

# XXXI CONGRESSO MÉDICO ACADÊMICO DA UNICAMP

## AVALIAÇÃO DA REATIVAÇÃO DE HEPATITES B E C EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA TRATADOS COM INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE

**Nathalia Sena de Oliveira Silva**

Acadêmica do 4º ano de Medicina-UNICAMP

**Dra. Kátia Borgia Barbosa Pagnano**

Orientadora - Hemocentro-UNICAMP



# Declaração de Conflito de Interesse

- Os autores declaram que não há conflito de interesses.

# INTRODUÇÃO

- Leucemia Mieloide Crônica (LMC): neoplasia mieloproliferativa → t(9;22) – cromossomo Philadelphia (Ph) → proteína BCR-ABL<sup>1</sup>.
- Tratamento de primeira linha: inibidores da tirosinoquinase (ITQ)<sup>2</sup>.
- Supressão do sistema imunológico → reativação infecciosa<sup>3</sup>.
- Há risco de reativação das hepatites B (VHB) e C (VHC) durante o tratamento da LMC com ITQ<sup>3</sup>.

1. Bortolheiro TC et al. Rev. bras. hematol. hemoter.;30(Supl. 1):3-7. 2008.

2. Sacha T. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1):e2014007.

3. Lai GM et al. World J Gastroenterol 2013; 19(8): 1318-1321.

# JUSTIFICATIVA

- Reativação pode representar risco de vida aos pacientes<sup>4</sup>.
- Aumento da prevalência de LMC na população<sup>5</sup>.
- Dados sobre a prevalência e reativação de hepatites virais na população brasileira de LMC são escassos.

4. Ikeda K *et al.* *Leuk Lymphoma*. 2006;47(1):155-157.

5. Delorda M *et al.* *Leukemia Research*. 2018; vol. 69.

# OBJETIVOS

- Avaliar a prevalência de VHB e VHC ao diagnóstico da LMC.
- Avaliar a taxa de reativação de hepatite nesta população tratada com ITQ.

# PACIENTES E MÉTODOS

- Estudo observacional, retrospectivo e prospectivo de centro único.
- Projeto aprovado pelo CEP. Pacientes assinaram TCLE.
- Critérios de inclusão: pacientes com LMC em acompanhamento médico no Hemocentro-Unicamp desde 2000, maiores de idade ao assinar o TCLE, em tratamento atual ou prévio com ITQ.
- Dados clínicos e laboratoriais ao diagnóstico e acompanhamento foram coletados dos prontuários médicos e armazenados e gerenciados pelo REDCap/Hemocentro-Unicamp.
- Coleta retrospectiva de dados sobre o status sorológico do VHB e VHC (método ELISA) ao diagnóstico da LMC. Nova amostra foi coletada dos pacientes tratados com ITQ por mais de 5 anos ou à entrada no estudo, daqueles que não foram testados ao diagnóstico.
- Toxicidade hepática foi classificada de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos versão 5.0 (CTCAE).

# PACIENTES E MÉTODOS

- Critérios para reativação de hepatite viral<sup>3</sup>:
  - ALT > 3x limite superior VR ou aumento absoluto de 100UI/L + aumento de DNA-VHB em 10x
  - HBsAg positivo
- Critérios para grupo de risco de reativação viral<sup>3</sup>:
  - HBsAg e anti-HBs negativos e anti-HBc positivo

# RESULTADOS

- Entre 2019 e 2022, analisamos dados de 253 pacientes acompanhados no Hemocentro-Unicamp. Houve 59 óbitos.

## Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com LMC (n=253)

Características	n (%)
Idade ao diagnóstico da LMC, em anos, mediana (série)	48 (04-86)
Gênero Masculino	150 (59.3)
Fase LMC	
Crônica	222 (87.7)
Acelerada	19 (7.5)
Crise blástica	10 (3.9)
Transfusão sanguínea previa	8 (3.2)
Tratamento de primeira linha	
Imatinibe	238 (94.1)
Nilotinibe	8 (3.2)
Bosutinibe	6 (2.4)
Dasatinibe	1 (0.4)
Troca para um segundo ITQ	89 (35.2)
Tratamento atual	
Imatinib	126 (49.8)
Dasatinibe	37 (14.6)
Nilotinibe	19 (7.5)
Bosutinibe	5 (2.0)
Ponatinibe	1 (0.4)
Ocorrência de hepatotoxicidade	73 (28.8)

# RESULTADOS

- Houve 73 (28,8%) casos de toxicidade hepática durante o tratamento com ITQ.

