



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Frequência de anemia em pacientes tratados da
hepatite C com terapia tripla num ambulatório
referência em Hepatologia de Salvador(Bahia – Brasil)**

Sara Macedo Belmonte

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Belmonte, Sara Macedo

B451 Freqüência de anemia em pacientes tratados da hepatite c com terapia tripla num ambulatório referência em hepatologia de Salvador(Bahia - Brasil) / Sara Macedo Belmonte. Salvador: SM Belmonte, 2015.

viii, 47 fls.

Professor orientador: Maria Isabel Schinoni.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Hepatite C. 2. Anemia. 3. Inibidores de protease. I. Schinoni, Maria Isabel. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.36-002



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Frequência de anemia em pacientes tratados da hepatite C com terapia tripla num ambulatório referência em Hepatologia de Salvador(Bahia – Brasil)

Sara Macedo Belmonte

Professora orientadora: **Maria Isabel Schinoni**
Coorientador: **Argemiro D'Oliveira Junior**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Frequência de anemia em pacientes tratados da Hepatite C com terapia tripla em num ambulatório referência em Hepatologia de Salvador(Bahia-Brasil)*, de **Sara Macedo Belmonte**.

Professora orientadora: **Maria Isabel Schinoni**
Coorientador: **Argemiro D'Oliveira Junior**

COMISSÃO REVISORA:

- **Maria Isabel Schinoni** (Presidente, Professora orientadora), Professora do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Raymundo Paraná Ferreira Filho**, Professor do Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Songeli Menezes Freire**, Professora do Departamento de Biointeração do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Eleonardo Pereira Rodrigues**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2015.

*“Quando se sonha sozinho é apenas um sonho.
Quando se sonha juntos é o começo da realidade”*
(Miguel de Cervantes, em Dom Quixote).

A **Deus**, aos meus Amados e
abdicados Pais, **Laurito
Belmonte Sobrinho e
Evanilde Macedo Belmonte**,
à minha atenciosa irmã,
Sâmara Macedo Belmonte, e
ao meu querido amigo e
noivo, **Sidney Silva Souza**.

EQUIPE

- Sara Macedo Belmonte, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: macedobelmonte@gmail.com;
- Professor orientador: Maria Isabel Schinoni; e
- Coorientador: Argemiro D'Oliveira Junior.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (ComplexoHUPES)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Programa Iniciação Científica (PBIC)/UFBA
2. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutora **Maria Isabel Schinoni**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ Ao Doutor **Argemiro D'Oliveira Junior**, meu Coorientador, pelos valiosos ensinamentos sobre metodologia científica.
- ◆ Ao Doutorando **Eleonardo Pereira Rodrigues**, e aos Professores **Raymundo Paraná** e **Songeli Menezes**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.
- ◆ À coordenadora do Núcleo de Hepatologia da Bahia, **Maria Isabel Magalhães Andrade dos Santos**, pelo auxílio com o manejo do banco de dados.
- ◆ Ao Professor **José Tavares Neto**, pelo suporte na formatação deste trabalho, dedicando-se solícitamente. Meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS	2
LISTA DE ABREVIATURAS	4
I. RESUMO	5
II. OBJETIVOS	6
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
IV. METODOLOGIA	10
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSSÃO	19
VII. CONCLUSÕES	23
VIII. SUMMARY	24
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
X. ANEXOS	
• ANEXO I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	28
• ANEXO II: Ficha de registro de dados	32

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS

GRÁFICOS

GRÁFICO 1.	Média de hemoglobina(g/dL) dos pacientes tratados com Telaprevir nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 do tratamento.	13
GRÁFICO 2.	Média de hemoglobina(g/dL) dos pacientes tratados com Boceprevir nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 de tratamento.	14

TABELAS

TABELA 1.	Frequência relativa das variáveis sexo, raça, cirrose, inibidor de protease de 53 pacientes tratados da Hepatite C com terapia tripla.	12
TABELA 2.	Média e desvio padrão da hemoglobina basal(g/dL) dos pacientes do sexo masculino e do sexo feminino.	12
TABELA 3.	Média e desvio padrão da hemoglobina basal(g/dL) dos pacientes cirróticos e não cirróticos.	13
TABELA 4.	Média e desvio padrão da hemoglobina(g/dL) dos pacientes tratados com Telaprevir nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 do tratamento.	13
TABELA 5.	Média e desvio padrão da hemoglobina(g/dL) dos pacientes tratados com Boceprevir nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 do tratamento.	14
TABELA 6.	Dose inicial de Ribavirina por Peso de 19 pacientes tratados com Telaprevir.	15
TABELA 7.	Mediana da Carga Viral e das Plaquetas nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 de tratamento dos pacientes tratados com Telaprevir.	15
TABELA 8.	Mediana da Carga Viral e das Plaquetas nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 de tratamento dos pacientes tratados com Boceprevir.	16
TABELA 9.	Mediana de AST, ALT, FA, γ GT, Albumina, Uréia, Creatinina e Glicemia nas semanas 0, , 12, 24 e 48 de tratamento dos pacientes tratados com Telaprevir.	16
TABELA 10.	Mediana de AST, ALT, FA, γ GT, Albumina, Uréia, Creatinina e Glicemia nas semanas 0, , 12, 24 e 48 de tratamento dos pacientes tratados com Boceprevir.	17

TABELA 11.	Resposta Viroológica Rápida(semana 4), de 34 pacientes tratados com Telaprevir.	17
TABELA 12.	Resposta Viroológica Rápida(semana 12), de 6 pacientes tratados com Boceprevir.	17
TABELA 13.	Média e desvio padrão da hemoglobina (g/dL) dos pacientes tratados com Telaprevir que tiveram uma Resposta Viroológica Rápida.	18
TABELA 14.	Média e desvio padrão da hemoglobina (g/dL) dos pacientes tratados com Telaprevir que não tiveram uma Resposta Viroológica Rápida.	18
TABELA 15.	Média e desvio padrão da hemoglobina (g/dL) dos pacientes tratados com Boceprevir que tiveram uma Resposta Viroológica Rápida.	18
TABELA 16.	Média e desvio padrão da hemoglobina (g/dL) dos pacientes tratados com Boceprevir que tiveram uma Resposta Viroológica Rápida.	18

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina Transaminase
AST	Aspartato Transaminase
Cr	Creatinina
FA	Fosfatase Alcalina
Gli jejum	Glicemia em jejum
HCV	Vírus da Hepatite C
PEG-IFN	Interferon Peguilado
RBV	Ribavirina
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SUS	Sistema Único de Saúde
Ur	Uréia

I. RESUMO

Frequência de anemia em pacientes tratados da Hepatite C com terapia tripla em num ambulatório referência em Hepatologia de Salvador(Bahia-Brasil).

Introdução - A Hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. A utilização da terapia tripla – interferon peguilado, ribavirina e inibidores de proteases – constitui hoje a terapia de escolha para o tratamento da Hepatite C crônica em pacientes portadores do genótipo 1, aumentando a chance da eliminação do vírus do organismo. Os efeitos adversos da terapia dupla(peginterferon e ribavirina), se intensificaram com o uso dos novos inibidores de proteases. A anemia está entre estes efeitos e é uma importante causa da não adesão ao tratamento. **Objetivos** - Avaliar a frequência de anemia em pacientes portadores da Hepatite C, tratados com a terapia tripla no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos. E como objetivos secundários avaliar variáveis sócio demográficas e laboratorias. **Metodologia** – Trata-se de um estudo transversal, descritivo, realizado através da revisão de prontuários de pacientes portadores do vírus da hepatite c com genótipo 1, que iniciaram o tratamento com terapia tripla, sendo antes: virgens de tratamento ou pacientes que fizeram a terapia dupla e recidivaram ou não responderam. **Resultados** - Estudo realizado com 53 pacientes, sendo 59,6% do sexo masculino, 70% pardos e 33,3% cirróticos. O inibidor de protease Telaprevir foi utilizado em 85,7% dos pacientes e o Boceprevir em 14,3%. A média de Hemoglobina dos pacientes foi analisada ao longo das semanas e estes tiveram uma maior queda na semana 12. **Discussão** – A maioria dos pacientes começaram o tratamento com níveis aceitáveis de hemoglobina. A queda de hemoglobina ao longo das semanas está de acordo com a literatura comparada. Os pacientes tratados com Telaprevir tiveram uma maior Resposta Viroológica Rápida(RVR) do que os pacientes tratados com Boceprevir. **Conclusão** – A anemia foi um efeito adverso presente durante o tratamento e deve ser avaliada com bastante cautela, uma vez que a sua presença tanto tem relação com uma interrupção do tratamento, quanto com taxas satisfatórias de RVR.

