



ARTIGO ORIGINAL

**ANÁLISE DO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM HEPATITE B CRÔNICA
NO MUNICÍPIO DE CHAPECÓ - SC****ANALYSIS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B
IN THE CITY OF CHAPECÓ – SC**

Mariana Lora Henn¹
Rafaela Zarpelon Kunz²
Arlete Ferrari Rech Medeiros³

RESUMO

A hepatite B crônica é uma doença causada pelo vírus da hepatite B (VHB), sendo seu diagnóstico confirmado pela persistência por mais de seis meses do antígeno de superfície HBsAg no plasma. Visto que é uma doença sem cura e que pode dar origem a uma série de complicações, o tratamento deve ser instituído de forma precoce e sempre acompanhado. O presente estudo fez uma análise do tratamento de pacientes com hepatite B crônica no município de Chapecó – SC. Participaram do estudo 65 pacientes com hepatite B crônica que iniciaram o tratamento entre os anos de 2010 a 2012 no Setor de Hepatites da Secretaria Municipal de Saúde de Chapecó – SC. Em relação ao tratamento, logo antes de iniciá-lo, 50,8% dos pacientes apresentavam VHB-DNA entre 2.000 e 100.000 UI/ml. Com a introdução da medicação, após um ano, 76,9% passaram a apresentar índices indetectáveis de VHB-DNA e após dois, esse índice elevou-se para 90,8%. O marcador sorológico HBsAg apresentou soroconversão em 3,1% da amostra após dois anos de tratamento; por outro lado, houve soroconversão do HBeAg em 95,4% dos pacientes após um ano, sendo que essa condição se manteve no ano seguinte. O tratamento para hepatite B crônica se mostrou efetivo em diminuir os níveis virais, o que é um fator imprescindível para um melhor prognóstico na evolução da doença e na qualidade de vida do paciente.

Descritores: Hepatite B crônica. Carga viral. Testes sorológicos.

ABSTRACT

Chronic hepatitis B is a disease caused by the hepatitis B virus (HBV), and its diagnosis is confirmed by persisting for more than six months of the HBsAg surface antigen in plasma. Since this is an incurable disease and may give rise to a number of complications, the treatment should be set early and always accompanied. The present study made an analysis of the clinical profile and treatment of patients with chronic hepatitis B in Chapecó – SC. Participated in the study sixty-five patients with chronic hepatitis B who started treatment between the years 2010 to 2012 at the *Setor de Hepatites da Secretaria Municipal de Saúde de Chapecó – SC*. In relation to treatment, just before starting it, 50.8%

¹Médica residente em Oftalmologia – Universidade Comunitária da Região de Chapecó. E-mail: marianahenn@unochapeco.edu.br.

²Médica residente Medicina Interna – Universidade Comunitária da Região de Chapecó. E-mail: rafaelakunz@unochapeco.edu.br.

³Mestre na área de medicina interna – Infectologista - Universidade Comunitária da Região de Chapecó. E-mail: afrmedeiros@unochapeco.edu.br.



of patients had HBV-DNA from 2,000 to 100,000 UI / ml. With the introduction of medication after one year, 76.9% showed undetectable levels of HBV-DNA and after two this index increased to 90.8%. The serologic marker HBsAg presented seroconversion in 3.1% of the sample after two years of treatment; on the other hand, there was HBeAg seroconversion in 95.4% of patients after a year, and this condition was maintained in one year later. The treatment for chronic hepatitis B was effective in reducing viral levels, which is an essential factor for a better prognosis in the evolution of the disease and the quality of life of patients.

Keywords: Chronic hepatitis B. Viral load. Serological tests.

INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica é uma doença causada pelo vírus da hepatite B (VHB), sendo seu diagnóstico confirmado pela persistência por mais de seis meses do antígeno de superfície HBsAg no plasma⁽¹⁾. Outros marcadores importantes para a infecção crônica são: HbeAg, o qual indica replicação e infectividade viral⁽²⁾; as transaminases AST/ALT, que se correlacionam com degeneração e/ou necrose celular do parênquima hepático⁽³⁾, e o VHB-DNA, que quantifica a carga viral⁽⁴⁾. A soroconversão para anti-HBs e anti-HBe são indicadores de melhor prognóstico⁽³⁾.