Toxicidade hepática durante o tratamento com ITQ (n=73; 28.8%)

<b><i>Droga</i></b>	<b><i>n (%)</i></b>	<b><i>Graus 1-2 n (%)</i></b>	<b><i>Graus 3-4 n (%)</i></b>
<b><i>Imatinibe</i></b>	46 (63)	38 (52)	8 (10)
<b><i>Nilotinibe</i></b>	11 (15.1)	9 (12.3)	2 (2.8)
<b><i>Dasatinibe</i></b>	11 (15.1)	10 (13.7)	1 (1.4)
<b><i>Bosutinibe</i></b>	5 (6.8)	3 (4.1)	2 (2.8)
<b><i>Reativação de hepatite B</i></b>	1 (1.4)	-	1 (1.4)

# RESULTADOS

- Status do VHB ao diagnóstico – 189 (74,7%) pacientes.
- Status do VHC ao diagnóstico – 176 (69,6%) pacientes → nenhum caso positivo.
- Identificamos **2 casos de hepatite B crônica ativa** ao diagnóstico da LMC.
- Ambos tratados com antivirais. Apenas um paciente apresentou sororeversão e o outro segue em tratamento para LMC e VHB.

## Status sorológico da hepatite B ao diagnóstico da LMC (n=253)

	n (%)
HBsAg negativo / Anti-HBc negativo	168 (88.9)
HBsAg negativo / Anti-HBc positivo / Anti-HBsAg negativo	3 (1.6)
HBsAg negativo / Anti-HBc positivo / Anti-HBsAg positivo	15 (8)
HBsAg positivo / Anti-HBc positivo / Anti-HBsAg negativo	2 (1.05)
HBsAg negativo / Anti-HBc negativo / Anti-HBsAg positivo	1 (0.52)
Não testados	64 (25.3)

# RESULTADOS

- 50 (n=50/102; 49%) pacientes com mais de 5 anos de ITQ foram testados novamente para hepatite B.
- Não houve alteração no status sorológico desses pacientes.
- 41 (16,2%) pacientes foram testados à entrada no estudo.
- Ao todo, a avaliação sorológica do VHB foi realizada em 230 (90,9%) pacientes e a do VHC em 219 (86,6%).
- Foram identificados **3 casos de exposição prévia ao VHB**.
- Foi identificado **1 caso de reativação de hepatite B** induzida pelo imatinibe.
- Nenhum caso de VHC foi detectado durante o seguimento.

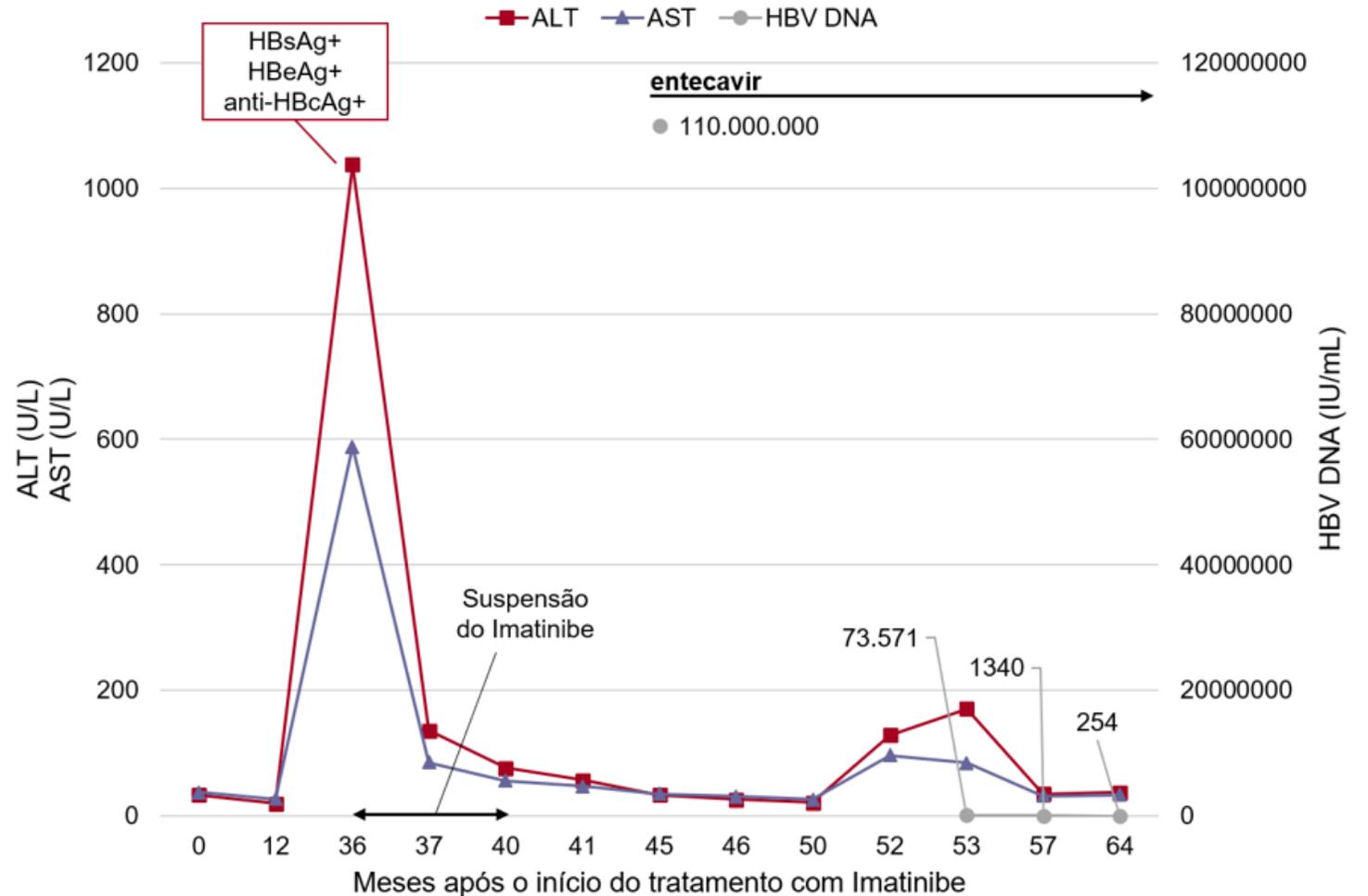
## Avaliação do status sorológico do VHB – na entrada do estudo e após mais de 5 anos de tratamento com ITQ (n=230)