Palavras chave: 1. Hepatite C; 2. Anemia; 3. Inibidores de Protease; 4. Telaprevir; 5. Boceprevir.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar a prevalência da anemia, a partir da Hemoglobina, em pacientes portadores da Hepatite C, tratados com a terapia tripla no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos.

SECUNDÁRIOS

1. Avaliar variáveis como sexo, raça, estagio de fibrose (segundo a escala de METAVIR sendo categorizada F4 como cirrótico, F1, F2 e F3, como não cirrótico);
2. Avaliar a dose inicial diária de ribavirina inicial por peso dos pacientes
3. Avaliar a carga viral e plaquetas nas semanas 0, 12, 24 e 48; e
4. Avaliar outras variáveis laboratoriais como: uréia; creatinina; AST; ALT; FAL; γ GT; Albumina e glicemia nas semanas 0, 12, 24 e 48 de tratamento.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. Trata-se de uma doença causada por um vírus RNA da família *Flaviviridae* (gênero *Hepacivirus*), que se replica em larga escala no fígado^{1,2}. A disseminação deste vírus pode acontecer por transfusão sanguínea – o que hoje se tornou raro pelo rastreamento feito no sangue para a pesquisa de anti-HCV –, transplante de órgãos com doadores infectados, o uso de drogas injetáveis ou inalatórias como a cocaína, terapias invasivas com equipamentos contaminados, exposição ocupacional ao sangue contaminado, transmissão perinatal e transmissão sexual³. A Hepatite C se apresenta de forma crônica na maioria dos casos, a sua evolução é de forma lenta e o seu quadro clínico pode variar desde as formas assintomáticas com enzimas hepáticas normais até a hepatite crônica intensamente ativa, cirrose e hepatocarcinoma e com manifestações extra hepáticas².

Além dos sintomas físicos, a infecção pelo vírus da hepatite c pode afetar os pacientes psiquicamente, trazendo a estes uma experiência traumática. Um estudo também realizado no ambulatório de hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, mostrou que a infecção com o vírus da hepatite c está fortemente associada com o distúrbio pós traumático do estresse¹². Desde modo, é de fundamental importância tratar esta patologia para que a população afetada tenha uma maior qualidade de vida, tanto física, quando psíquica.

O tratamento para a Hepatite C evoluiu ao longo dos anos por acréscimos de eficácia³. Inicialmente tratada apenas com o interferon convencional, a terapêutica da Hepatite C teve a introdução da Ribavirina, usada desta vez em conjunto com o peginterferon, conhecida como “terapia dupla”, mostrando um aumento considerável da efetividade do tratamento. Atualmente, tem sido associado à terapia dupla, um inibidor de protease (Boceprevir ou Teleprevir). A utilização da terapia tripla – interferon peguilado, ribavirina e um inibidor de protease – constitui hoje a terapia de escolha para o tratamento da Hepatite C crônica em pacientes portadores do genótipo 1, virgens de tratamento ou não respondedores ou que recidivaram após tratamento com a terapia dupla. A chance da eliminação do vírus do organismo com a terapia tripla, aumenta em

relação a terapia dupla de 55 para 70-80%⁵. Não existe vacina ou profilaxia pós-exposição contra a Hepatite C^{(1).3}.

A terapia tripla é realizada ao longo de 48 semanas e consiste na associação do inibidor de protease a terapia dupla. Estes (os inibidores de protease), agem na inibição da enzima protease serina NS3 do HCV, bloqueando a replicação do vírus da hepatite c⁵. O esquema de tratamento difere a depender do Inibidor de Protease utilizado. Os pacientes tratados com Telaprevir, de maneira geral, utilizam este inibidor ao longo das primeiras 12 semanas de tratamento, juntamente com o Peginterferon e a Ribavirina. Após este período, o tratamento segue apenas com o uso do PEG-INF e a RBV.

Os pacientes tratados com Boceprevir, entretanto, iniciam o tratamento fazendo o uso apenas do PEG-IFN e da Ribavirina. Após 4 semanas, o Boceprevir é introduzido até o término do tratamento. Ao longo do tratamento é de fundamental importância ser realizado a quantificação do HCV-RNA, pois uma vez que o resultado nas semanas 4 e 12 sejam maior do que 1.000 UI/ml, para os pacientes tratados com Telaprevir e na semana 12, maior do que 100 UI/ml, para os pacientes tratados com Boceprevir, o tratamento deve ser interrompido, pois estes pacientes não terão chance de obter uma Resposta Viroológica Sustentada⁴.

Os efeitos adversos da terapia dupla (peginterferon e ribavirina), se intensificaram com o uso dos novos inibidores de proteases e são uma importante causa da não adesão ao tratamento contra a Hepatite C. Dentre os efeitos, podemos destacar a anemia, rash cutâneo, prurido, sintomas anoretais, náusea e diarreia, associadas ao Telaprevir e a anemia, rash, disgeusia, neutropenia, associadas ao Boceprevir. Sabe-se que dentre os efeitos supracitados, a anemia é, juntamente com o rash cutâneo, o efeito adverso mais frequentemente encontrado^{3,7,8}.

A anemia começou a ser observada como um efeito adverso importante após a introdução da ribavirina ao tratamento da Hepatite C (terapia dupla), uma vez que esta droga possui uma toxicidade hemolítica. Esta anemia, entretanto, era desejável pois estava associado com taxas de resposta viral sustentadas mais elevadas⁹. A

1

(http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35490).

monoterapia(alfa interferon ou interferon peguilado), demonstrava apenas modestas taxas de anemia. A incorporação dos inibidores de proteases(terapia tripla), tem mostrado uma incidência de praticamente o dobro da anemia que foi vista na terapia dupla⁴. O tratamento da anemia consequente da terapia tripla pode ser feito ou com a redução da dose de ribavirina, ou com o uso de eritropoietina, em alguns casos pode ser necessária a transfusão sanguínea; no entanto, o uso da eritropetina é ainda limitado devido ao elevado custo no Sistema Único de Saúde. Todavia, a eficácia do tratamento é muito relacionada quando o paciente é anêmico, e isso aumema a chance de maior risco, em todos esses métodos terapêuticos, da baixa eficácia da terapêutica instituída⁹.

Não obstante, o tratamento com as novas drogas antivirais, os inibidores de protease, tem aumentado a chance de resposta ao tratamento convencional com Peg interferon e ribavirina de 55 a 60% para 75 a 85%, mas junto com este aumento de resposta estes medicamentos também aumentaram a prevalência de efeitos adversos e entre eles a anemia, evento que compromete a continuação do tratamento com estas drogas gerando também a necessidade de redução da dose de ribavirina comprometendo o desfecho final que é conseguir resposta virológica sustentada (RVS).

