



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

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

REDUCCIÓN DE LA HEMOGLOBINA COMO PREDICTOR DE LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

Eric Bassetti Soares

Instituto Metropolitano de Ensino Superior - IMES
ebassetti@gmail.com

Submetido em: 11/03/2015

Correções obrigatórias: 18/03/2015

Artigo aceito em: 26/05/2015

Laura Tassis Laranjeira

Instituto Metropolitano de Ensino Superior - IMES
lauratassis@hotmail.com

Mariana Nassur Rancant Penido

Instituto Metropolitano de Ensino Superior - IMES
nanarancanti@gmail.com

Marcus Vinícius Schmidt Coelho

Instituto Metropolitano de Ensino Superior - IMES
marcusvsc29@hotmail.com

Thiago Barreto Mafra Oliveira

Instituto Metropolitano de Ensino Superior - IMES
thiagobmo@hotmail.com

Resumo

O vírus da hepatite C é a principal causa de hepatite crônica no mundo. A infecção crônica pelo HCV 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. A terapia antiviral objetiva a cura da hepatite C através da eliminação do vírus. A anemia é um efeito adverso usual durante o tratamento com Interferon Peguilado e Ribavirina. O estudo objetiva observar a taxa de resposta virológica sustentada e sua correlação com a anemia secundária ao uso desses medicamentos. Concluiu-se que, 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. Como 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”.

Abstract

The Hepatitis C virus is the leading cause of chronic hepatitis in the world. Chronic HCV infection is usually asymptomatic. Hepatitis C should be investigated in patient with high levels of aminotransferases, chronic liver disease or high risk of infection. The objective of the antiviral therapy is to cure, eliminating the virus. Anemia is a usual side effect during treatment with interferon and ribavirin. The aim of this study is to evaluate the frequency of sustain virological response and the correlation with anemia due to dose drugs. We conclude that, after 12 weeks of treatment, the mean hemoglobin was lower in the group that had sustained virologic response and the drop in hemoglobin compared to basal was greater in the group that responded to treatment. As the measurement of hemoglobin is a low-cost examination and mandatory for pre and per treatment, its use as prognosis of SVR must be stimulated.

Key-words: “Hepatitis C”, “Anemia”, “Hepatitis C treatment”



Resumen

El virus de la hepatitis C es la principal causa de la hepatitis crónica en todo el mundo. La infección crónica por el VHC es predominantemente asintomática. El diagnóstico de la hepatitis C debe buscarse en todos los pacientes con niveles elevados de transaminasas en la sangre, con enfermedad hepática crónica de etiología desconocida y aquellos con antecedentes de alto riesgo de transmisión de enfermedades. La terapia antiviral tiene el objetivo de cura de la hepatitis C por eliminación del virus. La anemia es un efecto adverso común durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina. El estudio tiene como objetivo observar la tasa de respuesta virológica sostenida y su correlación con anemia secundaria al uso de estos fármacos. Se encontró que después de 12 semanas de tratamiento, la hemoglobina media fue menor en el grupo que recibió SVR, y la caída de la hemoglobina de la línea de base fue mayor en el grupo que respondió al tratamiento. La medida que la dosis de hemoglobina es un bajo costo para el examen y previa obligatoria y por tratamiento, su uso como SVR pronóstico debe ser alentada. Palabras claves: "La hepatitis C", "Anemia", "Tratamiento de la hepatitis C"