Visto que é uma doença sem cura e que pode dar origem a complicações tanto em sua fase aguda quanto crônica e considerando sua grande prevalência e incidência, ela representa um grande problema de saúde pública a nível mundial⁽⁵⁾.

Segundo dados do Ministério da Saúde⁽⁶⁾, entre os anos de 1999 a 2011 foram notificados 120.343 casos de hepatite B no Brasil. A região Sul registrou os maiores índices desde 2002. Entre os anos de 2007 a 2013 foram notificados no município de Chapecó - SC 904 casos de hepatite B, considerada a cidade de Santa Catarina com o maior número de indivíduos portadores da doença.

Atualmente existe uma série de drogas - tais como adefovir, tenofovir, entecavir, lamivudina e interferon alfa - que são distribuídas pela rede pública de saúde, cuja eficácia pode ser medida pela diminuição da carga viral do paciente através de exames sorológicos⁽³⁾.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica B (2002)⁽²⁾ o tratamento de sua forma crônica com o fármaco ideal, adequado às particularidades de cada indivíduo, diminui custos para o sistema público de saúde por reduzir tentativas com outros medicamentos menos eficazes e de ação mais lenta; melhora a qualidade de vida do paciente por diminuir a carga viral; reflete num melhor prognóstico para a doença; minimiza a intensidade dos sintomas e previne o desenvolvimento de complicações hepáticas como a cirrose e o hepatocarcinoma.

O presente estudo tem por objetivo demonstrar a eficácia do tratamento em melhorar o prognóstico do paciente, avaliado a partir dos índices de viremia, da soroconversão dos marcadores



sorológicos HBeAg e HBsAg e da melhora da função hepática através das variações das transaminases AST e ALT ao longo de dois anos.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, descritivo do tipo transversal. Para o estudo foram considerados 65 pacientes crônicos de hepatite B que iniciaram o tratamento entre os anos de 2010 a 2012 no Setor de Hepatites da Secretaria Municipal de Saúde de Chapecó – SC.

Foram incluídos apenas pacientes mono infectados para a hepatite B crônica, sororreagentes (HBsAg reagente) para a hepatite B há mais de 6 meses e que residiam no município de Chapecó – SC.

Foram excluídos os pacientes que iniciaram o tratamento para hepatite B crônica em outros anos que não 2010, 2011 e 2012; os portadores de outras coinfeções (hepatite C, HIV); os pacientes crônicos que ainda não haviam iniciado o tratamento por não se enquadrar nos critérios de inclusão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite B; os portadores de hepatite B crônica que estavam sendo acompanhados por outros profissionais ou instituições, que não pelo Setor de Hepatites da Secretaria Municipal de Saúde de Chapecó.

Os dados foram coletados a partir de prontuários e dados eletrônicos no Setor de Hepatites da Secretaria Municipal de Saúde de Chapecó por meio do protocolo previamente estabelecido pelos pesquisadores.

Para a análise do tratamento foram verificados os marcadores sorológicos HBsAg, HBeAg, anti-HBs e anti-HBe; os valores das enzimas AST e ALT e os níveis de VHB-DNA no plasma.

Os valores de VHB-DNA foram avaliados em três momentos: antes do início do tratamento, após um ano e após dois anos em uso de algum dos seguintes medicamentos oferecidos pelo Sistema Único de Saúde: tenofovir, entecavir e lamivudina. Os valores de VHB-DNA foram divididos em: indetectável, até 2.000 UI/ml, entre 2.001 UI/ml e 100.000 UI/ml, maior que 100.000 UI/ml, maior que 1.000.000 UI/ml e maior que 1.000.000.000 UI/ml. Além disso, procurou-se verificar qual desses medicamentos foi mais eficaz em diminuir a carga viral ao final desse período.

Os valores de AST e ALT foram verificados em dois tempos diferentes e os marcadores sorológicos HBsAg e HBeAg foram avaliados quanto à sua permanência ou soroconversão após um e dois anos de tratamento.

O banco de dados foi construído no programa Excel[®] e posteriormente importado para o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 19.0[®] para análise e interpretação das variáveis. Os resultados da pesquisa foram considerados estatisticamente significantes quando o



nível de significância foi menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$). Para análise das variáveis foram utilizados os testes *chiquadrado* (X^2), *Friedman test*, *Mann-Whitney test*.