Por isso, o início de tratamento com essas drogas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde, e mais especificamente no centro de referência de hepatites virais do Complexo HUPES (Salvador, Bahia), se justifica realizar um estudo da frequência de anemia nessa população e fatores associados à mesma, bem como relação quanto desfecho da intervenção ou o uso de estimulantes de colônias eritropoietina.

IV. METODOLOGIA

1. DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, realizado através da revisão de prontuários.

2. POPULAÇÃO

Prontuários de pacientes portadores de VHC com genótipo 1, virgens de tratamento ou pacientes que fizeram a terapia dupla e recidivaram ou não responderam a esta terapia inicial, e fizeram ou estão fazendo há mais de 3 meses tratamento com Peg Interferon alfa 2^a ou 2b, Ribavirina e Teleprevir ou Boceprevir no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos.

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Prontuários de Pacientes com Hepatite C crônica genótipo 1 candidatos a terapia com esquema tríplice de Peg Interferon , Ribavirina e Bocprevir ou Telaprevir que tenham cumprido pelo menos 12 semanas de tratamento, quando é avaliada se teve resposta precoce ou se não teve resposta e o tratamento é suspenso.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Prontuários de pacientes com dados inconsistentes ou que não tenham completado a semana 12 de tratamento.

5. ETAPAS DO ESTUDO

Foram colhidos dos prontuários deste pacientes: dados epidemiológicos - sexo, idade e raça; estágio de fibrose hepática, segundo a escala de METAVIR sendo categorizada F4 como cirrótico, F1, F2 e F3, como não cirrótico; dados do vírus como genótipo e subtipo; HCV-RNA; carga viral antes do tratamento na semanas 0, 4, 12, 24 e 48; Hb; dose inicial de ribavirina; plaquetas, antes do tratamento e nas semanas 4,12,24 e 48. Assim como outras variáveis de laboratório como: uréia; creatinina; AST; ALT; FAL; γ GT; albumina e glicemia de acordo ao protocolo do Ministério de Saúde por 3 meses.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Foi submetido ao Comitê de Ética do HUPES e aprovado em 11 de julho de 2014, com Parecer n° 727.437 (Anexo I). Por se tratar de uma revisão de prontuários, não foi necessário a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

7. MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Trata-se de um estudo exploratório descritivo. Foram utilizados média, desvio padrão e mediana.

V. RESULTADOS

Foram estudados 53 prontuários de pacientes em acompanhamento no Ambulatório Magalhães Neto, sendo 59,6% do sexo masculino, 17,5% da raça branca, 12,5% da raça negra e 70% pardos. Dos pacientes estudados, 85,7% foram tratados com o inibidor de protease Telaprevir, 14,3% com Boceprevir e 33,3% eram cirróticos(Tabela 1).

TABELA 1. Frequência relativa das variáveis sexo, grupo racial, cirrose, inibidor de protease de 53 pacientes tratados da Hepatite C com terapia tripla.

Variáveis	Frequência relativa(%)
Sexo	
Feminino	40,4
Masculino	59,6
Grupo racial	
Branca	17,5
Negra	12,5
Parda	70,0
Cirrose	
Sim	33,3
Não	66,7
Inibidor de Protease	
Telaprevir	85,7
Boceprevir	14,3

Os pacientes do sexo masculino iniciaram o tratamento com uma média de hemoglobina de 14,09 ($\pm 1,68$) e do sexo feminino com uma média de hemoglobina de 13,37 ($\pm 0,95$) (Tabela 2)

TABELA 2. Média e desvio padrão da hemoglobina basal(g/dL) dos pacientes do sexo masculino e do sexo feminino.

Sexo	N	Hemoglobina basal (g/dL)
Homens	22	14,09 ($\pm 1,68$)
Mulheres	19	13,37 ($\pm 0,95$)

Os pacientes cirróticos iniciaram o tratamento com uma média de hemoglobina de 13,54 ($\pm 1,19$) e os pacientes não cirróticos com uma média de hemoglobina de 13,87 ($\pm 1,60$) (Tabela 3)

TABELA 3. Média e desvio padrão da hemoglobina basal(g/dL) dos pacientes cirróticos e não cirróticos.

Cirrótico	N	Hemoglobina basal (g/dL)
Sim	13	13,54 ($\pm 1,19$)
Não	23	13,87 ($\pm 1,60$)

Os pacientes tratados com Telaprevir tiveram uma média de Hemoglobina(Hb) basal de 13,4 ($\pm 1,17$) e esta média variou ao longo do tratamento, tendo a sua maior queda na semana 12 (10,34($\pm 1,81$)) (Tabela 4 e Gráfico 1).

TABELA 4. Média e desvio padrão da hemoglobina(g/dL) dos pacientes tratados com Telaprevir nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 do tratamento.

Semana do Tratamento	n	Hemoglobina
0	35	13,4 ($\pm 1,17$)
4	38	11,5 ($\pm 1,46$)
12	29	10,3 ($\pm 1,81$)
24	17	11,1 ($\pm 1,08$)
48	9	10,4 ($\pm 1,13$)

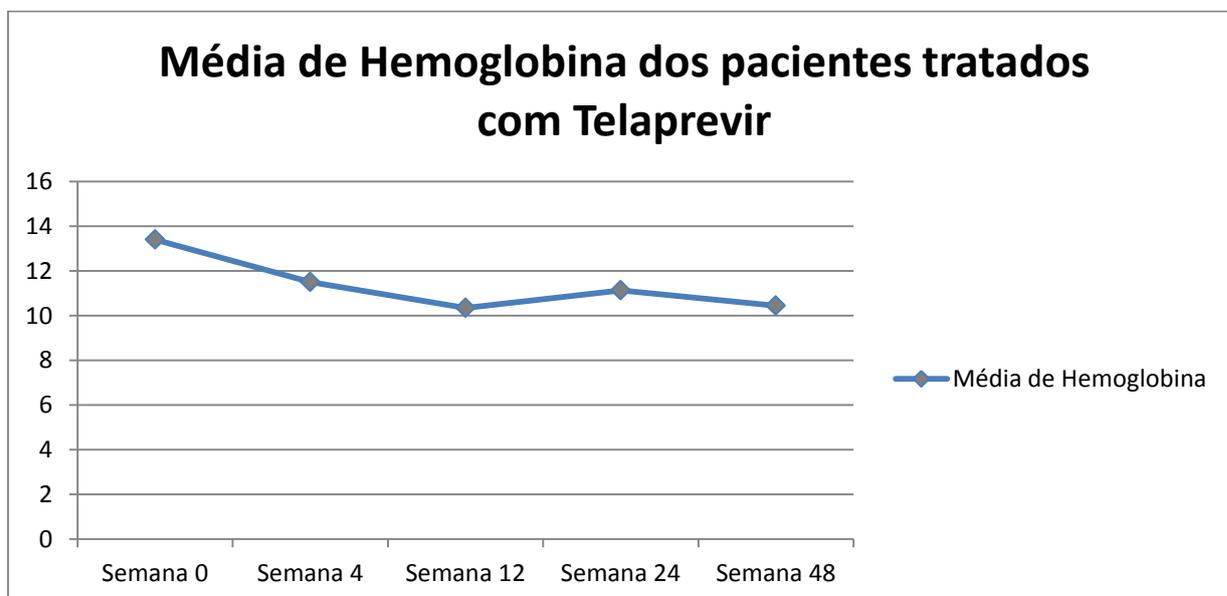


GRÁFICO 1. Média de hemoglobina(g/dL) dos pacientes tratados com Telaprevir nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 do tratamento.

Os pacientes tratados com Boceprevir, tiveram uma média de Hemoglobina basal de 13,33 ($\pm 2,58$), e esta variou ao longo das semanas tendo a sua maior queda nas semanas 12(9,3($\pm 1,36$)) e 48(9,3($\pm 2,08$)) (Tabela 5 e Gráfico 2).

