

## Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C com interferon peguilado e ribavirina em pacientes acompanhados no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC) em Belém - PA

Side effects of treatment with hepatitis C pegylated interferon and ribavirin in patients accompanied the Center of Medical Specialties CESUPA (CEMEC) in Belem - PA

JULIANA KELLY LIMA COSTA<sup>1</sup>, SILVIA LAIS MACEDO DE ASSIS<sup>1</sup>, VANIA BRILHANTE<sup>2</sup>, ANA PAULA RODRIGUES GUIMARÃES<sup>2</sup>, DEBORAH MAIA CRESPO<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Estima-se que 3% da população mundial, o que representa aproximadamente 200 milhões de pessoas, estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV), sendo esta a principal causa de cirrose hepática, tornando assim o HCV um problema de saúde em todo o mundo. A partir destes dados entende-se a importância de realizar um tratamento adequado, com a maior taxa de adesão possível para evitar futuras complicações desta infecção. **Objetivo:** Avaliar os principais efeitos colaterais do tratamento da hepatite C com interferon peguilado e ribavirina em pacientes acompanhados no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), de fevereiro de 2011 a junho de 2013. **Métodos:** Estudo do tipo transversal, por análise de prontuário, com amostra não probabilística composta por 20 pacientes que receberam o tratamento. **Resultados:** Os principais efeitos colaterais apresentados foram cansaço (75%), cefaleia (50%), artralgia e/ou mialgia (45%), febre (45%), inapetência (40%), tontura (25%), plaquetas <150.000 (20%), hemoglobina < 8,5 (20%), náuseas (20%), desânimo (20%), emagrecimento (20%), dispneia (15%), palpitações (15%). Foram encontrados até 33 efeitos colaterais durante o tratamento. Apenas um paciente (5%) não

apresentou efeitos colaterais. Observamos que o uso do interferon peguilado e ribavirina causou uma média de 5,3 efeitos colaterais por paciente. **Conclusão:** O estudo mostra uma grande morbidade relacionada ao tratamento, já que apenas 5% dos pacientes não apresentaram efeitos colaterais.

**Unitermos:** Hepatite C, Tratamento, Efeitos Colaterais, Interferon Peguilado e Ribavirina.

### SUMMARY

**Introduction:** It is estimated that 3% of the world population, which represent approximately 200 million people, are infected by hepatitis C virus (HCV), which is the main cause of liver cirrhosis, making HCV a health problem in hole world. These data refers the importance of conducting an appropriate treatment, with the highest rate of membership to avoid future complications of this infection. To evaluate the main side effects of the treatment of hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin in patients treated at the center of medical specialties of CESUPA (CEMEC) from February 2011 to June 2013. **Methods:** Cross-sectional study, by analysis of records

**1.** Alunas do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará. **2.** Professoras Assistentes do Curso de Medicina do CESUPA (Centro Universitário do Pará). **3.** Médica Assistente em Hepatologia. **Endereço de correspondência:** Avenida Almirante Barroso, 3775 - CEMEC - CESUPA (Centro Universitário do Pará) - Bairro Souza - Belém - PÁ - CEP 66613-903/ **e-mail:** aprguimaraes@hotmail.com. **Recebido em:** 10/04/2015. **Aprovado em:** 12/05/2015.

with non-probability sample consisted of 20 patients who received treatment. Results: The major side-effects were fatigue (75%), headache (50%), arthralgia and / or myalgia (45%), fever (45%), anorexia (40%), dizziness (25%), platelets <150,000 (20%), hemoglobin <8.5 (20%), nausea (20%), depression (20%), weight loss (20%), dyspnea (15%), palpitations (15%). Were found until 33 side effects during treatment. Only one patient (5%) had no side effects. We note that the use of pegylated interferon and ribavirin caused an average of 5.3 side effects per patient. **Conclusion:** The study shows a high morbidity related to treatment, since only 5% of patients had no side effects.

