

4.01.99- Medicina

ANÁLISE DOS EFEITOS ADVERSOS PRESENTES NOS PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA SOB TERAPIA COM AGENTES ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DE SEGUNDA GERAÇÃO.

Camila de M Salviato^{1*}, Thalia Medeiros², Eliane Bordalo C. Esberard³, Analucia Xavier Rampazzo⁴, Andrea Alice da Silva⁵

1. Estudante de IC de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
2. Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Patologia (UFF).
3. Médica ambulatório de gastroenterologia Hospital Universitário Antônio Pedro – UFF
4. Professora na Universidade Federal Fluminense, no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina
5. Professora da Universidade Federal Fluminense/orientador

Resumo:

A hepatite C é uma doença infecciosa. Os esquemas terapêuticos baseados em sofosbuvir (SOF), em associação com daclatasvir (DCV) ou simeprevir (SMV) são recomendados pelas diretrizes brasileiras. Em comparação com os tratamentos anteriores, essas terapias possuem menor taxa de efeito adverso. Assim, nosso objetivo foi identificar os eventos adversos presentes durante o tratamento baseado no sofosbuvir em pacientes com hepatite C crônica e correlacionar com aspectos clínico-laboratoriais. Analisamos 100 pacientes. A maioria recebeu SOF-DCV e 72% receberam SOF associada com RBV. Em geral, cerca de 90% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso. A média de evento adverso por paciente foi de 2,7. Fadiga e cefaleia foram os eventos mais prevalente. Nos dados laboratoriais houve leucopenia e queda nos valores da série vermelha. Estes dados mostraram que a terapia com DAA para hepatite C crônica induz efeitos adversos que não impedem a descontinuidade do tratamento.

Autorização legal: Este projeto está incluso num projeto maior já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFF, CAAE: 35033514.5.0000.5243, parecer nº 790.122.

Palavras-chave: HCV; sofosbuvir; efeito colateral.

Apoio financeiro: PIBIC

Trabalho selecionado para a JNIC pela instituição: UFF

Introdução:

A hepatite C é hoje uma das principais causas de doenças hepáticas crônicas, com uma prevalência global estimada em 2,5% (177 milhões de pessoas infectadas com HCV) (Petruzzello, Arnolfo *et al.*, v. 22, n. 34, p. 7824–7840, 2016.2016). Dados da Organização Mundial da Saúde estimam que 2, 5% a 4, 9% da população brasileira esteja infectada pelo HCV. Estima-se que a hepatite C seja responsável por, aproximadamente, 700.000 óbitos anuais em decorrência de complicações, entre as quais cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular (WHO, 2016). O tratamento da hepatite C objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral (Strauss *et al.* 2001). O interferon alfa (IFN alfa) foi considerado, isoladamente ou em associação com a ribavirina, a estratégia terapêutica recomendada até 2015 para a maioria dos pacientes portadores de hepatite C (Strader *et al.*, 2004). Entretanto este tratamento mostrou baixa eficácia terapêutica (50%), elevados efeitos colaterais (Strauss *et al.* 2001). A partir de 2011, com o início da nova era de tratamento da hepatite C, com a introdução dos agentes antivirais de ação direta (DAA) (telaprevir e boceprevir), percebeu-se substancial incremento nas taxas de resposta virológica sustentada (RVS). Em dezembro de 2013, foi registrada nos EUA e na Europa a segunda geração de novas drogas, com a aprovação do simeprevir e do sofosbuvir, conferindo resultados que já demonstravam nítida superioridade da RVS (> 90%), quando comparados com a terapia padrão combinada de interferon peginterferon (Peg-IFN), ribavirina e telaprevir e/ou boceprevir. (Brandão-Mello *et al.*, 2014). O novo protocolo clínico e diretrizes terapêutica para hepatite C e coinfeções de 2015 do Ministério da Saúde indica como forma de tratamento a utilização de sofosbuvir (SOF); o simeprevir (SMV); e o daclatasvir (DAC). Essas medicações constituem avanços recentes no tratamento da hepatite C crônica (Summers *et al.*2014; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014). Assim,

nosso objetivo foi identificar os eventos adversos presentes durante o tratamento baseado no sofosbuvir em pacientes com hepatite C crônica e correlacionar com aspectos clínico-demográfico.