TABELA 5. Média e desvio padrão da hemoglobina(g/dL) dos pacientes tratados com Boceprevir nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 do tratamento.

Semana do Tratamento	n	Hemoglobina(g/dL)
0	6	13,3 ($\pm 2,58$)
4	6	11,2 ($\pm 1,16$)
12	6	9,3 ($\pm 1,36$)
24	4	10,0 ($\pm 1,41$)
48	3	9,3 ($\pm 2,08$)

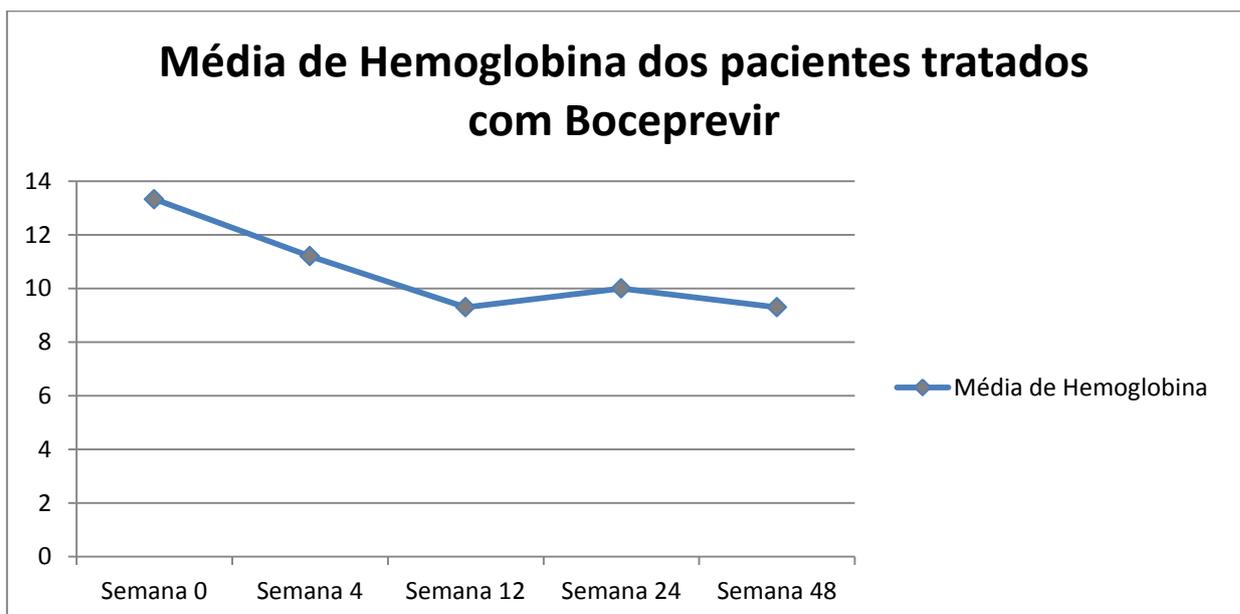


GRÁFICO 2. Média de hemoglobina (g/dL) dos pacientes tratados com Boceprevir nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 do tratamento.

A dose diária de Ribavirina por Peso utilizada no início do tratamento foi categorizada em maior que 15mg/kg e em menor que 15mg/kg/dia nos pacientes tratados com Telaprevir(Tabela 6) e Boceprevir. A dose diária de Ribavirina por Peso nos pacientes tratados com Boceprevir foi maior que 15mg/kg em 50% dos pacientes, este dado é referente a uma amostra de 2 pacientes.

TABELA 6. Dose inicial de Ribavirina por Peso de 19 pacientes tratados com Telaprevir.

Dose de Ribavirina	
(mg/kg/dia)	Frequência Relativa(%)
>15	47,4
≤15	52,6

Foram colhidos também dos prontuários dos pacientes os valores da Carga Viral, plaquetas, ALT, AST, FA, GGT, Albumina sérica, Uréia, Creatinina e a Glicemia em jejum, afim de avaliar o perfil laboratorial e suas variações ao longo do tratamento.

A tabela 7 evidencia as variações dos valores da Carga viral e das plaquetas, nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 do tratamento através dos cálculos de mediana dos pacientes tratados com Telaprevir.

TABELA 7. Mediana da Carga Viral e das Plaquetas nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 de tratamento dos pacientes tratados com Telaprevir.

Semana de Tratamento	Variáveis			
	n	Carga Viral(UI/mL)	n	Plaquetas(mm³)
0	39	1.100.000,00	34	149.500,00
4	34	0	37	96.000,00
12	23	0	29	100.000,00
24	17	0	17	101.000,00
48	10	0	8	89.500,00

A tabela 8, referente aos pacientes tratados com Boceprevir, evidencia as variações dos valores da Carga viral e das plaquetas, nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 do tratamento através dos cálculos de mediana.

TABELA 8. Mediana da Carga Viral e das Plaquetas nas semanas 0, 4, 12, 24 e 48 de tratamento dos pacientes tratados com Boceprevir.

Semana de Tratamento	Variáveis			
	n	Carga Viral(UI/mL)	n	Plaquetas(mm ³)
0	5	1.110.436,00	6	108.500
4	5	0	6	80.000
12	6	0	6	42.500
24	4	0	4	57.500
48	3	0	3	74.000

Outras variáveis laboratoriais foram avaliadas ao longo das semanas 0, 12, 24 e 48 de tratamento, afim analisar funções sistêmicas destes pacientes. Esta análise foi feita com os pacientes tratados com Telaprevir separadamente dos pacientes tratados com Boceprevir.

A Tabela 9 evidencia valores laboratoriais, através do cálculo da mediana, dos pacientes tratados com Telaprevir ao longo das semanas 0, 12, 24 e 48 de tratamento.

TABELA 9. Mediana de AST, ALT, FA, GGT, Albumina, Uréia, Creatinina e Glicemia nas semanas 0, , 12, 24 e 48 de tratamento dos pacientes tratados com Telaprevir.

Variáveis (mediana)	Semanas de tratamento (n casos)			
	0	12	24	48
AST(U/L)	78 (24)	60 (13)	45 (13)	42 (9)
ALT(U/L)	88 (24)	49,5 (14)	53 (13)	47 (9)
FA(U/L)	145 (19)	82 (13)	86 (12)	102,5 (8)
yGT(U/L)	85 (21)	77 (14)	67 (13)	67 (9)
Alb(g/dL)	4 (18)	3,5 (8)	4 (8)	3 (8)
Ur(mg/dL)	26 (18)	20 (11)	22 (13)	20,5 (8)
Cr(mg/dL)	0,85 (19)	1,1 (11)	0,87 (12)	0,85 (8)
Glicemia jejeum(mg/dL)	97 (17)	88 (13)	89,5 (10)	97 (4)

A Tabela 10 evidencia valores laboratoriais, através do cálculo da mediana, dos pacientes tratados com Boceprevir ao longo das semanas 0, 12, 24 e 48 de tratamento.

TABELA 10. Mediana de AST, ALT, FA, GGT, Albumina, Uréia, Creatinina e Glicemia nas semanas 0, , 12, 24 e 48 de tratamento dos pacientes tratados com Boceprevir.