Os termos “declaração de ciência e concordância das instituições envolvidas”, “compromisso para uso de dados em arquivo” e “termo de confidencialidade” foram obtidos junto à Secretaria Municipal de Saúde de Chapecó - SC. Após, foi enviado para o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unochapecó para análise e autorização, sob o protocolo 170/14.

RESULTADOS

Sessenta e cinco pacientes em tratamento de hepatite B crônica entre os anos 2010, 2011 e 2012 no Setor de Hepatites da Secretaria Municipal de Saúde de Chapecó foram incluídos no estudo. Foi constatado que 9,2% ($n=6$) dos pacientes iniciaram o tratamento no ano de 2010, 36,9% ($n=24$) em 2011 e 53,8% ($n=35$) em 2012.

Quanto à terapia medicamentosa, 52,3% ($n=34$) das pessoas faziam uso do fármaco entecavir como tratamento da hepatite B crônica, representando a maior parte da amostra, seguidos por 46,2% ($n=30$) usuários de tenofovir e apenas 1,5% ($n=1$) usuário de lamivudina.

Em relação ao tempo decorrido entre a primeira consulta no Setor de Hepatites e a introdução da terapia medicamentosa, 41,5% ($n=27$) dos pacientes levaram até 3 anos entre esses dois eventos; 12,3% ($n=8$) levaram entre 4 e 7 anos e 46,2% ($n=30$) levaram mais de 8 anos. A maioria dos pacientes (63,3%) que levou mais de 8 anos entre esses dois eventos fazia uso do fármaco entecavir ($p < 0,015$).

Os valores quantitativos e os marcadores sorológicos foram avaliados em três períodos de tempo para análise da evolução da doença e do tratamento.

No início do tratamento todos os pacientes apresentavam o marcador sorológico HBsAg e essa condição se manteve em toda a amostra após um ano de tratamento. Após dois anos, apenas 3,1% ($n=2$) dos pacientes negativaram este marcador.

O marcador de replicação viral HBeAg foi avaliado em dois momentos: após um ano em uso da medicação, 95,4% ($n=62$) dos pacientes perderam esse marcador sorológico, convertendo-o para anti-HBe; após dois anos, esses três pacientes que não tinham obtido a soroconversão continuaram apresentando HBeAg reagente.

Logo antes de iniciar o tratamento a maioria dos pacientes apresentavam VHB-DNA entre 2.000 e 100.000 UI/ml. Com a introdução da medicação, após um e dois anos de tratamento, a maior parte da amostra passou a apresentar níveis indetectáveis de VHB-DNA. Dessa maneira, pode-se avaliar a eficácia da medicação em diminuir os níveis virais. Os valores de VHB-DNA ao longo dos



dois anos estão expressos na Figura 1 e tiveram uma significância de $p < 0,001$, avaliados pelo *Friedman test*.

Procurou-se verificar qual dos medicamentos foi mais eficiente em diminuir o VHB-DNA ao longo desse tempo, sendo que o entecavir foi o fármaco considerado estatisticamente mais eficaz em melhorar os índices virais. Essa correlação, após dois anos de tratamento, apresentou uma significância de $p < 0,017$, analisada pelo *Mann-Whitney Test*.

As transaminases AST e ALT foram avaliadas em dois momentos: após um e dois anos do início do tratamento ($n=54$) e estão expostas na Tabela 1.

DISCUSSÃO

Um estudo analisou o custo-utilidade comparativo do tenofovir e do entecavir como tratamento oral inicial em adultos com hepatite B crônica, ambos considerados a terapia de primeira linha para o tratamento da doença. Entre estes fármacos, o uso inicial de tenofovir foi considerado estratégia dominante, com efetividade comprovadamente superior quando comparado ao entecavir⁽⁷⁾. Um estudo realizado em Portugal encontrou resultados semelhantes, sendo o tenofovir considerado a terapêutica de primeira linha para a hepatite B crônica em virtude de seu custo-benefício e do alto custo do entecavir⁽⁸⁾. Um trabalho avaliando o tratamento de pacientes portadores de hepatite B crônica no estado do Rio Grande do Sul, seguindo critérios de exclusão e inclusão similares a este estudo, encontrou que 52,5% dos pacientes faziam uso do tenofovir, 25,8% do entecavir e 9,5% da lamivudina⁽⁹⁾. No presente trabalho, de modo contrário, foi observado que a maioria (52,3%) dos pacientes da amostra fazia uso do fármaco entecavir (estratégia dominante), seguido por 46,1% dos usuários em uso de tenofovir e apenas um (1,5%) paciente em uso de lamivudina.