Metodologia:

Trata-se de um estudo observacional e longitudinal que foi realizado com pacientes com hepatite C crônica provenientes do Centro de referência para o tratamento em hepatites localizado do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP/UFF) com indicação ao regime terapêutico baseado em Sofosbuvir (SOF) em associação com daclastavir (DAC) e simeprevir (SMV) por 12 ou 24 semanas. Este projeto está incluso num projeto maior já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFF, CAAE: 35033514.5.0000.5243, parecer nº 790.122. Todos os participantes deste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Coleta de dados foi realizada através de entrevistas ao final do tratamento por meio de um questionário. Outros dados relevantes dos prontuários como, por exemplo, biópsias e/ou elastografia, genotipagem e carga viral, já realizados previamente, ao tratamento foram coletados.

Este projeto trabalhou com demanda aberta que incluiu o período de dezembro de 2015 a julho de 2017 no qual acompanhamos pacientes antes do início do tratamento até 3 meses após o seu término, definido como momento em que o paciente pode atingir a resposta virológica sustentada (RVS). Diagnóstico, prescrição e acompanhamento clínico foram realizados pelo grupo clínico do Centro de Referência do Tratamento da Hepatite.

Foram inclusos todos os pacientes de ambos os sexos, com idades acima de 18 anos com diagnóstico clínico e laboratorial confirmados para hepatite C crônica e iniciando a terapia baseada no SOF em associação com SIM e/ou DAC, segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções do Ministério da Saúde publicado em 2015. Já os critérios de exclusão foram: i) pacientes que possuíssem o IFN no seu esquema terapêutico; ii) aqueles que interromperam o tratamento por morte, por causas não relacionadas ao tratamento e; iii) não comparecimento nos pontos de coleta de amostra.

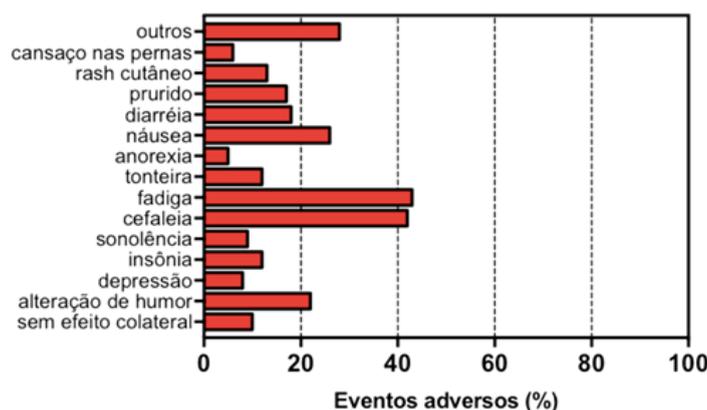
A coleta de sangue venoso foi realizada antes, no final de tratamento (12 ou 24 semanas) e no tempo de RVS para a análise hematologia, hemostáticas e perfis bioquímicos. As amostras de sangue foram coletadas, após 12 h de jejum. Para análise bioquímica, hematológica e hemostática, foi utilizado métodos automatizados usando equipamentos Siemens Dimension RxL Max® (Siemens, Newark, Delaware, EUA), Coulter® LH 750 (Beckman Coulter, Inc., EUA) e sistema Sysmex® CA-1500 (Sysmex America, Inc., Lincolnshire, Illinois, EUA), respectivamente. Esses ensaios foram realizados pelo Serviço de Patologia Clínica (Departamento de Patologia, Hospital Universitário Antonio Pedro, UFF).