Variáveis (mediana)	Semanas de tratamento (n casos)			
	0	12	24	48
AST(U/L)	109 (5)	46 (4)	51 (4)	40 (3)
ALT(U/L)	119 (5)	22 (4)	47 (4)	31 (3)
FA(U/L)	91,5 (4)	71 (3)	127,5 (2)	114 (3)
γGT(U/L)	131 (3)	55 (3)	301,5 (2)	300 (3)
Alb(g/dL)	3 (3)	3 (2)	3 (2)	3,5 (2)
Ur(mg/dL)	27 (4)	39 (2)	18 (1)	30 (3)
Cr(mg/dL)	0,85 (4)	0,95 (2)	0,775 (2)	0,9 (3)
Glicemia jejeum(mg/dL)	93 (1)	149,5 (2)	250 (1)	141,5 (2)

A resposta virológica rápida foi avaliada nos pacientes tratados com Telaprevir e observou-se que 82,4% dos pacientes estudados tiveram a Carga Viral menor que 1000UI/mL na semana 4 de tratamento (Tabela 11).

TABELA 11. Resposta Virológica Rápida(sem. 4), de 34 pacientes tratados com Telaprevir.

Carga Viral(UI/mL)	Frequência Relativa(%)
≥ 1.000	17,6
< 1.000	82,4

Nos pacientes tratados com Boceprevir, 66,7% dos pacientes estudado tiveram a Carga Viral menor que 100UI/mL na semana 12 de tratamento (Tabela 12).

TABELA 12. Resposta Virológica Rápida(sem. 12), de 6 pacientes tratados com Boceprevir.

Carga Viral(UI/mL)	Frequência Relativa(%)
≥ 100	33,3
< 100	66,7

A média da hemoglobina dos pacientes tratados com Telaprevir que tiveram uma Resposta Viroológica Rápida e que não tiveram foi calculada separadamente nas semanas 0, 4 e 12 de tratamento(Tabelas 13 e 14).

TABELA 13. Média e desvio padrão da hemoglobina (g/dL) dos pacientes tratados com Telaprevir que tiveram uma Resposta Viroológica Rápida.

Semana de tratamento	N	Hemoglobina (g/dL)
0	18	14,00 (\pm 1,14)
4	19	11,58 (\pm 1,50)
12	18	10,33 (\pm 1,87)

TABELA 14. Média e desvio padrão da hemoglobina (g/dL) dos pacientes tratados com Telaprevir que não tiveram uma Resposta Viroológica Rápida.

Semana de tratamento	N	Hemoglobina (g/dL)
0	12	14,08 (\pm 1,37)
4	13	11,92 (\pm 1,18)
12	9	11,11 (\pm 1,16)

A média da hemoglobina dos pacientes tratados com Boceprevir que tiveram uma Resposta Viroológica Rápida e dos que não tiveram foi calculada separadamente nas semanas 0, 4 e 12 de tratamento(Tabelas 15 e 16).

TABELA 15. Média e desvio padrão da hemoglobina (g/dL) dos pacientes tratados com Boceprevir que tiveram uma Resposta Viroológica Rápida.

Semana de tratamento	N	Hemoglobina (g/dL)
0	3	12,00 (\pm 3,00)
4	3	10,33 (\pm 0,57)
12	4	9,00 (\pm 1,41)

TABELA 16. Média e desvio padrão da hemoglobina (g/dL) dos pacientes tratados com Boceprevir que tiveram uma Resposta Viroológica Rápida.

Semana de tratamento	N	Hemoglobina (g/dL)
0	2	15,50 (\pm 0,70)
4	2	12,00 (\pm 1,41)
12	1	11

VI. DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado com 53 prontuários de pacientes em tratamento da Hepatite C com a terapia tripla. O sexo masculino teve um leve predomínio, sendo 59,6% do total dos pacientes, o grupo racial variou entre 70% pardos, 17,5% brancos e 12,5% negros, a cirrose se apresentou em 33,3% destes pacientes e 85,7% dos pacientes foram tratados com Telaprevir e 14,3% tratados com Boceprevir.

As limitações deste estudo incluem a precariedade dos prontuários do ambulatório estudado, tanto pela escassez de dados, quanto pela ilegibilidade das letras, fazendo com que muitos dados tenham sido perdidos e influenciando diretamente na validade dos resultados. Outro ponto a se destacar como limitação é o número reduzido da amostra, 53 pacientes.

Foi realizado o cálculo da média hemoglobina basal dos pacientes do sexo masculino e do sexo feminino e dos dos pacientes cirróticos e não cirróticos. Observou-se que, de uma maneira geral, os pacientes iniciaram o tratamento com níveis aceitáveis de hemoglobina.

A análise da anemia neste estudo foi realizada a partir do cálculo da média da hemoglobina ao longo das semanas, 0, 4, 12, 24 e 48 do tratamento. Os pacientes tratados com telaprevir foram avaliados separadamente dos pacientes tratados com boceprevir.

Os pacientes tratados com Telaprevir tiveram uma queda progressiva da média de hemoglobina ao longo das semanas, apesar de um aumento entre a semana 12 e 24, a queda prosseguiu até a semana 48. A anemia também foi evidenciada em outros estudos, como no estudo de Jacobson et al., 2011¹⁵, que a observaram em 37% dos pacientes que fizeram o tratamento com Telaprevir, no estudo de Sherman et al., 2011¹⁶, que a observaram em 39% dos pacientes em estudo, no estudo de Shiraishi et al., 2015¹³, que observaram em 29,9% do total de pacientes e no estudo de Gordon et al., 2015¹⁸, que observaram 65% de anemia. Esta queda da hemoglobina neste período de tratamento se deve ao efeito das duas drogas que são utilizadas nas primeiras 12

semanas de tratamento, Telaprevir e Ribavirina, evidenciando, como em outros estudos, a forte influência do inibidor de protease Telaprevir neste evento adverso.

Os pacientes tratados com Boceprevir tiveram uma característica muito semelhante aos pacientes tratados com telaprevir em relação a média da hemoglobina. Em um estudo com 20 pacientes realizado por Babić et al., 2015¹⁷, 5 pacientes apresentaram anemia. Gordon et al., 2015¹⁸ observaram 68% de anemia.

Este estudo mostrou também que 47,4% dos 19 pacientes estudados, iniciaram o tratamento com uma dose diária de Ribavirina superior a 15mg por quilo. A dose recomendada na bula do medicamento adverte que pacientes com 75 kg ou menos devem utilizar 500 a 1.000 mg ao dia, o que indica uma dose mínima de 6,66mg por quilo e uma dose máxima de 13,33 mg por quilo e pacientes com mais de 75 kg devem utilizar 1.250 mg ao dia o que indica uma dose máxima de aproximadamente 15,7 mg por quilo (caso o peso do paciente seja imediatamente superior a 75 kg)¹⁹. Importa observar que a maior queda da hemoglobina aconteceu entre o início do tratamento e a quarta semana, tanto nos pacientes tratados com Telaprevir, quanto nos pacientes tratados com Boceprevir, período em que se sugere a manutenção da dose de ribavirina pelo relatório do Ministério da Saúde, 2012⁵ até que se negativize o vírus. Sabe-se, a partir da análise realizada que 47,4% dos 19 pacientes estudados, iniciaram o tratamento com uma dose inicial diária de ribavirina superior a 15mg, desta forma pode estar existindo uma significativa ação da ribavirina na intensificação da anemia nestes pacientes, uma vez que a sua dose inicial está bastante elevada e como adverte a bula do medicamento, a anemia hemolítica é o principal efeito adverso desta droga. Quanto aos pacientes tratados com boceprevir, essa ação da ribavirina no declínio da hemoglobina é ainda mais provável uma vez que o boceprevir é introduzido após a quarta semana de tratamento.

Começar o tratamento com dose diária de ribavirina superior a 10,6 mg/kg, como é recomendado pelo relatório do Ministério da Saúde, 2012⁵, entretanto inferior a 15mg, pode ajudar no controle da anemia. A importância de doses significativas de ribavirina para uma maior resposta virológica sustentada não deve se sobrepôr ao cuidado de um efeito adverso, uma vez que este pode levar a interrupção do tratamento.