INTRODUÇÃO

A hepatite C crônica infecta, aproximadamente, 180 milhões de pessoas em todo o mundo e, frequentemente, desenvolve um quadro severo de lesão hepática [1][2][3]. É causada por um vírus da família Flaviviridae [4] e, tem como principais vias de transmissão, a inoculação e a sanguínea [5][6][7]. Esse vírus causa uma patologia, muitas vezes, subdiagnosticada devido à grande prevalência de pacientes assintomáticos [8] (50 a 90% dos casos) [9]. Já os sintomáticos, apresentam manifestações clínicas inespecíficas, como fadiga crônica, náuseas, artralgia ou mialgia, pernas pesadas e cansadas e sensação de desconforto no hipocôndrio direito [5]. O diagnóstico é feito por testes sorológicos e moleculares [8][6]. Apesar do avanço na terapêutica com os agentes antivirais diretos, como o boceprevir e o telaprevir, ainda o protocolo Brasileiro para tratamento da hepatite C crônica se baseia, principalmente, em uma combinação de Interferon peguilado α (PEG-INF α) associado a e Ribavirina (RBV) [3], principalmente para genótipo não-1 ou pacientes com grau de fibrose leve ou moderada. Ademais, essa associação tem um custo efetivo imensurável, sendo, portanto, usada pela maioria dos portadores. Frequentemente, essa associação leva, dentre outras manifestações [10], ao desenvolvimento de anemia hemolítica. Este efeito adverso tem despertado interesse para sua relação com o prognóstico do tratamento. Atualmente, os exames usados para determinação do prognóstico do tratamento da hepatite C, são de alto custo e depreendem maior tempo para a entrega dos resultados, sendo assim, o hemograma, um exame simples e rotineiro, poderia ser uma alternativa. Portanto, este trabalho visa observar a correlação entre a anemia secundária ao tratamento e a taxa de resposta virológica sustentada 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 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 12ª 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 Boceprevir e Telaprevir, ou coinfectedos 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.

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 RBV.

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. Já as variáveis que diferiram entre os dois grupos, como 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, 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 genótipo 1 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 significante

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 [11]. Esse é feito com Interferon (IFN) Convencional, Interferon Peguilado (PEG-IFN) alfa-2a e alfa-2b e Ribavirina (RBV), por aproximadamente 24-48 semanas, dependendo do genótipo viral. O Boceprevir e Telaprevir, inibidores da protease do HCV, são novos medicamentos para uso em pacientes genótipo 1 (G1) com fibrose avançada ou cirrose, com ação antiviral direta (DAA) [12].

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 [2][7].

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 a fibrose avançada ou cirrose (confirmado por biópsia ou ultrassom), poderão receber os novos medicamentos, Boceprevir e Telaprevir, por até 48 semanas de tratamento, com uma eficácia de cerca de 65%. Esses, nos quais se associam o Boceprevir ao PEG-IFN e RBV, há um significativo aumento da RVS [13][12][14][15].

Genótipo 2 ou 3 associa-se IFN convencional ou PEG-IFN com RBV, durante 24 semanas. Genótipos 4 e 5 associa-se PEG-IFN alfa e RBV, durante 48 a 72 semanas [16].

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. [13]

O uso da RBV tem, como principal efeito adverso, o desenvolvimento de uma anemia de padrão hemolítico [7]. O quadro se desenvolve após quatro a oito semanas do início do tratamento e é dose dependente. 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. Essa hemólise ocorre em uma velocidade superior à substituição de glóbulos vermelhos pelo organismo, resultando no quadro de anemia. Além disso, o IFN pode agravar a anemia causada pela RBV, graças à sua



capacidade de suprimir a produção de células vermelhas na medula óssea. Quando os níveis de hemoglobina caem abaixo de 10g%, indica-se reduzir ou suspender a RBV e/ ou empregar eritropoietina [1]. 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. [2][17]

A anemia está presente em 17-29% dos pacientes com terapia PEG-IFN/ RBV, em 49% dos pacientes com terapia PEG-IFN/ RBV/ BOC e em 36% dos pacientes com terapia PEG-IFN/ RBV/ TLV, onde os níveis baixos de hemoglobina são detectados de seis a oito semanas após o início do tratamento e persistem até o fim dele. [18]

Apesar de ser alvo de críticas devido à falta de compreensão do seu mecanismo de ação e efeitos colaterais significativos, tais como anemia, a RBV tem sido uma parte do tratamento padrão em infecção crônica pelo HCV há mais de dez anos. Futuramente, a RBV ainda pode ter utilidade, pelo seu baixo custo e potencial valor agregado em combinação com outros antirretrovirais [19].

