

AVALIAÇÃO DO HEMOGRAMA EM PACIENTES TRATADOS PARA HEPATITE C¹

EVALUATION OF BLOOD CELL COUNT IN PATIENTS TREATED FOR CHRONIC HEPATITIS C AT FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ

Cristiane Moura SILVA², Gabriella Sampaio Pereira VIANNA², Manoel do Carmo Pereira SOARES³, Ivanete do Socorro Abraçado AMARAL⁴ e Lizomar de Jesus Maués Pereira MOIA⁵

RESUMO

Objetivo: avaliar as alterações do hemograma em pacientes tratados para hepatite C crônica com interferon peguilado (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) no Ambulatório do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. **Método:** estudo transversal, realizado através de análise de 52 prontuários com aplicação de protocolos de pesquisa, posteriormente, submetidos à avaliação estatística. **Resultados:** observou-se queda nos níveis de hemoglobina, em ambos os sexos, mais importante nos três primeiros meses de tratamento. A anemia foi mais intensa com 6 meses após início da terapia. Ocorreu queda progressiva dos valores de leucócitos durante o primeiro ano de acompanhamento, caracterizando leucopenia a partir do sexto mês, com melhora após término do tratamento. Não houve ocorrência de plaquetopenia durante o período de acompanhamento. **Conclusão:** constatou-se a ocorrência de discrasia sanguínea durante o tratamento com PEG-IFN associado à RBV, caracterizada por anemia e leucopenia. No entanto, não houve trombocitopenia no período de acompanhamento.

DESCRITORES: hepatite C crônica; tratamento; hemograma; efeitos adversos.

INTRODUÇÃO

Em torno de 150 milhões de pessoas, no mundo, estão cronicamente infectadas com o vírus da hepatite C (HCV) e com risco de desenvolver cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.¹ A cada ano surgem cerca de 3 a 4 milhões de casos novos e, a cada dia, mais de 350.000 pessoas morrem por doenças hepáticas relacionadas à infecção pelo vírus C.¹

Dados da Organização Mundial da Saúde estimam que 2,5% a 10% da população brasileira esteja infectada pelo HCV.² Estudo de prevalência das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C de base populacional, realizado nas capitais brasileiras, encontrou prevalência de anti-HCV de

2,1% na região Norte. O percentual de expostos ao HCV na faixa etária de 20 aos 69 anos foi de 3,2% nessa região.³

De acordo com o Protocolo Clínico para Hepatite Viral C,⁴ a definição de caso de hepatite C crônica se dá por anti-HCV reagente por mais de seis meses e confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável.

O tratamento da hepatite C crônica objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral e redução da atividade inflamatória.⁵ A terapia baseia-se na combinação de interferon (IFN) ou interferon peguilado (PEG-IFN) com ribavirina (RBV), por um período de 48 a 72 semanas, dependendo do genótipo encontrado, obtendo-se um *clearance* em torno

¹ Trabalho realizado no Serviço de Hepatologia da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. Belém, Pará, Brasil

² Médica graduada pela Universidade do Estado do Pará. Belém, Pará, Brasil.

³ Médico pesquisador do Instituto Evandro Chagas/Sistema de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde.

⁴ Médica Doutoranda do Programa de pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará. Belém, Pará, Brasil.

⁵ Médica Professora adjunta da Universidade do Estado do Pará e da Universidade Federal do Pará.

de 80% para os genótipos virais 2 e 3 e cerca de 40% para o genótipo 1.^{4,6}

O tratamento com IFN e RBV para hepatite C ocasiona diversas alterações laboratoriais e possíveis efeitos colaterais que necessitam de monitoramento clínico e laboratorial mais rigoroso, com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento e a adequação de doses.⁷

Segundo o Ministério da Saúde,⁴ os efeitos colaterais reconhecidos da terapia com IFN convencional e PEG-IFN são: alopecia, anemia, distúrbios autoimunes, depressão ou transtornos do humor, diarreia, sintomas semelhantes aos da gripe, dor ou eritema no local da injeção, retinopatia, transtornos do sono, trombocitopenia e neutropenia, disfunção da tireoide e perda de peso. Com relação à RBV, os efeitos adversos reconhecidos são: anemia hemolítica, tosse, dispneia, gota, náuseas, erupções cutâneas e teratogenicidade.⁴

Em virtude da importância do tratamento para hepatite C e do manejo dos eventos adversos relacionados à terapia medicamentosa, e levando em consideração a carência de trabalhos científicos na região Norte envolvendo o tema, este estudo tem como objetivo avaliar as alterações do hemograma em pacientes tratados para hepatite C com PEG-IFN e RBV no Ambulatório do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA).