	n (%)
HBsAg negativo / Anti-HBc negativo	204 (88.7)
HBsAg negativo / Anti-HBc positivo / Anti-HBsAg negativo	3 (1.3)
HBsAg negativo / Anti-HBc positivo / Anti-HBsAg positivo	17 (7.4)
HBsAg positivo / Anti-HBc positivo / Anti-HBsAg negativo	2 (0.85)
HBsAg negativo / Anti-HBc negativo / Anti-HBsAg positivo	4 (1.7)
Soroconversão de HBsAg	1 (0.4)
Não testados (de n=253)	23 (9.1)

# RESULTADOS

- Caso de reativação do VHB em paciente de 69 anos, após 3 anos de imatinibe.
- Suspensão do imatinibe por 4 meses até normalização das enzimas hepáticas.
- Tratamento com entecavir bem sucedido.
- Após 2 anos de tratamento, PCR do VHB era indetectável.

Reativação de hepatite B induzida pelo imatinibe



# DISCUSSÃO

- A prevalência de VHB nos pacientes com LMC parece ser semelhante à taxa populacional normal em nosso estado: em 2021, foram detectados 3 casos de hepatite B por 100.000 pessoas<sup>6</sup>. O VHC ao diagnóstico da LMC não foi identificado em nosso estudo.
- O tratamento com ITQ aumenta o risco de reativação do VHB<sup>7</sup> e a presença do anti-HBsAg pode não ser protetora contra essa reativação<sup>7</sup>. Portanto, em casos de exposição prévia ao VHB, a profilaxia antiviral deve ser indicada.

6. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2022. Jun. 2022.

7. Pattullo V. *World J Hepatol.* 2015;7(7):954-967.

# CONCLUSÃO

- Observamos uma baixa taxa de VHB e VHC em nossa população.
- O único caso de reativação ocorreu em um paciente que não estava em uso de profilaxia para VHB.
- Como a reativação da hepatite viral pode ocorrer durante o tratamento com ITQ, a investigação ao diagnóstico da LMC é obrigatória para detectar portadores crônicos ou infecção ativa<sup>8</sup>.
- O tratamento precoce previne a reativação e evita interrupções no tratamento da LMC.

# OBRIGADA!

## Agradecimentos:

Ao XXXI CoMAU

À minha Orientadora Dra. Kátia Pagnano

À toda equipe do Hemocentro-UNICAMP

Às Agências de Fomento:

FAPESP - bolsa de Iniciação Científica nº 2019/18291-8

PIBIC/CNPq – bolsa de Iniciação Científica