**Keywords:** Hepatitis C, Treatment, Side Effects, Pegylated Interferon, Ribavirin.

## INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do vírus da hepatite C (HVC), em 1989, a hepatite C passou a ganhar especial relevância entre as causas de doença hepática crônica no mundo.<sup>1</sup> Estimativas apontam que cerca de 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus da hepatite C, o que corresponde a 210 milhões de habitantes, representando, assim, um importante problema de saúde pública mundial.<sup>2</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para hepatite C, com prevalência da infecção situada entre 2,5% e 10%.<sup>3</sup>

Entretanto, segundo o último Estudo de Prevalência de Base Populacional das infecções pelos vírus das hepatites realizado entre 2005 e 2009, em todas as 26 capitais e no Distrito Federal, no que se refere à hepatite C, o resultado global da prevalência de positividade sorológica na faixa etária entre 10 e 69 anos foi de 1,38% (IC 95% 1,12%-1,64%), o que corresponde a uma endemicidade baixa para este agravo.<sup>4</sup>

O processo de seleção e adaptação ao hospedeiro levou à evolução de distintos genótipos do VHC. A classificação mais utilizada foi proposta por Simmonds e cols. e baseia-se na similaridade da sequência de nucleotídeos. Existem 6 tipos, numerados de 1 a 6, com os subtipos 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a e 6a.<sup>5</sup>

Apesar de o critério ser baseado em biologia molecular, essa classificação tem implicações práticas, patogenéticas, epidemiológicas e relacionadas ao tratamento. No Brasil, a maioria dos casos notificados é de genótipo 1 (67,7%), seguido pelos genótipos 3 (25,9%) e 2 (5,7%).<sup>5</sup>

Estima-se que aproximadamente 15% dos indivíduos infectados pelo VHC o eliminam espontaneamente, 25% têm doença leve, enquanto 60% evoluem para doença crônica progressiva. A fibrose é a principal complicação da hepatite C crônica e estima-se que 20% dos pacientes evolui para cirrose num período que pode variar de 10, 20, ou 30 anos.

A progressão da fibrose eleva a morbidade e mortalidade na hepatite C crônica, podendo evoluir para óbito em decorrência das complicações da cirrose ou hepatocarcinoma. É importante destacar que a infecção pelo HCV já é a maior responsável por cirrose e transplante hepático no Mundo Ocidental.<sup>6</sup>

O tratamento da hepatite C viral baseia-se no uso do interferon alfa 2a ou 2b associado à ribavirina. A adição de uma molécula de polietilenoglicol ao interferon alfa permitiu aumento significativo no tempo de meia-vida do fármaco e melhores respostas ao tratamento. Ainda assim, a eficácia do tratamento é relativamente baixa, próxima a 50% em pacientes portadores do genótipo 1 do VHC.<sup>7</sup>

Existem quatro classes de interferon do tipo 1: alfa, beta, ômega e gama, que têm atividades antiviral, antiproliferativa e imunomodulatória, porém com potências diferentes.

Interferon alfa está disponível comercialmente para tratar hepatite viral pelo VHC nas formas 2a e 2b. Interferon peguilado foi introduzido na terapêutica para permitir o uso do medicamento em intervalos maiores que os preconizados para a forma não peguilada. Interferon é ligado ao polietilenoglicol, molécula biologicamente inerte, reduzindo a degradação proteica e mantendo sua atividade biológica.<sup>8</sup>

Atualmente estão disponíveis para uso clínico duas formas comerciais de interferon peguilado alfa: 2a = PEG-INF-2a (Roche®) e 2b = PEG-IFN-2b (Merck®).

As diferenças nas propriedades farmacocinéticas estão associadas às diferenças no período de tempo do início dos efeitos adversos.<sup>9</sup>

Vários fatores podem influenciar a terapia com interferon alfa e ribavirina e estão correlacionados com a obtenção das respostas esperadas ao tratamento.

Os fatores relacionados à terapêutica são: tipo da terapia, dose, duração e adesão. Os fatores virais são: genótipo, carga viral antes do tratamento, e cepas resistentes do VHC, cirrose e coinfeção com o HIV. Outros fatores, tais como raça, idade superior a 40 anos, sexo, obesidade e uso de álcool também exercem influência na resposta ao tratamento.<sup>10</sup>

A terapia com interferon alfa causa muitos efeitos colaterais, tem um risco elevado de causar insuficiência hepatocelular em pacientes com problemas funcionais hepáticos, leucopenia severa e depressão importante com ideias de suicídio. Estes efeitos adversos ocorrem cronologicamente em função do tempo de tratamento.

