também é importante conhecer as interações medicamentosas, a fim de evitar possível toxicidade ou redução da eficácia do medicamento. BOC e TLV sofrem metabolismo hepático extenso, especialmente pela via do CYP3A do citocromo P450. Ambos os IPs são alvo e autor de interações medicamentosas, podendo resultar em inibição dessa via (CYP3A), o que resultaria na elevação das concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados por ela. O BOC é metabolizado por duas diferentes vias enzimáticas (oxidação mediada pelo citocromo P450 e redução de cetona via aldo-cetoreductase - AKR). Isso reduz o risco de interação medicamentosa se comparado ao TLV.

Durante a última década, adaptações na dosagem e duração do tratamento, de acordo com parâmetros individuais de cada paciente, resultaram em melhora na RVS. Durante o tratamento com PEG-IFN/ RBV, é relevante considerar o genótipo do HCV, o grau de fibrose hepática e esteatose, a carga viral, a presença de resistência à insulina, idade, gênero, IMC, etnia e a presença de coinfeção HIV (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012). Importante ressaltar que os genótipos diferentes da HCV apresentam uma mesma manifestação clínica, diferindo na forma como reagem a alguns tratamentos.

Durante o tratamento, a cinética de declínio do RNA do HCV é um forte indicador de resposta. Importante medir esse RNA na 4^a, 12^a e 24^a semana para uma abordagem de tratamento guiada para PEG-IFN/ RBV. Estudos genéticos recentes explicaram porque o tratamento de escolha para portadores do HCV não responde de forma igual para todos os pacientes. Polimorfismos de base única (SNPs) no cromossomo 19, mais especificamente no gene que codifica a IL-28B foi apontado como fator de piora para a RVS. Esse SNP está menos presente na população europeia se comparada com a africana, o que explica as diferentes respostas ao tratamento PEG-IFN/ RBV em diferentes etnias. Esses dados estão mais relacionados ao HCV G1 (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012) e, em menor quantidade, ao G2/ 3 (MAUS, 2012). Para que o tratamento chegue ao resultado esperado, é necessário seguir o tempo de tratamento e saber lidar com os efeitos secundários do mesmo (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012).

Em pacientes G1 associa-se PEG-IFN e RBV, durante 48 a 72 semanas, com uma taxa de RVS de 40% nos não tratados anteriormente. Pacientes G1 associado

à fibrose avançada ou cirrose (confirmado por biópsia ou ultrassom), poderão receber os novos medicamentos, os IP, como BOC e TLV, realizando terapia tripla (PEG-IFN/ RBV/ IP) por até 48 semanas, com eficácia de cerca de 65%. A resposta terapêutica guiada (RTG) se baseia na cinética viral e em 44-65% dos pacientes com resposta virológica rápida extensiva (eRVR) a duração do tratamento pode ser reduzido para 24-48 semanas. Terapia dupla com PEG-IFN/ RBV pode ser utilizada por pacientes com preditores favoráveis para a RVS (baixos índices de RNA do HCV, IL28CC e ausência de fibrose avançada) (MAUS, 2012). A vantagem é que a não utilização do BOC ou TLV reduz os custos e os efeitos adversos, fatores que podem levar à interrupção do tratamento. Estudos demonstraram que a adição do BOC a PEG-IFN/ RBV pode melhorar significativamente a RVS em pacientes HCV G1 não tratados previamente, sendo seu uso aprovado em 2011 (FDA: Maio; EMA: Julho). Além disso, outros estudos recentes mostraram que a associação de TLV também melhorou a RVS (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012), o que fez o uso desse medicamento ser aprovado, em 2011, para o tratamento de HCV G1 (FDA: Maio; EMA: Setembro). Importante ressaltar que o uso de TLV só foi aprovado para pacientes HCV G1 sem tratamento prévio e sem cirrose hepática. Já nos pacientes que realizaram tratamento prévio e esse falhou, deve-se definir a cinética do RNA do HCV, o perfil de resposta, a duração e a dosagem da droga no tratamento anterior e os fatores corrigíveis em relação a ele, antes de se iniciar uma nova terapia. Em pacientes com recaída após PEG-IFN/ RBV, indica-se a terapia com PEG-IFN/ RBV/ IP, que aumenta a RVS em 69-88% dos casos (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012). Os pacientes recidivos são os ideais para essa tripla terapia. A RGT com BOC e TLV é possível somente quando a cirrose não está presente. Pacientes com resposta parcial ao PEG-IFN/ RBV, ao serem tratados novamente com essa terapia, apresentam de 7-15% de RVS, sendo que esse nível aumenta a 40-59% se acrescentar o IP (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012). Pacientes com resposta nula para PEG-IFN/ RBV, demonstraram RVS que varia de 6-15% com novo tratamento baseado em PEG-IFN/ RBV otimizado (JENSEN, 2009; POYNARD, 2009). Pacientes com resposta nula para PEG-IFN / RBV, demonstraram RVS que varia de 6-15% com novo tratamento baseado em PEG-IFN/ RBV otimizado (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012; VELOSA, 2011). Pacientes genótipo 2 (G2) ou genótipo 3 (G3) nunca antes tratados devem iniciar uma terapia com PEG-IFN/RBV com duração fixa de 24 semanas, mas dependendo do caso, esse tempo pode ser reduzido,