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

Alguns exames hoje disponíveis para determinação do prognóstico do tratamento da hepatite C como a genotipagem, carga viral, IL28b 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 12 de tratamento foi determinante prognóstico para RVS. Como o hemograma é um exame de baixo custo e mandatório para a avaliação pré e per tratamento, sua utilização como prognóstico de RVS deve ser estimulada.

REFERÊNCIAS

- 1-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.
- 2-RUTA, S.; CERNESCU, C.; WANLESS, R. S. Antiviral Therapy: The Basics. In: CERNESCU, C.; RUTA, S.; GHEORGHE, L. et al. **Hepatitis C Treatment**. Germany: Flying Publisher & Kamps, 2011, p.13-29.
- 3- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA; Consenso sobre Hepatite C Crônica. 2014, p.1-19.
- 4-KUPFER, B. HCV Structure and Viral Replication. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J. et al. **The 2014 Short Guide to Hepatitis C**. Germany: Flying Publisher & Kamps, 2014, p.21-27.
- 5- BOESECKE, C.; WASMUTH, J. C. Epidemiology, Transmission and Natural History. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J. et al. **The 2014 Short Guide to Hepatitis C**. Germany: Flying Publisher & Kamps, 2014, p.15-20.
- 6-STRAUSS, E. Hepatite C. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** vol.34 no.1 Uberaba Jan./Feb. 2001.



- 7-GARCIA,T.J.; LARA,P.H.S.; MORIMOTO, T.P.; HIGASIARAGUTI, M.; PEREJÃO, A.M.; AYUB,A.M. 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.
- 8-RUTA, S.; CERNESECU, C. Patients' monitoring during and after treatment. In: CERNESECU, C.; RUTA, S.; GHEORGHE, L. et al. **Hepatitis C Treatment.** Germany: Flying Publisher & Kamps, 2011, p.30-42.
- 9- 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.
- 10-SCHAEFER, M.; MAUSS, S. Adverse Events and Drug Interactions. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J. et al. **The 2014 Short Guide to Hepatitis C.** Germany: Flying Publisher & Kamps, 2014, p.83-90.
- 11-MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hepatites virais no brasil. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais Secretaria de Vigilância em Saúde - Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- 12-RUTA, S.; CERNESECU, C. Searching for new antiviral therapies. In: CERNESECU, C.; RUTA, S.; GHEORGHE, L. et al. **Hepatitis C Treatment.** Germany: Flying Publisher & Kamps, 2011, p.58-78.
- 13-GHEORGHE, L.; IACOB, S. Antiviral therapy in non-responders, relapsers and special populations. In: CERNESECU, C.; RUTA, S.; GHEORGHE, L. et al. **Hepatitis C Treatment.** Germany: Flying Publisher & Kamps, 2011, p.43-57.
- 14-LANGE, C.; SARRAZIN, C. New Drugs. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J. et al. **The 2014 Short Guide to Hepatitis C.** Germany: Flying Publisher & Kamps, 2014, p.58-82.
- 15-VELOSA, J. Boceprevir e Telaprevir: na Rota da Cura da Hepatite C. **J. Port. Gastrenterol.** v.18 n.4 Lisboa jul. 2011.
- 16-LANGE, C.; SARRAZIN, C. Diagnostic Tests in Acute and Chronic Hepatitis C. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J. et al. **The 2014 Short Guide to Hepatitis C.** Germany: Flying Publisher & Kamps, 2014, p.28-33.
- 17-VELOSA, J.; CALDEIRA, L.; LOPES, A.I.; GUERREIRO, L.; MARINHO, R. Recomendações para a terapêutica da hepatite C. **J. Port. Gastrenterol.** vol.19 no.3 Lisboa maio 2012.
- 18- CORNBERG, M. et al. Hepatitis C Standard of Care. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J. et al. **The 2014 Short Guide to Hepatitis C.** Germany: Flying Publisher & Kamps, 2014, p.34-57.
- 19- KOH, C.; LIANG, T.J. What is the future of ribavirin therapy for hepatitis C? **Antiviral Research.** 2014. vol. 104, p.34-39.