Não houve alterações na análise dos níveis de uréia e creatinina dos pacientes estudados. Entretanto Shiraishi et al., 2015¹³ mostraram, em um estudo com 2559 registro de pacientes tratados com Telaprevir, um aumento da creatinina em 13,4%, insuficiência renal em 4,3%, distúrbios renal em 3,5% e insuficiência renal aguda em 0,9%, sendo os quadros grandes de aumento de creatinina, 0,7%, de insuficiência renal de, 1,4%, de distúrbio renal de, 1%, e de insuficiência renal aguda de 0,3%. Se tratando de um estudo de uma amostra maior, podemos inferir que estes dados são mais confiáveis. Este aumento de creatinina está diretamente relacionado com o aumento de Ribavirina sérica, o que pode explicar a frequência de anemia alta nestes pacientes.

Na análise da Carga Viral, que foram avaliadas a partir do cálculo da mediana, podemos observar a negativação da carga viral desde a quarta semana de tratamento, tanto nos pacientes tratados com Telaprevir, quanto nos pacientes tratados com Boceprevir, o que indica que o tratamento em questão possui uma elevada resposta virológica rápida.

Em relação as plaquetas, observou-se que os pacientes tratados com boceprevir, já começavam o tratamento com plaquetas reduzidas, por este motivo, foi observada severas plaquetopenia nestes, principalmente nas semanas 12 e 24 de tratamento. Nos pacientes tratados com Telaprevir, não houve alterações significativas dos níveis da glicemia em jejum, entretanto, os pacientes tratados com boceprevir tiveram elevações nas semanas 12, 24 e 48 de tratamento. É importante ressaltar que os dados dos pacientes tratados com boceprevir para a variável glicemia em jejum, está altamente comprometido, devido a grande perda.

Não houve alterações significativas dos níveis da glicemia em jejum nos pacientes tratados com Telaprevir, entretanto, os pacientes tratados com boceprevir tiveram elevações nas semanas 12, 24 e 48 de tratamento. É importante ressaltar que os dados dos pacientes tratados com boceprevir para a variável glicemia em jejum também está altamente comprometido, devido a grande perda.

A Resposta Virológica Rápida foi de 82,4% nos pacientes tratados com Telaprevir, uma vez que esta quantidade de pacientes tinham a sua carga viral inferior a 1000UI/mL, na semana 4 de tratamento. Jacobson et al., 2011¹⁵, observaram uma

resposta virológica rápida em 68% e Sherman et al., 2011¹⁶, em setembro de 2011, observaram uma resposta virológica rápida de 72%.

A resposta virológica rápida dos pacientes tratados com boceprevir foi avaliada e notou-se que 66,7% dos pacientes, tinham uma carga viral inferior a 100UI/mL. Babić et al., 2015¹⁷ observaram que 15 dos 20 pacientes estudados, tinham uma carga viral inferior a 100IU/mL.

A partir do cálculo da média de hemoglobina dos pacientes que apresentaram uma Resposta Virológica Rápida separadamente dos que não apresentaram, observou-se uma maior queda da média de hemoglobina nos pacientes que tiveram uma Resposta Virológica Rápida em relação aos pacientes que não tiveram.

Houve uma redução dos níveis de ALT e AST ao longo das semanas, tanto nos pacientes tratados com telaprevir, quanto nos pacientes tratados com boceprevir, normalizando ou chegando bem próximo ao valor da normalidade demonstrando a diminuição da necrose hepatocelular quando o vírus é eliminado do organismo.

Os níveis de Fosfatase Alcalina normalizaram durante o tratamento, com uma elevação na semana 24 dos pacientes tratados com Boceprevir. A GGT, manteve-se dentro dos valores da normalidade nos pacientes tratados com Telaprevir e teve altas elevação nos pacientes tratados com Boceprevir, o que pode ser explicado por algum efeito hepatotóxico do Boceprevir. A escassez de dados compromete a validade desses dados.

Não houve alterações significativas dos níveis da glicemia em jejum nos pacientes tratados com Telaprevir, entretanto, os pacientes tratados com boceprevir tiveram elevações nas semanas 12, 24 e 48 de tratamento. É importante ressaltar, mais uma vez, que os dados dos pacientes tratados com boceprevir para a variável glicemia em jejum, está altamente comprometido, devido a grande perda.

VII. CONCLUSÕES

1. A maioria dos pacientes do nosso estudo, incluindo os cirróticos, iniciaram o tratamento com níveis aceitáveis de hemoglobina;
2. Quase metade dos pacientes que iniciaram o tratamento, começaram com uma dose maior de Ribavirina que a necessária, o que pode influenciar no aparecimento da anemia durante o tratamento;
3. Os níveis de hemoglobina foi mais baixa nos pacientes que tiveram uma RVR ao longo das primeiras 12 semanas, demonstrando..;
4. Os pacientes deste estudo não apresentaram alterações alterações na função renal que possa justificar anemia pelo aumento da Ribavirina sérica;
5. Os níveis séricos das enzimas hepáticas tiveram uma queda em conjunto com a negatificação do vírus, demonstrando a melhora do estado necro-inflamatório do fígado quando o vírus é eliminado;
6. A RVR foi maior em pacientes tratados com Telaprevir do que com Boceprevir;
e
7. A anemia foi um efeito adverso presente durante o tratamento e deve ser avaliada com bastante cautela, uma vez que a sua presença tanto tem relação com uma interrupção do tratamento, quanto com taxas de RVR satisfatórias.

VIII. SUMMARY

Frequency of Anemia in Hepatitis C pacientes treated with thiple therapy in a Hepatology reference clinic from Salvador(Bahia-Brazil). **Introduction** - Hepatitis C is one of the most causes of chronic liver disease worldwide. The triple therapy use – pegylated interferon, ribavirin and protease inhibitors – is the chronic Hepatitis C infection chosen therapy for genotype 1 pacients, and increases the virus elimination chance from the body. Adverse effects of dual therapy (pegylated interferon and ribavirin) enhanced with the protease inhibitors use. Anemia is one of these effects and it's a important factor to non-adherence to treatment. **Objective** – Assess the frequency of anemia in Hepatitis C patients who already triple therapy treated or those who were in treatment on data collection time at Professor Edgar Santos University Hospital. As secondary objective, assess sociodemographic and laboratory variables. **Methods** – This is a cross-sectional and descriptive study, which was conducted by medical records of genotype 1 Hepatitis C patients, who were treatment naive and relapsed or those who didn't respond to initial therapy. **Results** – The study was performed in 53 patients, which 59,6% male, 70% brown, 33,3% cirrhotic, 85,7% protease inhibitor protease (Telaprevir) treated and 14,3% Boceprevir treated. The mean of hemoglobin was assessed through the weeks of treatment. Telaprevir patients and Boceprevir patients had both a decline in the 12th week. **Discussion** – Most patients started the treatment with acceptable hemoglobin levels. The hemoglobin decline is consistent with the compared literature. Telaprevir patients had a greater rapid virologic response (RVR) than the Boceprevir patients. **Conclusion** – Anemia was a adverse effect present on the treatment and has to be carefully evaluated, since it's related with the treatment, with the interruption of the treatment and with satisfactory RVR levels.