Foi encontrada a soroconversão do HBeAg para anti-HBe em 95,4% da amostra deste estudo, valores superiores aos encontrados em outro trabalho que comparou medicamentos semelhantes, onde apenas 44,3% da amostra apresentou soroconversão⁽¹⁰⁾.

No estudo realizado no Rio Grande do Sul, ao final do primeiro ano de tratamento, 8,6% dos pacientes permaneceram com o HBeAg positivo e não houve casos de soroconversão de HBsAg para anti-HBs⁽⁹⁾. No presente estudo, de forma semelhante, 4,6% dos indivíduos permaneceram com o HBeAg positivo e não houve soroconversão do marcador HBsAg, após um ano de uso da medicação.

No presente estudo, após um ano, 73,5% dos usuários de entecavir e 80% dos usuários de tenofovir obtiveram negatificação da carga viral. O estudo anterior encontrou valores um pouco superiores aos do presente estudo, sendo que, após um ano em uso de medicamento, 98,2% da amostra que utilizava entecavir e 98,2% que utilizava tenofovir obtiveram negatificação da carga viral⁽⁹⁾.



Os valores de AST e ALT não apresentaram significância quando analisados em relação ao tratamento, ao longo do tempo, sendo que o valor máximo de AST alcançado foi de 87 U/L e de ALT foi de 142 U/L. Os níveis de ALT podem ser utilizados para prever a presença de replicação viral e dano hepático em evolução. Algumas pesquisas demonstraram fraca correlação entre as transaminases e a carga viral, sendo o VHB-DNA estritamente necessário para estabelecer a existência da multiplicação viral^(11,12).

O tratamento para hepatite B crônica se mostrou efetivo em diminuir os níveis virais, o que é um fator imprescindível para um melhor prognóstico na evolução da doença e na qualidade de vida do paciente, visto que ao final de dois anos de tratamento, 90,8% dos pacientes apresentaram valores indetectáveis de VHB-DNA. O fármaco entecavir foi o medicamento mais efetivo na diminuição da carga viral.

Frente aos resultados encontrados sugere-se a implantação de estratégias que visem à redução dos casos de infecção, o que inclui: aumento da cobertura vacinal, campanhas de conscientização acerca dos fatores de risco, estratégias para redução de danos por meio da disseminação de informações para os profissionais de saúde e manejo precoce dos pacientes portadores do VHB crônicos.

REFERÊNCIAS

1. Bensabath G, Cartágenes PRRB, Dias SLB, Crescente JAB, Miranda ECB. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Hepatites por vírus. Belém: Cejup: UEPA, 1997. p. 313-354.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Hepatite Viral Crônica B. Brasília (DF): MS; 2002.
3. Marinho LAC, Milan EP. Hepatites Virais A, B, C, D, E, & Não A-E. In: Tavares, W. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 488-501.
4. Lyra Luiz Guilherme Costa, Lyra André Castro,. Hepatite pelo vírus B em pacientes com HBeAg-positivo In: Mattos A, Correa E. Tratado de Hepatologia. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2010; p. 181-188.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília (DF): MS; 2005.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Brasília (DF): MS; 2012.



7. Vanness David, Joseph Ian, Marinho Rui, Areias Jorge, Carvalho Armando, Macedo Guilherme et al . Custo-utilidade do tenofovir comparado com entecavir no tratamento em primeira linha da hepatite B crônica. J Port Gastrenterol. [Internet]. 2012 Jul [citado 2017 Jul 01] ; 19(4): 170-182.
8. Nunes Pedro Pimentel. Tenofovir como 1^a opção terapêutica na hepatite B. J Port Gastrenterol. [Internet]. 2012 Jul [citado 2017 Jul 01] ; 19(4): 165-166. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782012000400001&lng=pt.
9. Pereira, CV. Avaliação dos resultados do tratamento de pacientes portadores de hepatite B crônica no Estado do Rio Grande do Sul. Dissertação [Mestrado em Hepatologia] – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; 2015.
10. Oliveira Gustavo Laine Araujo de, Almeida Alessandra Maciel, Silva Anderson Lourenco da, Brandao Cristina Mariano Ruas, Andrade Eli Iola Gurgel, Cherchiglia Mariangela Leal et al . Antivirais incorporados no Brasil para hepatite B crônica: análise de custo-efetividade. Rev. Saúde Pública [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 June 30] ; 47(4): 769-780. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102013000400769&lng=en.
11. Croagh CM, Bell SJ, Locarnini S, Desmond PV. Assessment of chronic hepatitis B: the importance of hepatitis B virus DNA testing. Intern Med J.2012;42(2):170-5.
12. Shao J, Wei L, Wang H, Sun Y, Zhang LF, Li J, et al. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. World J Gastroenterol. 2007;13(14):2104-7.

