

## **Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C tratados com Alfapeginterferona e Ribavirina**

*Rafaella Lidia dos Santos Moreno*

**Resumo:** Há uma estimativa de 80 a 150 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C crônica no mundo. O tratamento indicado com melhor resposta entre os anos de 2003 a 2015, aproximadamente, foi a terapia combinada de Alfapeginterferona e Ribavirina. Durante o tratamento, os pacientes apresentaram alterações hematológicas significativas. O objetivo do trabalho foi realizar um estudo retrospectivo das alterações em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C durante o tratamento. O estudo foi constituído de 12 pacientes com idade entre 29 e 75 anos, ambos os sexos, com diagnóstico de hepatite C crônica, em tratamento combinado, sendo acompanhados no Ambulatório de Moléstias Infecciosas, do Hospital Escola Emílio Carlos, em conjunto com o Programa DST/Aids, em Catanduva, no interior de São Paulo. Foi feito o levantamento de dados por meio de consultas aos prontuários do hospital, às pastas do Programa DST/Aids, e por meio dos exames laboratoriais realizados pelo laboratório do hospital. Os resultados encontrados foram que os pacientes apresentaram alterações na série vermelha como a anemia em 75% dos casos, leucopenia (91,7%), neutrofilia (66,7%) e plaquetopenia em 58,3%, seguidos de 25% de agregação plaquetária. Em resposta ao fim do tratamento com Alfapeginterferona e Ribavirina, o hemograma dos 12 pacientes foram evoluindo para a normalidade e, conseqüentemente, negativaram o PCR RNA do HCV.

**Abstract:** There are an estimated 80 to 150 million individuals infected with the chronic hepatitis C virus in the world. The treatment indicated with the best response between the years 2003 and 2015, approximately, was the combined therapy of Alfapeginterferone and Ribavirin. During treatment, patients had significant hematological changes. The objective of the study was to conduct a retrospective study of the changes in patients infected with hepatitis C virus during treatment. The study consisted of 12 patients aged 29 to 75 years, both sexes, diagnosed with chronic hepatitis C, in a combined treatment, being followed at the Hospital Emílio Carlos Hospital, in conjunction with the Programa DST/Aids, in Catanduva, in the interior of São Paulo. Data were collected through consultations with the hospital records, the files of the Programa DST/Aids, and through laboratory tests performed by the hospital's laboratory. The results showed that the patients presented changes in the red series such as anemia in 75% of the cases, leucopenia (91.7%), neutrophilia (66.7%) and thrombocytopenia in 58.3%, followed by 25% platelet aggregation. In response to the end of the treatment with Alfapeginterferone and Ribavirin, the hemogram of the 12 patients progressed to normality and, consequently, they negatively affected the HCV RNA PCR.

## Introdução

Estima-se que no mundo existam cerca de 80 a 150 milhões de indivíduos cronicamente infectados pelo vírus da Hepatite C, sendo ele o responsável por 90% das hepatites pós-transfusionais ocorridas antes de 1990 e tem sido considerado um grande problema de saúde pública devido à sua alta prevalência no mundo (1) (2) (4) e uma das maiores causas de transplantes hepáticos no mundo (4). Os indivíduos de alto risco para infecção pelo vírus são os que recebem sangue e derivados, particularmente hemofílicos e transplantados, profissionais da saúde, dialisados, seguidos de usuários de droga, com prevalência de 11% em relação aos outros e, com menor frequência, os parceiros sexuais, familiares e filhos de infectados (2).

O termo hepatite não-A, não-B foi introduzido em 1974 para caracterizar hepatites virais em pacientes soronegativos para hepatites A e B, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr (3). A partir de 1989 a hepatite C foi elucidada, com identificação de seu agente etiológico, sendo possível clonar o genoma do que seria então conhecido como o vírus da hepatite C (VHC) (3) (4).

O vírus C é um vírus RNA pertencente à família *Flaviviridae*, composto por genoma de fita única, com aproximadamente 10.000 nucleotídeos em sua composição (1) (2) (3) (4). O vírus apresenta uma diversidade genética, resultando na classificação de vários genótipos e subtipos, que diferem na distribuição geográfica e rota de transmissão (2). No Brasil os genótipos que predominam são, em geral, 6 diferentes, prevalecendo o tipo 1, seguido de 3 e 2, que sempre devem ser testados com a genotipagem e avaliados antes de iniciar o tratamento (2). Os genótipos 1b e 4 são os mais agressivos, encontrados na literatura, com baixa resposta ao tratamento com interferon, sendo o resultado melhor do tratamento com os portadores de genótipos 2a e 2b (1).