Keywords: 1. Hepatitis C; 2. Anemia; 3. Protease Inhibitors; 4. Telaprevir; 5. Boceprevir.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strauss E. Hepatite C. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001 Jan;34(1):69-82.
2. Jay HH. Hepatite Viral Aguda. In: Goldman L, Cecil AD. *Tratado de Medicina Interna*. 23. ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER; 2009. p. 1270-1.
3. Martins T, Schiavon JLN, Schiavon LL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras* 2011 Jan;57(1):105-110.
4. Ferreira PRA(coordenador), Viganí AG, Nogueira CAV, Parise ER, Gonçalves-Junior FL, Coelho HS, et al. 100 perguntas chave em Hepatite C na era dos DAAs. 1. ed. São Paulo: P. PERMANYER, 2013.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Inibidor de Protease(Boceprevir e Telaprevir) para tratamento da Hepatite crônica C. Relatório de Recomendação da Comissão de incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília, 2012.
6. Velosa J. Boceprevir e Teleprevir: na Rota da Cura da Hepatite C. *J Port Gastrenterol* 2011 Jul;18(4):186-190.
7. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):974-84.
8. Poordad F, Vierling JM, Esteban R, Kwo PY, Long J, Chaudhri EU, et al. Hemoglobin Decline During Lead-In Phase as an Early Predictor of Anemia After the Addition of Boceprevir: A Retrospective Analysis of HCV SPRINT-1 [Poster 933, American Association for the Study of Liver Diseases; 2011, São Francisco, USA].
9. Romero-Gomez M, Berenguer M, Molina E, Calleja JL. Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: challenges, opportunities and recommendations. *J Hepatol*. 2013 Dec;59(6):1323-30.
10. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004 Mar;140(5):346-55.

11. Bodeau S, Nguyen-Khac E, Solas C, Bennis Y, Capron D, Duverlie G, et al. Patients treated with first-generation HCV protease inhibitors exhibit high ribavirin concentrations. *J Clin Pharmacol*. 2015 May;55(5):517-24.
12. Morais-de-Jesus M, Daltro-Oliveira R, Pettersen KM, Dantas-Duarte A, Amaral LD, Cavalcanti-Ribeiro P, et al. Hepatitis C virus infection as a traumatic experience. *PLoS One* [periódicos na Internet]. 2014 Oct [acesso em 15 de Fevereiro de 2015];9(10). Disponível em:
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110529>
13. Shiraishi M, Umebayashi I, Matsuda H, Sawamura K, Okada A, Karino M, et al. Postmarketing surveillance of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res* [periódicos na Internet]. 2015 Mar [acesso em 25 de março de 2015];10.1111/hepr.12502. Disponível em:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hepr.12502/full>
14. Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol*. 1996 Nov;25(5):591-8.
15. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun;364(25):2405-16.
16. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Sep;365(11):1014-24.
17. Babić JS, Bojović K, Fabri M, Kostić V, Jovanović M, Mijailović Z, et al. Boceprevir in genotype 1 chronic hepatitis C: first experiences in Serbia. *Srp Arh Celok Lek*. 2015 Jan;143(1-2):35-41.
18. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol*. 2015 Feb;62(2):286-93.
19. Ribavirin [Bula]. São Paulo: Blausiegel.

X. ANEXOS

ANEXO I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da prevalência de anemia em pacientes tratados da Hepatite C com terapia tripla num ambulatório referência em Hepatologia.

Pesquisador: Maria Isabel Schinoni

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 28243814.8.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 727.437

Data da Relatoria: 11/07/2014

Apresentação do Projeto:

A Hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. Trata-se de uma doença causada por um vírus RNA da família Flaviviridae (gênero Hepacivirus), que se replica em larga escala no fígado. A Hepatite C se apresenta de forma crônica na maioria dos casos, tendo a sua evolução de aguda crônica em 70 a 80% dos casos. Na forma crônica a evolução é lenta e o quadro clínico pode variar desde as formas assintomáticas com enzimas hepáticas normais até a hepatite crônica intensamente ativa, cirrose e hepatocarcinoma e com manifestações extra hepáticas.

A utilização da terapia tripla – interferon peguilado, ribavirina e inibidores de proteases – constitui hoje a terapia de escolha para o tratamento da Hepatite C crônica em pacientes portadores do genótipo 1, virgens de tratamento ou não respondedores ou que recidivaram após tratamento com a terapia dupla. A chance da eliminação do vírus do organismo com a terapia tripla, aumenta em relação a terapia dupla de 55 para 70-80%.

Os efeitos adversos da terapia dupla (peginterferon e ribavirina), se intensificaram com o uso dos novos inibidores de proteases e são uma importante causa da não adesão ao tratamento contra a Hepatite C. A anemia é, juntamente com o rash cutâneo, o efeito adverso mais frequentemente encontrado.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar		CEP: 40.110-060
Bairro: Canela		
UF: BA	Município: SALVADOR	
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140	E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 727.437

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar a prevalência da anemia em pacientes portadores da Hepatite C, tratados com a terapia tripla no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos. E como objetivos secundários estudar a associação de anemia com: função renal dos pacientes, dose de ribavirina, o uso de eritropoetina, bem como outras variáveis como sexo, idade, peso, IMC, profissão, procedência, via de contágio, estagio de fibrose(segundo a escala de METAVIR categorizada em fibrose leve F0, F1, F2 e avançada F3 F4), co-morbidades; ; HCV-RNA quantitativo (carga viral) antes do tratamento na semanas 0, 4, 12, 24 e 48. genótipo e subtipo do vírus; leucograma, plaquetas(antes do tratamento e nas semanas 0, 2, 4,12,24 e 48), uremia; AST, ALT, FAL, GGT, TP, Albumina, Proteínas totais, glicemia, TSH e T4 livre .

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência da anemia em pacientes portadores da Hepatite C, tratados com a terapia tripla no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos.

Secundários: estudar a associação de anemia com: função renal dos pacientes, dose de ribavirina, o uso de eritropoetina, bem como outras variáveis como sexo, idade, peso, IMC, profissão, procedência, via de contágio, estagio de fibrose(segundo a escala de METAVIR categorizada em fibrose leve F0, F1, F2 e avançada F3 F4), co-morbidades; ; HCV-RNA quantitativo (carga viral) antes do tratamento na semanas 0, 4, 12, 24 e 48. genótipo e subtipo do vírus; leucograma, plaquetas(antes do tratamento e nas semanas 0, 2, 4,12,24 e 48), uremia; AST, ALT, FAL, GGT, TP, Albumina, Proteínas totais, glicemia, TSH e T4 livre.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de estudo retrospectivo com coleta de dados em prontuários onde não oferece risco para paciente. A confidencialidade sobre a moléstia e seus dados pessoais foram esclarecidas nesta nova versão do protocolo de pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

vide conclusões.

Recomendações:

vide conclusões.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 727.437

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O novo termo de compromisso para utilização de dados em prontuários dos paciente e bases de dados em projetos de pesquisa deve ser anexado na plataforma. Esta aprovado devendo o termo ser anexado á plataforma sob pena de suspensão da aprovação em 30 dias da não apresentação do documento na plataforma Brasil.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 727.437

Situação: Projeto Aprovado.