TABELAS

Tabela 1 - Variação das aminotransferases em pacientes portadores de hepatite B crônica em Chapecó entre os anos de 2010 a 2012 (n=54)

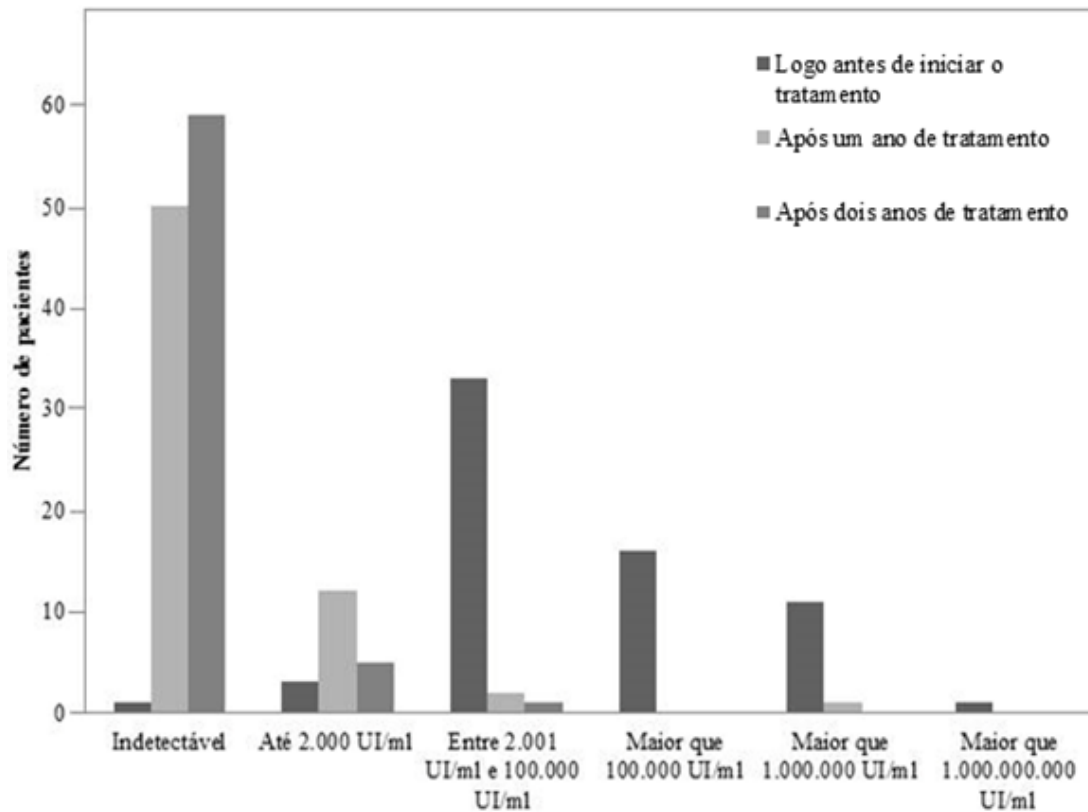
Aminotransferases	Após 1 ano			Após 2 anos		
	Mínimo	Máximo	Média	Mínimo	Máximo	Média
AST	18	87	32,01	10	80	32,33
ALT	12	142	39,38	12	113	40,72

Fonte: Dados da pesquisa (2012).



FIGURAS

Figura 1 - Valores de VHB-DNA ao longo de dois anos de tratamento em pacientes com hepatite B crônica em Chapecó entre os anos de 2010 a 2012 (n=65).



Fonte: Dados da pesquisa (2012).