A história natural da hepatite C é marcada pela evolução silenciosa, muitas vezes diagnosticada décadas depois da infecção (1) (4). Estudos realizados antes de 1989 eram imprecisos, em virtude da ausência de marcadores sorológicos. Após 1990, os testes mais sensíveis e específicos facilitaram o estudo e diagnóstico da doença (3). Os sinais e sintomas são comuns às demais doenças crônicas do fígado e se manifestam apenas em fases mais

avançadas da doença (4). Em aproximadamente 70% dos pacientes a doença é leve e progride em várias décadas, enquanto que em 30% pode progredir rapidamente (3).

A hepatite crônica C é geralmente assintomática, levando a um diagnóstico tardio, sendo observada em mais de 60% dos infectados pelo HCV (1) (3) (4). O sintoma mais frequente é a diminuição da força física, com ou sem alterações laboratoriais indicativas da alteração hepatocelular, como as aminotransferases, que em geral apresentam elevações em torno de cinco vezes o normal, flutuando com períodos de normalização (1) (3).

Além de alterações celulares do fígado específicas da hepatite C crônica, a doença apresenta também alterações hematológicas referentes ao tratamento utilizado, que no caso de interferon em conjunto com ribavirina, apresentam anemia aplástica, caracterizada por anemia, neutropenia e trombocitopenia, em consequência de insuficiência ou supressão de células mielóides tronco, pluripotentes, com inadequada produção ou liberação de linhagens celulares diferenciadas, como leucócitos e plaquetas (3) (4).

Ao visualizar o mielograma, a medula óssea encontra-se quase sempre acentuadamente, hipocelular, com números reduzidos de granulócitos e plaquetas. Os pacientes apresentam sempre palidez, astenia, dispneia, petéquias e equimoses, precedendo sempre ao aparecimento de lesão mielotóxica em semanas a meses, observada sempre em jovens do sexo masculino, com evolução fatal significando resposta imune auto-reativa, preferentemente ao vírus não-A, não-B (4).

A mielossupressão em pacientes tratados com interferon isolados ou combinados à Ribavirina pode cursar com redução nas contagens no sangue periférico de eritrócitos, leucócitos, neutrófilos e plaquetas, e geralmente são mais evidentes em pacientes com doença hepática avançada, sendo a anemia mais frequente quando em uso de ribavirina (1).

## **Materiais e Métodos**

Foi realizado estudo retrospectivo numa população constituída de 176 pacientes, de ambos os sexos, notificados pelo sistema SINAN, entre os anos de 2003 e 2015, nascidos entre 1931 e 1992, com diagnóstico de vírus da hepatite C pelos métodos de testagem rápida para anti-HCV, imunoensaio com testes sorológicos para detecção de anticorpos anti-HCV pelo Elisa,

PCR RNA do HCV e Genotipagem do HCV por biologia molecular, em acompanhamento no Ambulatório de Moléstias Infecciosas, do Hospital Escola Emílio Carlos, em conjunto com o Programa DST/Aids, em Catanduva, no interior de São Paulo.

Foi feito o levantamento de dados por meio de consultas aos prontuários do Hospital Escola Emílio Carlos, às pastas do Programa DST/Aids, e por meio dos exames laboratoriais realizados pelo laboratório do hospital e pelo laboratório de apoio.

Dentro de 176 pacientes, 122 eram homens e 54 mulheres, com transmissões do vírus por acidente de trabalho, convívio domiciliar, medicações injetáveis, sexual, tatuagem, transfusão, tratamento cirúrgico, dentário e usuários de drogas. Os genótipos encontrados foram 1, 2 e 3 em mulheres, e 1, 2, 3, 4 e 5 em homens. O resultado do tratamento levou a negatificação do PCR RNA do HCV em todos os pacientes, levando o tratamento ao sucesso dentro desse grupo de pacientes.