SALVADOR, 24 de Julho de 2014

Assinado por:
REGINA SANTOS
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

ANEXO II: Ficha de registro de dados

QUESTIONÁRIO PILOTO – DADOS PACIENTES HEPATITES - HMV

PARTE 1 - IDENTIFICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO		
1. N.º do questionário: [_____]	2. Responsável pela coleta de dados:	
3. Data [___/___/___]	Nome: _____ Tel.: (____) _____ - _____	
4. Nome do Paciente:		5. CPF:
6. Endereço:		
7. Cidade:	8. Naturalidade:	9. Tel.: (____) _____ - _____
PARTE 2 - DADOS DO PACIENTE		
10. Sexo: 01 [] Masculino 02 [] Feminino		11. Idade [_____] Data de Nasc: ___/___/_____
12. Raça é: 01 [] Branca 02 [] Negra 03 [] Parda 04 [] Outros _____		13. Escolaridade 1 [] Analfabetos/Sem Escolaridade 2 [] 1º Grau Incompleto 3 [] 1º Grau Completo 4 [] 2º Grau Completo 5 [] 3º Grau Completo
14. Estado civil: 01 [] solteiro 02 [] casado(a) 03 [] divorciado(a) 04 [] viúvo		
15. Posição na família 1 [] Chefe 2 [] Cônjuge (esposa ou marido) 3 [] Filho (a) 4 [] Outros parentes 5 [] Agregados, pensionistas, outros		16. Situação ocupacional 1 [] Ocupado Formal – (siga a 14) 2 [] Ocupado Informal – (siga a 14) 3 [] Desempregado 4 [] Dona de Casa 5 [] Aposentado - (siga a 14) 6 [] Estudante 7 [] Menor de 7 anos
17. Se Ocupado. Profissão: _____		18. Número de pessoas no domicílio [_____] _____
19. Renda Mensal Bruta do Paciente: R\$ _____,00		20. Renda Familiar Mensal Bruta: R\$ _____,00
21. Unidade de acompanhamento: _____		22. Registro: _____
PARTE 3 – DADOS DO PRONTUÁRIO		

I. DADOS CLÍNICOS

23. Data do INÍCIO do tratamento: [___/___/___]

24. Data do FIM do tratamento: [___/___/___]

25. Acompanhamento do Tratamento / Nº e visitas registradas em prontuário: _____

26. Preciou ficar internado (a) por causa da doença no último ano?
01 [] Sim
02 [] Não

27. Se sim. Número de dias internado [_____]

28. Ano do diagnóstico da infecção pelo Vírus C: _____

29. Comorbidades:
01 [] Sim
02 [] Não

30. Tipo de comorbidade

01 [] HAS	07 [] Distúrbios psiquiátricos
02 [] Diabetes	08 [] Coinfecção
03 [] Cardiopatias	09 [] HBV ()
04 [] IRC	10 [] HIV ()
05 [] Pneumopatias	11 [] HTLV ()
06 [] Hemoglobinopatias	12 [] Depressão: _____
07 [] Anemia	

31. Toma algum remédio regularmente?
1 [] Sim Identificar: _____
2 [] Não.

QUESTIONÁRIO PILOTO – DADOS PACIENTES HEPATITES - HMV

32. Identificação de fatores de risco:

Sim	Não	Fatores de risco
01 []	02 []	a) Transusão sanguínea antes de 1993?
01 []	02 []	b) Tatuagem ou piercing?
01 []	02 []	c) Relação sem uso de preservativo?
01 []	02 []	d) Já foi submetido a grande cirurgia?
01 []	02 []	e) Uso de drogas ilícitas injetáveis?
01 []	02 []	f) Extrações dentárias?
01 []	02 []	g) Uso de complexos vitamínicos por via parenteral?
01 []	02 []	h) Uso freqüente de objetos não pessoais perfuro cortantes? (Ex: alicate, barbeador)

33. Número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses 01 [] menos de 5 02 [] de 5 a 10 03 [] mais de 10	34. Fuma? 01 [] Não 02 [] Ex fumante 03 [] <10cigarros/d 04 [] >10cigarros/d
35. Ingere bebida alcoólica? 01 [] Não 02 [] Sim, freqüentemente quantificar 03 [] Sim, ocasionalmente	36. Pratica exercício físico? 01 [] Não 02 [] 1x/semana 03 [] 2 a 3x/semana 04 [] Diário
37. Exame Físico 01 Peso [] 02 Altura [] 03 IMC [] 04 Circunferência abdominal []	38. Sinais periféricos de hepatopatia? 01 [] Sim 02 [] Não

2. DADOS LABORATORIAIS

39. Tipo do vírus

- 01 [] Hepatite B
 02 [] Hepatite C
 03 [] Hepatite []

40. Genótipo do vírus C _____

41. Carga Viral_Antes do tratamento: []

42. Carga Viral 6 meses após de finalizado o tratamento: []

43. Biópsia hepática: (Data ____/____/____)

Re resultado:

METAVIR ATIVIDADE INFLAMATORIA	A0	A1	A2	A3	
FIBROSE	F0	F1	F2	F3	

44. USG de abdome: _____ (Data ____/____/____)

01 Esteatose

[] Sim

[] Não

02 Grau de esteatose:

01 [] Sim

02 [] Não

Re resultado _____

45. Hepatopatia Crônica

[] Sim

[] Não

46. Sinais de Hipertensão Portal

01 [] Sim

02 [] Não

47. Manifestações extrahepáticas

[] Crioglobulinemia _____

[] Mialgia _____

[] Tireoidites _____

[] Artralgias _____

48- Tratamento : naïve

49 Tratamento prévio : Recidivante

Respondedor nulo

Respondedor Parcial

QUESTIONÁRIO PILOTO – DADOS PACIENTES HEPATITES - HMV

SEMANA 00

48. DATA Semana 0 (Início do tratamento): [____/____/____]

49. Peso Semana 0: [_____]

50. Carga Viral na semana 0: [_____]

51. Medicamento Semana 0: (Antes do tratamento)

Medicamento	Dose	Medicamento	Dose
01 Telaprevir		05 Granulokine 300 amp	
01 Boceprevir			
02 INF Peguilado alfa 2a Pegassys		06 Eritropoietina	
03 INF Peguilado alfa 2b Peg Intron			
04 Ribavirina			

52. Resultado de exames laboratoriais Semana 0:

Exame	Resultado	Exame	Resultado
1 - Hb		11 - PT	
/Ht		12 - Alb	
2 - Leuco		13 - Glob	
Neutrófilos		14 - Bilirru total	
Linfócitos		15 - BD	
Monócitos		16 - TP	
3 - Plaquetas		17 - TSH	
4 - AST		18 - T3	
5 - ALT		19 - T4I	
6 - FA		20 Hb glicada	
7 - GGT		21 Copro parastilógico	
8 - Uréia		22 Ferremia	
9 - Creatinina		23 Sat. de transferrina	
10 - Glicemia		24 Ferritina	

OBS médicas:

QUESTIONÁRIO PILOTO – DADOS PACIENTES HEPATITES - HMV

4. DADOS DAS APACS

81. APAC 1: _____ 01 Data da Apac: ____/____/____ 02 Nº da APAC _____ 03 Unidade prestadora: _____ 04 Unidade prestadora do serviço: _____	82. Autorização APAC 2 01 Período de Validade: ____/____/____ a ____/____/____		
	Procedimento / Medicamento Autorizado	Código	Qtd
83. APAC 2: _____ 01 Data da Apac: ____/____/____ 02 Nº da APAC _____ 03 Unidade prestadora: _____ 04 Unidade prestadora do serviço: _____	84. Autorização APAC 2 01 Período de Validade: ____/____/____ a ____/____/____		
	Procedimento / Medicamento Autorizado	Código	Qtd
85. APAC 3: _____ 01 Data da Apac: ____/____/____ 02 Nº da APAC _____ 03 Unidade prestadora: _____ 04 Unidade prestadora do serviço: _____	86. Autorização APAC 2 01 Período de Validade: ____/____/____ a ____/____/____		
	Procedimento / Medicamento Autorizado	Código	Qtd
87. APAC 4: _____ 01 Data da Apac: ____/____/____ 02 Nº da APAC _____ 03 Unidade prestadora: _____ 04 Unidade prestadora do serviço: _____	88. Autorização APAC 2 01 Período de Validade: ____/____/____ a ____/____/____		
	Procedimento / Medicamento Autorizado	Código	Qtd
89. APAC 5: _____ 01 Data da Apac: ____/____/____ 02 Nº da APAC _____ 03 Unidade prestadora: _____ 04 Unidade prestadora do serviço: _____	90. Autorização APAC 2 01 Período de Validade: ____/____/____ a ____/____/____		
	Procedimento / Medicamento Autorizado	Código	Qtd

OBS: