

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ E INFECÇÃO POR HEPATITE E: UMA REVISÃO DA LITERATURA

GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME AND HEPATITIS E INFECTION: A REVIEW OF THE LITERATURE

Artur Barros Almeida¹
Gabriel Antonio Azevedo Lima²
Leticia Valentino de Godoy³
Marcella Aires Siqueira⁴
Rennan Santos de souza⁵

RESUMO: A síndrome de Guillain-Barré é uma doença periférica pós-infecciosa e autoimune induzida, caracterizada por uma fraqueza simétrica e bilateral rapidamente progressiva dos membros em sua forma clássica, uma polirradiculoneuropatia desmielinativa inflamatória aguda. Embora a forma clássica dessa síndrome esteja mais comumente relacionada ao vírus da hepatite E, quaisquer outros tipos da síndrome podem seguir-se à infecção por HEV. Cerca de dois terços dos pacientes têm uma infecção prévia pelo vírus da hepatite E 3 semanas antes do início da fraqueza. Alguns agentes infecciosos comuns que causam Guillain-Barré são os seguintes: *Campylobacter jejuni*, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e vírus da hepatite B.

4212

Palavras-chave: Síndrome de Guillain-Barré. Vírus da hepatite E. Neuropatias periféricas.

ABSTRACT: Guillain-Barré syndrome is a post-infectious and autoimmune-induced peripheral disease characterized by a rapidly progressive symmetric and bilateral weakness of the limbs in its classic form, an acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Although the classic form of this syndrome is most commonly related to the hepatitis E virus, any other types of the syndrome may follow HEV infection. About two-thirds of patients have a previous hepatitis E virus infection 3 weeks before the onset of weakness. Some common infectious agents that cause Guillain-Barré are the following: *Campylobacter jejuni*, cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and hepatitis B virus.

Keywords: Guillain-Barré syndrome. Hepatitis E virus. Peripheral neuropathies.

¹Graduando em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce, Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

²Graduando em medicina pela Faculdade São Leopoldo Mandic Araras. Faculdade São Leopoldo Mandic Araras – FSLMA.

³Graduanda em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce. Universidade Vale do Rio Doce - Governador Valadares – UNIVALE.

⁴Graduanda em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce, Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

⁵ Graduando em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce, Universidade Vale do Rio Doce - Governador Valadares – UNIVALE.

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) é a principal causa de hepatite em todo o mundo e pode ser observada mais comumente nos países subdesenvolvidos. A infecção pelo HEV é geralmente aguda e autolimitada, embora possa tornar-se crônica em indivíduos imunodeprimidos. Nos países subdesenvolvidos, o HEV 1 e o HEV 2 espalham-se entre humanos pela via fecal-oral, principalmente através de água e alimentos contaminados. A característica da transmissão explica o padrão de casos por vezes esporádicos frequentes e, ocasionalmente, grandes surtos em áreas com saneamento precário. (Fousekis et al, 2020)

Nos países desenvolvidos, HEV 3 e HEV 4 se espalham de reservatórios animais para humanos, e recentemente, a transmissão esporádica por HEV em países desenvolvidos teve um aumento, indicando que a infecção por HEV está se tornando mais notável nesses países do que antes. (Jha et al, 2021)

A síndrome de Guillain-Barré é uma doença periférica pós-infecciosa e autoimune induzida, caracterizada por uma fraqueza simétrica e bilateral rapidamente progressiva dos membros em sua forma clássica. Alguns agentes infecciosos comuns que causam SGB são os seguintes: *Campylobacter jejuni*, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e vírus da hepatite B. (Fousekis et al, 2020) (Jha et al, 2021)

2. OBJETIVO

O objetivo desta revisão é esclarecer a patogênese da síndrome de Guillain-Barré associada à infecção pelo vírus da hepatite E, as apresentações clínicas e o diagnóstico, além de delinear o manejo e prevenção subsequentes.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: Guillain-Barré syndrome, Hepatitis E virus, Peripheral neuropathies. Foram encontrados 22 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 6 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao

ano de 2018 foram excluídos da análise, selecionando-se 7 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

4. PATOGÊNESE

Os mecanismos claros pelos quais o HEV pode induzir a SGB ainda são desconhecidos, mas existem duas possíveis causas de patogênese propostas. Uma delas é o dano viral direto devido à replicação do HEV no sistema neurológico e a outra é a resposta imune indireta, também chamada de mimetismo molecular. (Jha et al, 2021)