sendo que o ideal é ajustar o tempo da terapia à cinética viral. Pacientes com resposta virológica rápida (RVR) na 4ª semana de terapia podem ser de fato tratados com 16, 14 ou até mesmo 12 semanas, já que apresentam altas taxas de RVS (MANGIA, 2005; VON WAGNER, 2005; DALGARD, 2008; SLAVENBURG, 2009; MANNS, 2011a), mas necessitam de ter atingido o RVR (MANGIA, 2005). No entanto, tratamentos com menos de 24 semanas são mais susceptíveis de recidivas (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012) e, além disso, a redução do tempo de tratamento não é indicado a pacientes com fibrose hepática avançada/ cirrose, resistência à insulina, diabetes mellitus, esteatose hepática ou IMC>30Kg/m² (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012). Fatores como o genótipo e a carga viral estão associados com a resposta. Pacientes G3 e com cargas virais elevadas, por exemplo, não alcançam a RVR, sendo que o tratamento pode se estender a 36-48 semanas. Isso demonstra que os portadores do G2 respondem melhor à terapia PEG-IFN/ RBV, se comparado aos G3 (MAUS, 2012). O TLV é eficaz contra o HCV G2, mas não contra o G3 (MAUS, 2012). Não existem dados conclusivos sobre a eficácia do BOC. Importante lembrar que ambos os IPs são aprovados apenas para o tratamento do G1, sendo que o G2 e G3 devem ser tratados com PEG-IFN/ RBV. Pacientes com falha no tratamento anterior (fato que não é muito comum), ao serem tratados com PEG-IFN/ RBV apresentam, em um curto prazo de 24 semanas, RVS adequada (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012). Porém, em pacientes com preditores negativos, um tratamento mais extenso com 48 semanas é indicado (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012). Os pacientes não responsivos (aqueles que não conseguem limpar o RNA do HCV em qualquer ponto durante o tratamento) podem ser tratados com curso adicional de PEG-IFN/ RBV, sendo que em G2 pode-se adicionar o IP (sendo TLV a melhor opção). O fato de não se atingir o objetivo final do tratamento nos tipos G2 e G3 pode estar associado, principalmente, à obesidade, esteatose hepática e resistência à insulina (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012). Em pacientes que respondem parcialmente ao novo tratamento de 24 semanas, este deve ser prolongado para 48 a 52 semanas.

Genótipo 4 (G4) e genótipo 5 (G5) o tratamento é baseado em PEG-IFN alfa e RBV, durante 48 a 72 semanas (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012). Esses genótipos são mais comuns em áreas onde a hepatite C é altamente prevalente e o BOC e o TLV não foram testados para o tratamento de G4 e G5.