A amostra se constituiu de 12 pacientes que fizeram tratamento com Alfapeginterferona associado à Ribavirina, avaliados hematologicamente desde o início do tratamento até a normalização do hemograma. Dentro desse grupo específico, 6 eram homens e 6 eram mulheres, dentro da faixa etária de 29 anos a 75 anos. Ambos os pacientes preenchiam os critérios de inclusão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Foram excluídos pacientes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pelo vírus da hepatite B, transmissão sem conhecimento ou ignorada, genótipos inconclusivos, tratamentos sem sucesso e abandono de tratamento sem ordem médica.

## **Resultado e discussão**

A média de idade dos 12 pacientes portadores do vírus da hepatite C analisados foi de 51,5 anos (29-75 anos), sendo 6 pacientes (50%) do sexo masculino. Com relação ao estágio da doença hepática, 100% apresentavam hepatite crônica, 66,7% apresentavam genótipo 1, 25% apresentavam genótipo 3 e 8,3% apresentavam genótipo 4.

Anteriormente ao tratamento com Alfapeginterferona e Ribavirina, os pacientes apresentaram valores normais da série vermelha, como hematócrito, hemoglobina e índices hematimétricos,

valores normais da série branca, como leucócitos e neutrófilos, e, por fim, valores normais de plaquetas.

Do início do tratamento e de sua continuidade, os pacientes apresentaram alterações na série vermelha como a anemia em 75% dos casos, se diferenciando em anemia macrocítica (41,7%), anemia hipocrômica (8,3%), anemia normocítica normocrômica (50%), havendo apenas 25% de normalidade em hemoglobina e hematócrito. Já na série branca, houve normalidade, como em leucócitos normais (8,3%) e neutrófilos normais (33,3%), e também alterações, como leucopenia (91,7%) e neutrofilia (66,7%). Por fim, as plaquetas apresentaram normalização em 41,7% dos casos, e plaquetopenia em 58,3%, seguidos de 25% de agregação plaquetária. Após o término do tratamento, o hemograma desses pacientes foi evoluindo para a normalidade, e em alguns casos, mais demorados do que outros, com uma média de 4,3 anos (1-9 anos).

Considerando-se somente o período de tratamento, observa-se que as alterações apareceram em ambos os sexos, se diferenciando em alguns aspectos, como para mulheres, a anemia apareceu em 100% dos casos, a leucopenia em 100% dos casos, a neutrofilia em 33,3% dos casos e plaquetopenia em 66,7% dos casos. Já para os homens, a anemia apareceu em 50% dos casos, leucopenia em 83,3% dos casos, a neutropenia em 100% dos casos e plaquetopenia em 50% dos casos.

Em resposta ao tratamento com Alfapecinterferona e Ribavirina, os 12 pacientes negativaram o PCR RNA do HCV, sendo, o tratamento, um sucesso para esse grupo de pacientes.

## **Conclusão**

As variações de alteração e normalidade nas séries vermelha e branca, e nas plaquetas, foram frequentes em todos os pacientes infectados pelo vírus da hepatite C crônica em tratamento com Alfapecinterferona e Ribavirina. Considerando a possibilidade de eventos adversos, como rotina dos pacientes, estado nutricional, vida social, alcoolismo, o uso de drogas e entre outros, e a orientação da equipe multidisciplinar, poderão contribuir para a diminuição das alterações, mas não na normalização das mesmas, melhorando, então, a resposta ao tratamento.

## Referências Bibliográficas

1. Dani, R; Passos, M C F. *Gastroenterologia Essencial*, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, páginas ....., 2011.
2. Martins, M. A. et al. *Clínica Médica: Doenças do aparelho digestivo – Nutrição e doenças nutricionais*, 1 ed. São Paulo: Manole, páginas ....., 2009.
3. Silva, A. O. *Doenças do Fígado*, 1 ed. Rio de Janeiro: Revinter, páginas ....., 2001.
4. Ministério da Saúde. *PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções*, Brasília: Conitec, 2017.
5. Hokama, N. K; Machado, P. E. A. *Interpretação Clínica do Hemograma nas Infecções*, Botucatu, v. 72, n. 3, p. 42-46, 1997.
6. Gonçalves, C. B. T. *Comparação das reações adversas do tratamento da hepatite crônica pelo vírus C com alfainterferona ou alfapeginterferona associados à ribavirina*, Rio Grande do Sul, 2009.
7. Coelho, J. M. et. al. *Efeito da terapia com interferon preguilado e ribavirina sobre o estado nutricional de pacientes com infecção crônica pelo vírus C*, Rio de Janeiro, v. 71, n. 6/7, p. 00-00, 2013.