RESULTADOS

TABELA I – Média dos valores de hemoglobina após início do tratamento para hepatite C crônica, segundo o sexo, em pacientes acompanhados pelo Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, de 2000 a 2008.

Tempo após início do tratamento	Início	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
Hb no sexo masculino	15,13	12,7	12,8	12,05	14,28
Hb no sexo feminino	12,89	11,36	10,87	11,44	13,16

FONTE: protocolo de pesquisa
p<0,05 (teste do qui-quadrado)

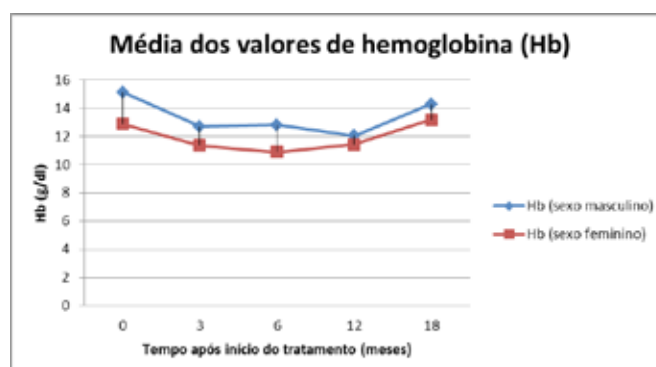


Figura 1 – Média dos valores de hemoglobina após início do tratamento para hepatite C crônica, segundo o sexo, em pacientes acompanhados pelo Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, de 2000 a 2008.

MÉTODO

Trata-se de estudo transversal realizado a partir da análise de 52 prontuários de pacientes tratados para hepatite C com PEG-IFN e RBV no Grupo do Fígado da FSCMPA, período de 01 de janeiro de 2000 a 01 de dezembro de 2008, sendo estes dados coletados em protocolos elaborados pelos pesquisadores especificamente para este estudo, que continham variáveis como: sexo, idade, valores de hemoglobina (Hb), leucócitos e plaquetas.

Os valores de hemoglobina de 12,8 g/dl em homens e 11,3 g/dl em mulheres, leucócitos de 3.800 e plaquetas de 140.000 foram adotados como limite inferior da normalidade.⁸

Foram utilizados os softwares Microsoft® Excel 2007, para confecção de dados e tabelas, e BioEstat® 5.0, para análise estatística quantitativa, utilizando-se para isso o Teste Qui-quadrado (p<0,05).

Todos os pacientes da pesquisa foram avaliados segundo os preceitos da declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, sendo respeitadas as normas de pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FSCMPA e autorizado pelos sujeitos da pesquisa através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TABELA II – Média dos valores de leucócitos após início do tratamento para hepatite C crônica, em pacientes acompanhados pelo Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, de 2000 a 2008.

Tempo após início do tratamento	Início	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
Leucócitos	5.600	4.370	3.580	3.340	4.920

FONTE: protocolo de pesquisa
 $p < 0,05$ (teste do qui-quadrado)

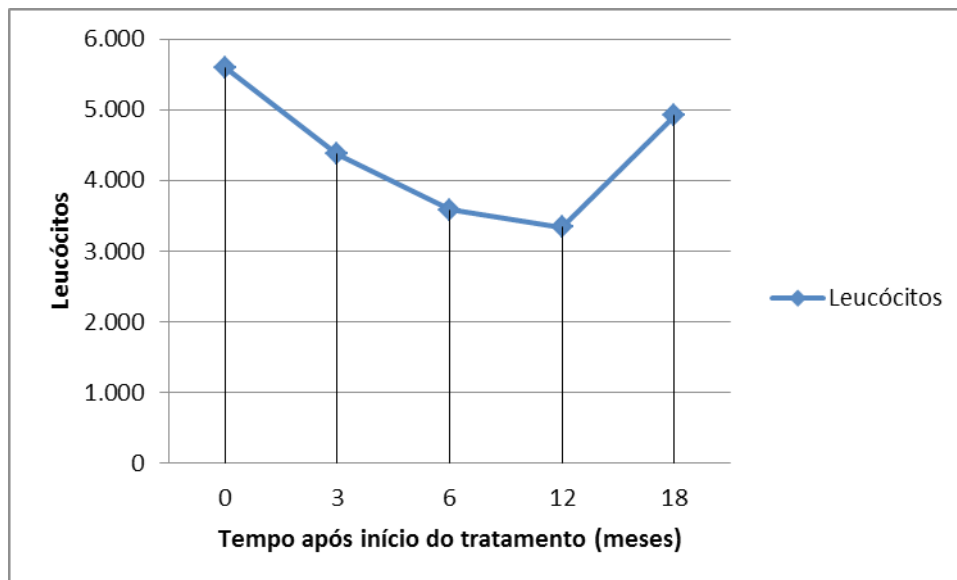


Figura 2 – Média dos valores de leucócitos após início do tratamento para hepatite C crônica, em pacientes acompanhados pelo Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, de 2000 a 2008.

TABELA III – Média dos valores de plaquetas após início do tratamento para hepatite C crônica, em pacientes acompanhados pelo Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, de 2000 a 2008.

Tempo após início do tratamento	Início	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
Plaquetas	178.872	145.330	154.543	162.921	172.000

FONTE: protocolo de pesquisa
 $p < 0,05$ (teste do qui-quadrado)

DISCUSSÃO

Quase a totalidade dos pacientes tratados com PEG-IFN e RBV apresentam um ou mais efeitos adversos durante o curso do tratamento, sendo as alterações laboratoriais o motivo mais comum de redução de dose.⁷

Neste estudo, observou-se queda nos níveis de hemoglobina, em ambos os sexos, mais importante nos três primeiros meses de tratamento, o que está de acordo com o Consenso Brasileiro que relata desenvolvimento de anemia quase imediatamente após início da terapia.⁹

No entanto, em nenhum momento a intensidade da anemia caracterizou indicação de redução de doses,⁴ uso de eritropoietina¹⁰ ou interrupção do tratamento.⁴

Diferentemente de estudo realizado em Porto Alegre, onde 39,6% dos pacientes que utilizaram ribavirina apresentaram anemia, sendo necessário o uso de fator estimulador de eritrócitos em sete destes indivíduos.¹¹

Em relato de caso de Ucciferri,¹² a paciente apresentou Hb pré-tratamento de 14,1g/dl, evoluindo com anemia (Hb 10,6g/dl) já no primeiro mês de terapia com PEG-IFN e RBV.

Alguns autores afirmam que em aproximadamente um terço dos pacientes ocorre anemia, atingindo um nadir com 6 a 8 semanas,⁷ diferente do presente estudo onde os níveis mais baixos de Hb ocorreram com 6 meses após início do tratamento. Ensaios clínicos demonstraram que em 9-15% dos casos foi necessário

reduzir as doses das medicações, devido níveis de hemoglobina abaixo de 10g/dL.⁷

Os pacientes avaliados demonstraram queda progressiva dos valores de leucócitos durante o primeiro ano de acompanhamento, apresentando-se leucopênicos a partir do sexto mês.

Gonçalves *et al*¹¹ observaram que 4,4% dos pacientes que utilizaram IFN combinado com ribavirina apresentaram leucopenia, sendo necessário o uso de filgrastima em três destes indivíduos, como fator estimulador de granulócitos. Neste estudo, houve melhora da leucopenia após término do tratamento, não sendo necessário o uso de fator estimulador de colônias ou suspender o PEG-IFN.

Segundo o Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia,⁹ a incidência aproximada de plaquetopenia associada ao tratamento com PEG-IFN e RBV é de 3 a 6%. Nesta pesquisa, não houve ocorrência de plaquetopenia durante o período de acompanhamento.

Em contrapartida, estudo desenvolvido em Porto Alegre demonstrou que 3,7% dos pacientes que utilizaram IFN combinado com RBV apresentaram plaquetopenia.¹¹ Fried¹³ observou uma frequência de 4% de descontinuidade do tratamento e modificação de dose

devido trombocitopenia associada ao PEG-IFN.