Importante atentar ao manejo das principais complicações e eventos adversos, visando melhorar a qualidade de vida dos portadores da hepatite C e potencializar os resultados do tratamento.

Anemia é a diminuição dos glóbulos vermelhos do sangue ou uma redução da hemoglobina, significando que o sangue não consegue levar oxigênio suficiente para atender as necessidades dos tecidos do organismo. O tratamento da hepatite C utiliza o PEG-IFN/ RBV, uma combinação conhecida pelo desenvolvimento de uma anemia de padrão hemolítico (GARCIA, 2012), a qual os glóbulos vermelhos do sangue são destruídos mais rapidamente e o organismo não consegue substituí-los com a mesma velocidade. A maior permanência da droga nos eritrócitos, decorrente da sua ausência de núcleo, torna-os muito lentos em realizar o processo de fosforilação necessário para sua eliminação, provocando, assim, hemólise extravascular. O IFN agrava a anemia causada pela RBV graças à sua capacidade de suprimir a produção de células vermelhas na medula óssea. O quadro se desenvolve após quatro a oito semanas do início do tratamento e é dose dependente. Quando os níveis de hemoglobina caem abaixo de 10g%, indica-se reduzir ou suspender a RBV e/ ou empregar eritropoietina (SULKOWSKI, 2010). Situações como anemia de base, hemoglobinopatias, doenças cardíacas, hipertensão arterial grave, insuficiência renal ou rebaixamento do clearance de creatinina <50ml/minuto são contraindicações ao uso da RBV. A anemia está presente em 17-29% dos pacientes com terapia PEG-IFN/ RBV (MANNNS, 2011b; VERTEX, 2011), em 49% dos pacientes com terapia PEG-IFN/ RBV/ BOC (MANNNS, 2011b) e em 36% dos pacientes com terapia PEG-IFN/ RBV/ TLV (VERTEX, 2011), onde os níveis baixos de hemoglobina são detectados de seis a oito semanas após o início do tratamento e persistem até o fim dele (CERNESCU, 2011; MAUS, 2012).

Os sintomas mais comuns da anemia incluem dispneia, fadiga, palidez cutânea, tremores, taquicardia, depressão e queda da qualidade de vida. Se não for controlada, a anemia hemolítica pode levar a icterícia, urina escura e esplenomegalia. O diagnóstico é feito a partir da dosagem da hemoglobina e do hematócrito. O controle da anemia durante o tratamento segue passos a risca para não causar nenhum prejuízo, onde os níveis de hemoglobina são sempre verificados. A segurança do tratamento combinado é o principal interesse.

Supressão da medula óssea por administração de tratamento padrão ou PEG-IFN α leva a um decréscimo significativo em todas as três linhagens do sistema hematopoiético (CERNESCU, 2011).

No presente estudo, foram incluídos os portadores de hepatite C crônica que já fizeram uso de pelo menos uma dose de IFN ou PEG-IFN e RBV. Destes, os que obtiveram uma maior queda da hemoglobina foram os que responderam melhor ao tratamento, dado compatível com a literatura atual. Mesmo com uma pequena amostra, os resultados foram surpreendentemente significativos, o que demonstra a relevância desse estudo e a provável reprodutibilidade dos resultados em amostras maiores. Logo, ratifica-se a necessidade de divulgar esses dados para a comunidade acadêmica.

Conclusão

Os resultados do presente estudo mostraram que há uma associação positiva indiscutível entre o desenvolvimento de anemia hemolítica e a aquisição da RVS. Esse achado é compatível com o de outras pesquisas sobre o tema.

Em decorrência desse efeito colateral, muitas vezes necessita-se de uma redução da dose de RBV, o que pode comprometer significativamente a resposta e as taxas de recidiva da infecção após o fim do tratamento. Um dos maiores desafios no tratamento da hepatite C, atualmente, é adequar a dose da RBV e o uso de drogas para controle da anemia à obtenção da RVS.

Além disso, alguns exames hoje disponíveis para determinação do prognóstico do tratamento da hepatite C, como a genotipagem, carga viral, IL-28b e estágio de fibrose, são complexos, onerosos e demandam muito tempo para a entrega do resultado. Nesse estudo, a queda da hemoglobina assim como seu valor médio na semana doze de tratamento foi determinante prognóstico para RVS. Portanto, como o hemograma é um exame de baixo custo e mandatário para a avaliação pré e per tratamento, sua utilização como prognóstico de RVS deve ser estimulada.

Apesar de a amostragem ser pequena, os resultados foram muito significativos e, provavelmente, se reproduziriam em amostras maiores.

O estudo demonstrou algumas limitações, como a ausência de controle sobre o uso correto da medicação domiciliar, prescrita para os pacientes avaliados, uma vez que o uso incorreto dificultaria a aquisição da RVS. Ademais, não foram avaliadas se as doses dos medicamentos eram equivalentes para todos os pacientes incluídos na pesquisa, visto que variações nas doses acarretariam uma divergência na possível causa da obtenção da RVS. Portanto, é plausível a discussão sobre a anemia ser ou não utilizada como um preditor positivo de RVS.

HEMOGLOBIN DROP AS A PREDICTOR OF SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

ABSTRACT

Introduction: The hepatitis C virus is an RNA virus and belongs to the family Flaviviridae. It is the leading cause of chronic hepatitis worldwide and it is estimated that 180 million people are infected with this virus. Chronic infection is predominantly asymptomatic. The diagnosis of hepatitis C should be sought in all patients with elevated transaminase levels in the blood, with chronic liver disease of unknown etiology and those that have a history of high risk for disease transmission. Treatment is based mainly on a combination of pegylated interferon α associated to Ribavirin. The objective of this antiviral therapy for hepatitis C is cure by elimination of the virus. Anemia is a common adverse effect during treatment and has a relationship with the prognosis of the disease. **Methods:** Were selected 143 consecutive medical records of patients in an observational cohort of Viral Hepatitis Clinic at the Clinical Hospital, in Belo Horizonte, aged over 18 years old, male or female and patients with chronic hepatitis C undergoing treatment with at least one dose of IFN or PEG-IFN and RBV, between 2001 and 2010 and who had hemoglobin in the weeks pre-treatment and 12 weeks. The study was approved by the Ethics Committee at the UFMG Clinical Hospital. **Objective:** The study aims to observe the sustained virologic response rate and its correlation with anemia secondary to the use of these drugs. **Results:** After 12 weeks of treatment, the mean hemoglobin was statistically lower in the group that got SVR, and the drop in hemoglobin from baseline was greater in the group that responded to treatment. **Conclusion:** As anemia is a predictor of prognosis of hepatitis C treatment and the dosage of hemoglobin is low cost for examination and mandatory pre- and per treatment, its use as a sustained virologic response prognostic should be encouraged.

Keywords: "Hepatitis C". "Anemia". "Hepatitis C treatment".