Análises Estatísticas: Os resultados são expressos como média \pm DP. Diferenças antes e após os períodos de tratamento foram analisados utilizando o teste t pareado. As frequências foram analisadas utilizando o teste exato de Fisher. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Toda a análise estatística foi realizada usando o programa Prism versão 5.0 (USA).

Resultados e Discussão:

Foram inclusos 102 pacientes com Hepatite C crônica, sendo que dois pacientes apresentaram evento adverso sério (SAE) por apresentarem insuficiência renal aguda e infecção urinária multirresistente após dois meses e 2 semanas de tratamento. Assim, para análise de dados foram considerados 100 pacientes, com média de idade de 60 anos, no qual 67% eram mulheres. Ainda, 60% dos pacientes tinham realizado tratamento prévio para hepatite C e 40% eram virgem de tratamento. A maioria dos pacientes (78%) recebeu SOF-DCV, e apenas 22% pacientes foram tratados com esquema terapêutico SOF-SMV. A terapia baseada em SOF foi associada com RBV para 72 pacientes. Em geral, cerca de 90% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso, sendo que 43% apresentaram dois ou mais. A média de AE por paciente foi de 2,7. Fadiga e cefaleia foram os AE mais prevalente (43% e 42%, respectivamente), seguido por náusea (26%) e alteração de humor (22%) (Figura 1).

Figura 1. Eventos adversos encontrados nos 100 pacientes com Hepatite C crônica

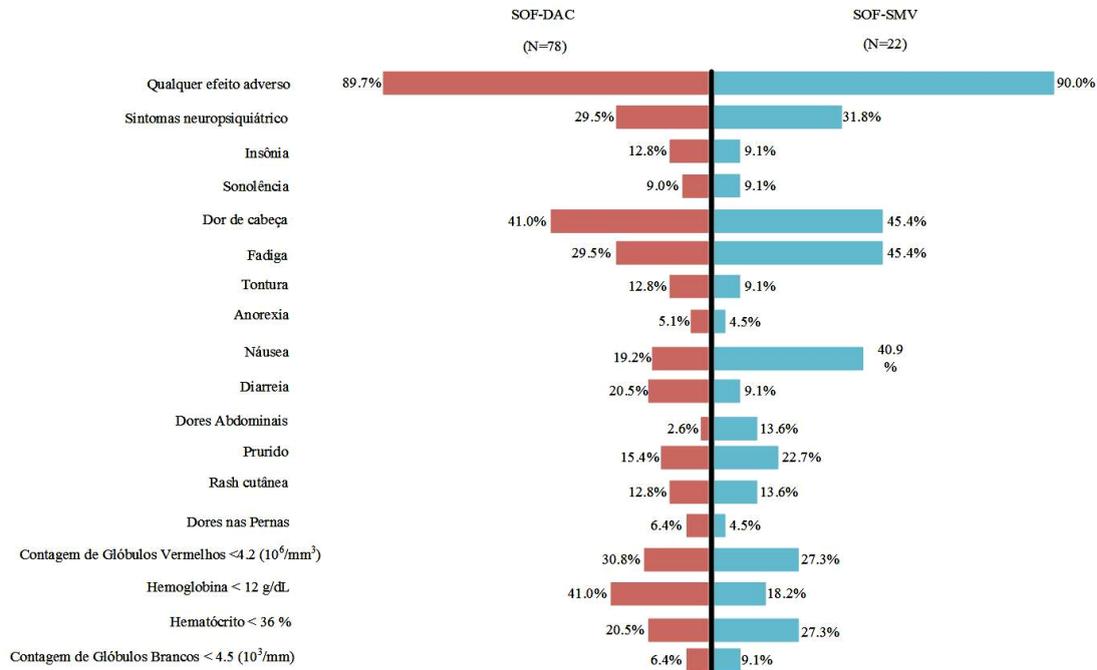


Quando avaliados os dados laboratoriais observou-se leucopenia (7%) e queda nos valores da hemácia, hemoglobina e hematócrito, sendo o mais frequente a hemoglobina < 12 mg/dL (38%). As alterações na linhagem

vermelha do sangue estão mais relacionadas aos esquemas terapêuticos associados a Ribavirina, como descrito na literatura. Ainda, Todos os pacientes atingiram a RVS, caracterizada pela carga viral indetectável após 3 meses do final do tratamento.