Dentre os efeitos precoces, destacam-se leucopenia, plaquetopenia e síndrome gripal, que se estende entre a primeira e a sexta dose do medicamento. Quanto aos efeitos tardios, destacam-se alopecia e hipersensibilidade brônquica, como também alterações auditivas que são menos evidentes. Dentre as alterações oftálmicas, destaca-se retinopatia.<sup>11</sup>

A terapia associada com ribavirina produz melhores taxas de respostas virológica, bioquímica e histológica, porém a ribavirina pode causar anemia hemolítica, que muitas vezes resulta na suspensão temporária ou total do tratamento. Reduções nas doses de ribavirina durante o tratamento afetam negativamente a resposta viral sustentada em pacientes com genótipo 1.

Além disso, altas doses de ribavirina estão associadas com altas taxas de resposta viral sustentada. Sendo assim, a avaliação pré-tratamento é importante em pacientes mais suscetíveis à anemia (mulheres, com concentrações baixas de hemoglobina, idade e presença de cirrose), sendo recomendado ajustar a dose de ribavirina por massa corporal.<sup>12</sup>

Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos colaterais do tratamento para a hepatite C com interferon peguilado e ribavirina em pacientes tratados no centro das CESUPA especialidades médicas, bem como descrever o perfil sócio – demográfico dos pacientes tratados; identificar as principais comorbidades, verificar a distribuição dos genótipos do HCV em pacientes tratados no CEMEC; escrever os principais efeitos secundários presentes no tratamento de hepatite C; identificar quais são os efeitos colaterais mais comuns de hepatite C durante o tratamento.

Assim, com este trabalho será possível adquirir um conhecimento maior sobre os eventos adversos que ocorrem durante o tratamento da hepatite C, o que é fundamental para o acompanhamento do paciente, através de um suporte multiprofissional com estratégias de apoio e motivação, que auxilia a reduzir o risco de abandono inicial do tratamento.

## METODOLOGIA

Todos os pacientes desta pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinki e do Código de Nuremberg, respeitando-se as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) do

Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi iniciada após os aceites do orientador do trabalho, aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário do Pará (CESUPA) e aceite do diretor responsável pelo CEMEC.

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, analítico, retrospectivo e transversal, realizado com base nos prontuários dos pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia do CEMEC, em Belém do Pará, no período de fevereiro de 2011 a junho de 2013.

Incluíram-se na investigação os pacientes adultos de ambos os sexos com diagnóstico confirmado de hepatite C crônica que realizaram tratamento com o esquema Peg-IFN alfa (2a ou 2b). Foram incluídos pacientes previamente tratados com este ou outros esquemas terapêuticos (IFN alfa convencional em monoterapia ou associado à ribavirina), e pacientes virgens de tratamento.

Foram excluídos da pesquisa, prontuários de pacientes com indisponibilidade de dados, pacientes admitidos no ambulatório após o período determinado, assim como aqueles com hepatopatias graves e/ou que não possuíam diagnóstico definitivo de hepatite C constado em seus respectivos prontuários, além de pacientes em tratamento com outros esquemas terapêuticos, (IFN alfa convencional em monoterapia ou associado à ribavirina, telaprevir ou boceprevir).

Foram revisados prontuários de 238 pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia no período determinado, dos quais 20 atendiam os critérios de inclusão e exclusão. A criação de um instrumento para a coleta dos dados serviu para registrar os dados extraídos de cada um dos prontuários solicitados previamente ao CEMEC.

As variáveis estudadas foram: faixa etária, sexo, procedência, presença de comorbidades, genótipo do HCV, medicações em uso e efeitos colaterais ao tratamento da hepatite C.

Como os dados foram coletados a partir dos prontuários e não houve qualquer contato direto com os pacientes, justificou-se a ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) junto ao CEP desta instituição. Os dados foram utilizados exclusivamente para fins de elaboração de trabalho acadêmico, sendo garantida privacidade dos prontuários pesquisados para o estudo.

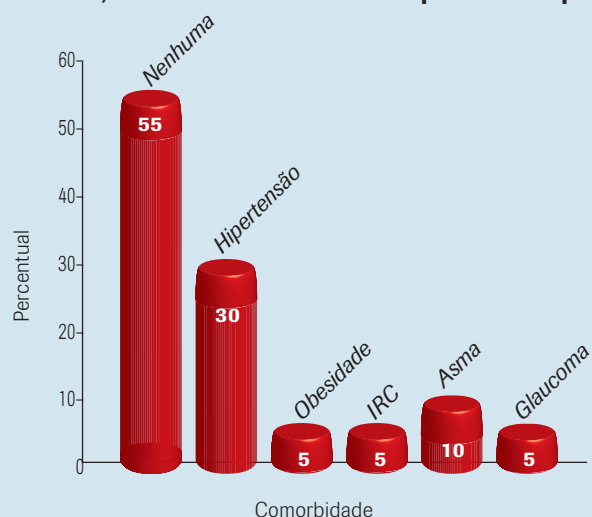
A coleta de dados foi realizada no período de julho de 2013 pelos acadêmicos responsáveis pela pesquisa. O banco de dados foi elaborado a partir do aplicativo Microsoft Excel, versão 2010. As tabelas e gráficos também foram elaborados a partir do mesmo aplicativo. A estatística deste estudo

foi realizada conforme a natureza das variáveis. Todos os testes analíticos foram executados com suporte do software Bioestat versão 5.3.

## RESULTADOS

Após a aplicação do teste não paramétrico teste G na variável comorbidades, observou-se que houve proporção estatisticamente significativa na presente casuística ( $p$  valor  $< 0,05$ ), conforme se observa na figura 1.

**Figura 1. Distribuição percentual quanto às comorbidades dos pacientes em tratamento atendidos no CEMEC, de 2011 a 2013. Fonte: Pesquisa de campo**



Após a aplicação do teste não paramétrico teste G na variável genótipo do vírus, observou-se que houve proporção estatisticamente significativa na presente casuística ( $p$  valor  $< 0,05$ ).

Análise estatística (tabela 1): Após a aplicação do teste não paramétrico do Qui-quadrado na variável sintomas, observou-se que houve proporção estatisticamente significativa na presente casuística ( $p$  valor  $< 0,05$ ), exceto nos sintomas cefaleia, febre, artralgia, inapetência e palpitações ( $p$  valor  $> 0,05$ ).

Comorbidades	Quantidade	Percentual
Nenhuma	11	55,0
Hipertensão	6	30,0
Obesidade	1	5,0
IRC	1	5,0
Asma	2	10,0
Glaucoma	1	5,0
<b>Total</b>	<b>22</b>	-

## DISCUSSÃO

A análise dos dados confirmou, em grande parte, o perfil epidemiológico já previamente descrito na literatura nacional e internacional.

Na amostra da pesquisa, a maioria dos sujeitos pertencia ao sexo masculino (65%), do total de 20 indivíduos.

Em relação à faixa etária, mais da metade dos pacientes incluídos na presente pesquisa possuíam mais de 60 anos.

No estudo realizado por Martins (2010)<sup>1</sup>, a maior prevalência de hepatite C observada após os 50 anos de idade, o que sugere infecção em um passado distante, sendo possível um deslocamento gradual entre as faixas etárias, com tendência de a maioria dos casos se concentrar entre os idosos ou ainda pela demora na realização de testes de triagem.

A maior incidência em idosos pode ser explicada pela maior exposição dos mesmos a tratamentos invasivos no passado, como cirurgias ou tratamentos odontológicos com materiais não esterilizados corretamente, além de transfusões de sangue realizadas antes de 1993, conforme sugere Correa (2001).<sup>2</sup>

Nesta pesquisa houve predominância de procedência da capital ou da região metropolitana. Autores como Ferreira et al. (2004)<sup>13</sup> também observaram o predomínio da área urbana.

Esta prevalência da hepatite C na população nas regiões urbanas deve-se, provavelmente, à maior exposição a fatores de riscos como transfusão sanguínea, hemoderivados e hemodiálise, assim como por serem mais expostos a procedimentos invasivos, além do maior uso de drogas injetáveis.

Quando consideramos a presença de comorbidades, a maioria dos pacientes não apresentava nenhuma outra patologia. Ao considerar-se uma doença específica, separadamente, observou-se que a hipertensão arterial sistêmica foi a mais prevalente, seguida de asma, glaucoma, insuficiência renal crônica e obesidade.

O presente estudo demonstrou um grande número de eventos adversos relacionado com o tratamento, uma vez que apenas um dos vinte pacientes não apresentou efeitos colaterais.

Tal dado é corroborado por McGowan, 2012,<sup>14</sup> cuja pesquisa indica que praticamente todos os pacientes experimentam algum efeito colateral durante o tratamento.

Em 19 prontuários, foi encontrado, pelo menos, um relato de efeitos colaterais, sendo os mais frequentes o cansaço, a cefaleia, mialgia e febre, inapetência, tontura, náuseas, desânimo e emagrecimento, respectivamente.

Dan e colaboradores, 2006<sup>15</sup> avaliaram o curso de tempo do aparecimento dos efeitos colaterais, e observaram diminuição da intensidade ou da incidência de fadiga, depressão e sintomas gripais a partir do 4º mês de tratamento, tendência esta seguida pelos pacientes analisados neste trabalho.

A anemia associada com terapia combinada pode exacerbar outros efeitos colaterais decorrentes do tratamento da hepatite C, como dispneia, fadiga, tontura e cefaleia.<sup>16</sup>

No nosso estudo, 6 pacientes apresentaram hemoglobina menor que 10 g/dL e 01 leucopenia acentuada (contagem de neutrófilos < 750 células/mm<sup>3</sup>), sendo o tratamento suspenso em dois casos com hemoglobina < 7,5.

Nos demais casos foram usados Eritropoetina Humana Recombinante (r-HuEPO) injetável que é um estimulador das células vermelhas e/ou Filgrastima (G-CSF) injetável que age como Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos Humanos, além de transfusões sanguíneas com melhora dos parâmetros.

Aproximadamente 20% a 30% dos pacientes reportam sintomas de depressão durante tratamento para hepatite C.

Na fase pré-tratamento é importante estabelecer as condições psiquiátricas do paciente; isso inclui história prévia de depressão, estado de humor e uso de substâncias abusivas. Em caso de ideação suicida ou tentativa de suicídio, o tratamento da hepatite C deve ser imediatamente suspenso.<sup>17</sup>

Quadros depressivos graves não foram encontrados em nosso estudo; tal fato pode ser atribuído ao incentivo constante de alunos e professores no diálogo com o paciente bem como a consulta mensal para reavaliação no CEMEC.

## CONCLUSÃO

Concluimos que tratar pacientes portadores de hepatite C com os medicamentos disponíveis requer monitoramento clínico-laboratorial constante dos mesmos pois, como foi observado em nosso estudo, 95% dos pacientes apresentaram pelo menos um efeito adverso com uma média de 5,3 efeitos por paciente.

A grande maioria dos efeitos colaterais observados em nosso estudo é de efeitos brandos, porém alguns pacientes desenvolveram sintomas graves como anemia com hemoglobina

menor que 7,5 mesmo com o uso de eritropoietina, sendo assim necessário a suspensão do tratamento assim como um paciente que apresentou neutropenia grave, necessitando o uso de Filgrastima. Isso apenas reforça a necessidade de acompanhamento constante dos mesmos.

## REFERÊNCIAS

1. Martins, T.; Narciso-Schiavon, J. L.; Schiavon, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. Rev. Assoc. Med. Bras., [S.l.], v. 57, n. 1, 2011.
2. Correa, M. C. J. et al. Prevalência e fatores de risco da hepatite C em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 15-19, 2001.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual de treinamento para teste rápido hepatites B (HBsAg) e C (anti-HCV). Ministério da Saúde, Brasília ago. 2011.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Recife: Ministério da Saúde, fev. 2010.
5. Barone, A. A. Hepatite por VHC - aspectos viróticos e suas implicações práticas. - consenso VHC 2007. In: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2008.
6. Viso, A.T.R. Patogenia da hepatite C - consenso VHC 2007. In: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2008.
7. Fried, M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med, London, v. 34, n.13, 2002.
8. Vaesken, A.; Zatti, G. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon- $\alpha$  e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. 2003.
9. Vígani, A. G.. Manuseio dos Eventos Adversos - consenso VHC 2007. In: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite

- C. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2008.
10. Ghany. M.G. et al. AASLD practice guidelines: diagnosis, management and treatment of hepatitis C: na update, *Hepatology*, (S.1.), v.49, n.4, 2009.
  11. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
  12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. [Série A. Normas e manuais técnicos].
  13. Ferreira, C. T.; Silveira, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev. bras. epidemiol.*, São Paulo, v. 7, n. 4, 2004.
  14. McGowan, C.E.; Fried, M.W. Barriers to hepatitis C treatment. *Liver Int.* v. 32, n. 1, 2012.
  15. Dan, A. A. et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, Milan, v.3, n.44, 2006
  16. De Franceschi, L. F. G. et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology.* v.31, n. 4, 2000.
  17. Raison, C. L.; Demetrasvili. M.; Capuron, L.; Miller, A.H. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs*, 2005.