O eltrombopag olamina, um novo agonista do receptor de trombopoetina, tem sido estudado, pois poderia permitir que o tratamento para hepatite C em pacientes com trombocitopenia fosse bem sucedido. No entanto, o uso rotineiro de fatores estimuladores não deve ser recomendado, sendo a redução de dose a primeira opção no manejo das citopenias.⁷

Aproximadamente 25% dos pacientes necessitam de pelo menos uma redução de dose devido anormalidades laboratoriais durante a terapia.¹³ Neste estudo, em nenhum momento da avaliação os resultados apresentados indicaram alteração da posologia das medicações.

CONCLUSÃO

Constatou-se a ocorrência de discrasia sanguínea durante o tratamento com PEG-IFN associado à RBV, no tratamento da hepatite C crônica, caracterizada por anemia e leucopenia, como já descrito em diversos trabalhos. No entanto, não houve plaquetopenia no período de acompanhamento, o que diverge dos dados da literatura atual. Ressalta-se a necessidade de realizar estudos com maior casuística e estratificação do estágio da hepatite crônica C para ratificar esses resultados.

SUMMARY

EVALUATION OF BLOOD CELL COUNT IN PATIENTS TREATED FOR CHRONIC HEPATITIS C

Cristiane Moura SILVA, Gabriella Sampaio Pereira VIANNA, Manoel do Carmo Pereira SOARES, Ivanete do Socorro Abraçado AMARAL e Lizomar de Jesus Maués Pereira MOIA

Objective: to evaluate changes in blood cell count of patients treated for chronic hepatitis C with pegylated interferon (PEG - IFN) and ribavirin (RBV) at “Ambulatório do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará”. **Method:** transversal study with 52 patient’s records by implementation of research protocols subsequently analyzed statistically. **Results:** there was a reduction in hemoglobin levels in both sexes, more important during the first three months of treatment. Anemia was more severe with 6 months of therapy. There was a reduction in leukocytes during the first year of follow-up, featuring leukopenia at the sixth month with improvement after the end of treatment. There was no occurrence of thrombocytopenia during the monitoring period. **Conclusion:** occurrence of blood dyscrasias during treatment with PEG - IFN in combination with RBV, characterized by anemia and leukopenia. However, there was no thrombocytopenia during the follow-up.

KEY WORDS: chronic hepatitis C. Treatment. Blood cell count. Adverse effects.

REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization. Hepatitis C, 2013. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> - Acessado em: 01 de dezembro de 2013.
2. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009; 29(s1): 74–81.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
4. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
5. Strauss E. Hepatite C. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2001; 34 (1): 69- 82.
6. Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2007; 11(11).
7. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD practice guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009; 49(4): 1335-74.
8. Ângulo IL. Interpretação do hemograma clínica e laboratorial – Hemocentro de Ribeirão Preto. Disponível em <http://www.sogab.com.br/hemograma2.pdf> - Acessado em: 01 de dezembro de 2013.
9. Sociedade Brasileira de Infectologia. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. São Paulo: 2008.
10. Tortorice K. Recombinant Erythropoietin Criteria for Use for Hepatitis C Treatment-Related Anemia, 2007. Disponível em <http://hivinsite.ucsf.edu/algorithm/HCV-treatment/epo-criteria.pdf> - Acessado em: 01 de dezembro de 2013.
11. Gonçalves CBT, Amaral KM, Sander GB, Martins NLC, Pereira L, Picon PD. Effectiveness of alpha interferon (+ribavirin) in the treatment of chronic viral hepatitis C genotypes 2 and 3 in a Brazilian sample. *Arq. Gastroenterol.* 2012; 49(2): 150-156.
12. Ucciferri C, Mancino P, Vignale F, Vecchiet J, Falasca K. Induction with ribavirin in a relapsing patient with chronic HCV hepatitis. *Braz. J. Infect. Dis.* 2012; 16(3): 297-299.
13. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 2002; 36: S237-244.

Endereço para correspondência

Cristiane Moura Silva
Rua Arcipreste Manoel Teodoro, 103, 1201
Batista Campos
CEP: 66023-700
Belém – Pará – Brasil
Telefone: (91)3241-0649
E-mail: cristianemoura88@gmail.com

Recebido em 05.02.2013 – Aprovado em 14.05.2014