Analisando os resultados de acordo com o esquema terapêutico, foi observada freqüência semelhante de AE em ambos os grupos, exceto para a fadiga, cefaleia e náusea, que eram mais prevalentes nos pacientes tratados com SOF-SMV (45,4%; 45,4%; 40,9%, respectivamente). Por outro lado, somente cefaleia foi mais frequente no grupo tratado com SOF-DAC (41%). (Figura 2).

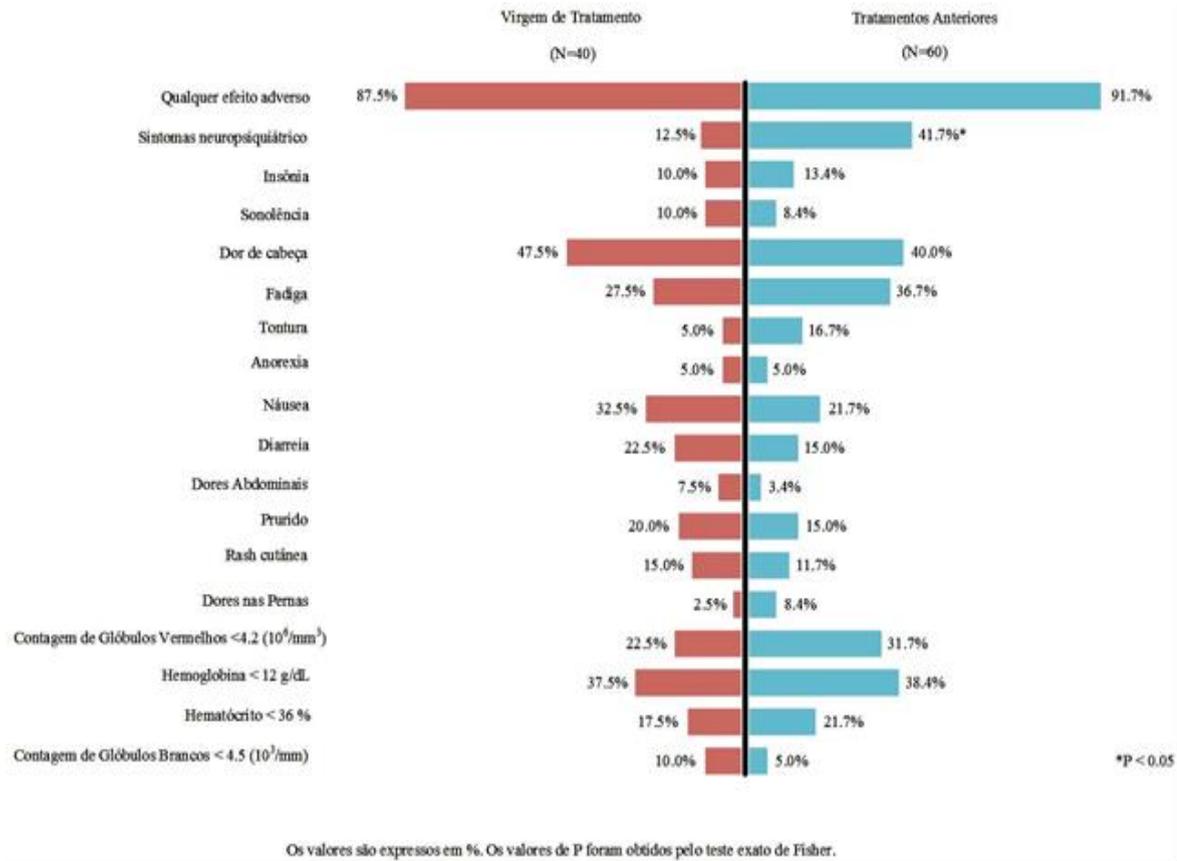
Figura 2 Eventos adversos em pacientes com hepatite C crônica após terapia com DAA de acordo com esquema terapêutico de sofosbuvir associado com daclatasvir ou simeprevir, com ou sem ribavirina



Os valores são expressos em %. DAC = daclatasvir, SOF = sofosbuvir, SMV = simeprevir

Quando comparado ao grupo de pacientes sem tratamento prévio para hepatite C com os virgens de tratamento, a porcentagem de aparecimento de efeitos adversos se mostrou semelhante (91,7% vs. 87,5%; P = 0,51). No entanto, em comparação com pacientes virgens de tratamento, os pacientes com tratamento experimentado auto-relataram mais frequentemente sintomas neuropsiquiátricos (41,7% vs. 12,5%; P = 0,002). Em cerca de 13% dos pacientes experimentados relataram depressão e destes, 3 pacientes relataram uso de antidepressivos. Por outro lado, os pacientes virgens de tratamento apresentaram mais cefaleia (47,5% vs. 40%; P = 0,53) e náuseas (32,5% vs. 21,7%; P = 0,25), quando comparados aos pacientes com tratamento prévio, embora sem diferença estatística significativa. (Figura 3).

Considerando o genótipo, os pacientes infectados com genótipo 3 apresentaram AE de freqüência semelhante quando comparados ao genótipo 1 (n = 81; 93,7% versus n = 16; 88,8%; respectivamente). No entanto, alguns AE não foram relatados por pacientes infectados com genótipo 3, como anorexia, dor abdominal e insônia. Nossos resultados não mostram correlação entre o número de efeitos adversos e os parâmetros hepáticos e o grau de fibrose hepática. Do mesmo modo, a presença de comorbidades, como diabetes e hipertensão, não foi associada ao número de efeitos adversos.

Figura 3 Efeitos adversos relatados por pacientes com hepatite C crônica virgens tratamento e experimentados após terapia com sofosbuvir**Conclusões:**

Estes dados provenientes de um estudo de “vida-real” mostraram que a terapia com DAA para hepatite C crônica induz efeitos adversos que não impedem a descontinuidade do tratamento e permitem o controle da carga viral.

Referências bibliográficas

- Medeiros T, Salviato CM, do Rosário NF, Saraiva GDN, Esberard EBC, Almeida JR, Xavier AR, da Silva AA. Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience. *Int J Clin Pharm.* 2017 Dec;39(6):1304-1311. doi: 10.1007/s11096-017-0552-1. Epub 2017 Oct 27
- Arnolfo Petruzzello, Samantha Marigliano, Giovanna Loquercio, Anna Cozzolino, Carmela Cacciapuoti. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 22(34), 7824-7840.
- Brandão-Mello, C.E. Tratamento da Hepatite Crônica pelo Vírus C: Novas Perspectivas. *Jornal Brasileiro de Medicina.* EPUC (São Paulo). v. 102, n. 1, p. 23–32, jan. 2014.
- Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. [S.l.]: Brasília -DF. jul. 2015.
- Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. [S.l.]: Brasília -DF. dez. 2017.
- Ministério da Saúde, Brasil - Relatório de Recomendação. (2016). Relatório de Recomendação - Veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV.
- Strader D. B., Wright T., Thomas D. L. & Seef L. B. (2004). American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 39, 1147-1171
- Strauss, Edna. Hepatite C. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2001, vol.34, n.1, pp. 69-82. ISSN 1678-9849. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822001000100011>.
- Summers, Beavers, & Klibanov, 2014; Kohli, Shaffer, Sherman, & Kottlilil, 2014; American Association for the Study of Liver Diseases, 2014
- World Health Organization. (2016). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection updated version.