Referências

- ARMAS-MERINO, R.; WOLFF, C. F.; SOTO, R. H., et al. El virus C de la hepatitis y las enfermedades que produce Hepatitis C virus and the disease that it produces. *Rev. méd. Chile*, v.127, n.10, 1999.
- BRANDAO, A. B. M.; FUCHS, S. C.; SILVA, M. A. A., et al. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica*, v.9, n.3, p. 161-168, 2001.
- CARVAJAL, J. J.; RESTREPO, J. C. CORREA, G. Hepatitis C aguda: Acute hepatitis C. *Acta Med Colomb.*, v.33, n.1, p. 28-32, 2008.
- CERNESCU, C. *Hepatitis C treatment*.4 ed. The Flying Publisher, 2011. 112p.
- CONTE, V. P. Hepatite crônica por vírus C: Parte 1. Considerações gerais. *Arq. Gastroenterol.* v.37, n.3, p. 187-193, 2000.
- CORREDORI, M.B.; VILLALBA, M.C.M.; LAY, L. L. A.R., et al. Hepatitis C virus in HIV-positive patients. *Rev Cubana Med Trop.*, v.60 n.3, 2008.
- CUADRA-SANCHEZ, C. et al. Seroprevalencia del Virus de Hepatitis C (VHC) en pacientes del Laboratorio Regional de Referencia Viroológica (Maracaibo, Venezuela). *Rev. gastroenterol. Perú*, v.25, n.3, p. 248-253, 2005.
- DIAGO, M. Transmisión de la hepatitis C. *Rev. esp. enferm. dig.*, v.99, n.6, p. 309-314, 2007.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER; EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. vol. 60 p.392-420, 2014.
- FALASCA, K.; UCCIFERRI, C.; MANCINO, P., et al. Use of Epoetin Beta During Combination Therapy of Infection With Hepatitis C Virus With Ribavirin Improves a Sustained Viral Response. *Journal of Medical Virology*, v.82, p.49–56, 2010.
- FERNÁNDEZ-MONTERO, V. S. Future perspectives in the treatment of chronic Hepatitis C. *Spanish Journal on Prison health*, v.13, p.21-29, 2011.
- FORD, N; KIRBY,C.; SINGH, K., et al. Chronic hepatitis C treatment outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, v.90, n.7, p. 540-550, 2012.
- GARCIA,T.J.; LARA,P.H.S.; MORIMOTO, T.P. et al. Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC. *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.58 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2012.
- LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. *Liver International*, v.29, p.74–81, 2009.

LISBOA NETO, G.; TENGAN, F. M.; CAVALHEIRO, N. P. et al. Influência da infecção progressiva pelo vírus da hepatite B na fibrose hepática em portadores de hepatite C crônica: avaliação retrospectiva de uma série de casos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.43, n.4, p. 416-420, 2010.

LUCINDA, K. PORTER, L.K.; FRANCISCUS, A. Treatment Side Effect Management: Interferon-Based Therapies . **Hepatitis C Support Project**, 2015.

MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.57, n.1, p. 107-112, 2011.

MAUSS, S. *Short guide to hepatitis C*. 11 ed. Flying Publisher, 2012. 150p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hepatites virais no Brasil. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais Secretaria de Vigilância em Saúde - Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

PASSOS, A. D. C. Hepatite C: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa. **Cad. Saúde Pública**, v.22, n.8, p. 1764-1765, 2006.

PUJOL, F. H. HCV and HCC molecular epidemiology. **Iatreia**, v.20, p. 32-33, 2007.

REDDY, K. R.; NELSON, D.R.; ZEUZEM, S. et al. Ribavirin: Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v.50, p.402-411, 2009.

ROMERO, G. Aspectos virológicos y tratamiento de Hepatitis C. **Gen**, v.63, n.4, 2009.

SCHMID, M.; KREIL, A.; JESSNER, W. et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon a mono and combination therapy regimens. **Gut**, n.54, p.1014-1020, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA; Consenso sobre Hepatite C Crônica. 2014, p.1-19.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.34, n.1 Uberaba Jan./Feb. 2001.

SULKOWSKI, M. S.; SHIFFMAN, M. L.; AFDHAL, N. H. et al. Hepatitis C Virus Treatment-Related Anemia Is Associated With Higher Sustained Virologic Response Rate. **Gastroenterology**. v.139, n.5, p.1602 -11, 2010.

VALENTE, C.; FERNANDES, C. TRINDADE, L. Hepatite C aguda no profissional de saúde - revisão a propósito de um caso clínico. **J Port Gastrenterol.**, v.17, n.6, p. 255-261, 2010.

VELOSA, J. Boceprevir e Telaprevir: na Rota da Cura da Hepatite C. **J. Port. Gastreterol.** v.18 n.4 Lisboa jul. 2011.

VELOSA, J.; CALDEIRA, L.; LOPES, A.I, et al. Recomendações para a terapêutica da hepatite C. **J. Port. Gastreterol.**, v.19 n.3, 2012.