O vírus da hepatite E é tradicionalmente considerado apenas hepatotrópico, mas já foi demonstrado que o HEV pode não apenas infectar o tecido hepático, mas também infectar células neurais diretamente *in vitro*. Além disso, linhas celulares derivadas de neurônios representadas por células de glioblastoma têm capacidade de suportar a replicação a longo prazo e a produção de HEV infeccioso. Além disso, é comprovado que o HEV é capaz de romper a barreira hemato encefálica e reduzir a expressão da zônula ocludens-1 (ZO-1), uma proteína chave de junção estreita apresentada entre o endotélio cerebral e os pés terminais dos astrócitos, sendo possível infectar o LCR. (Liu et al, 2020)

Outra hipótese é que o HEV induz SGB por resposta autoimune com reatividade cruzada, também chamada de mimetismo molecular. A mielina e os glicolipídeos axonais são fáceis de serem considerados como alvos antigênicos de anticorpos antigangliosídeos, por terem partes livremente expostas a fatores circulantes. Esta característica vulnerável dos locais afetados pela SGB pode explicar parcialmente o mecanismo autoimune da SGB induzida por infecção aguda. (Jha et al, 2021) (Liu et al, 2020)

As células T e uma variedade de citocinas podem estar envolvidas neste processo patológico, ativando macrófagos endoneuriais para liberar radicais tóxicos de óxido nítrico e ajudando as células B a produzir anticorpos. (Jha et al, 2021) (Liu et al, 2020)

5. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A idade média dos pacientes acometidos é de 52 anos e os homens são afetados em maior proporção que as mulheres. Os pacientes, geralmente, desenvolvem SGB associada ao HEV após apresentarem sintomas leves ou moderados semelhantes aos da hepatite, incluindo febre, náusea, vômito, dor abdominal, hepatomegalia e icterícia por vários dias. (Webb et al, 2020)

As manifestações neurológicas variam, apresentando-se classicamente como dormência e fraqueza nos membros inferiores progredindo rapidamente para tetraplegia com ou sem envolvimento dos músculos respiratórios ou dos músculos inervados pelos nervos cranianos. Outros sintomas incluem a tríade de fraqueza oculomotora, arreflexia e ataxia na síndrome de Miller Fisher (MFS), paraparesia pura, fraqueza faríngeo-cervico-braquial, paralisia facial bilateral, polirradiculopatia lombar bilateral e dor lombar aguda grave na linha média. (Webb et al, 2020) (Meyyur Aravamudan et al, 2019)

Os achados físicos mais significativos são reflexos tendinosos diminuídos ou ausentes, cuja gravidade é relevante para o grau de fraqueza dos membros. Os reflexos patológicos são geralmente negativos em pacientes com SGB associada ao HEV. (Meyyur Aravamudan et al, 2019)

6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SGB associada ao HEV pode ser estabelecido com base em apresentações clínicas, achados físicos e resultados sorológicos positivos para anti-HEV IgM. Testes sorológicos e RT-PCR para outros patógenos devem ser realizados para descartar a possibilidade de reatividade cruzada. A definição de infecção aguda por HEV é a presença de IgM anti-HEV usando ensaio imunoenzimático (ELISA), com ou sem IgG, e complementado pela detecção de RNA de HEV no soro usando RT-PCR. (Lhomme et al, 2021) (Webb et al, 2020)

A função hepática anormal geralmente indica infecção por HEV e os níveis de bilirrubina sérica total e/ou enzimas hepáticas, principalmente alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST) séricas, apresentam uma elevação notável, muito além do valor de referência normal. É necessário excluir outros diagnósticos diferenciais identificados para fraqueza, por meio de estudos de condução nervosa, por exemplo. A punção lombar também desempenha um papel crucial na melhoria da certeza diagnóstica. A análise do LCR de GBS é caracterizada por dissociação albuminocitológica (elevação dos níveis de proteína no LCR acima do valor normal laboratorial e contagem total de leucócitos no LCR <50 células/ μ l). (Webb et al, 2020)

7. TRATAMENTO

Atualmente, não há evidências de que a SGB associada ao HEV tenha respostas diferentes à terapia padrão para SGB ou tenha um prognóstico específico, uma vez que pacientes com infecção pura por HEV normalmente não necessitam de tratamento especial devido à sua remissão espontânea. No entanto, a SGB secundária à infecção por HEV é uma doença potencialmente fatal necessitando de medidas de suporte que incluem monitorização da função respiratória, ventilação mecânica ou intubação, monitorização cardíaca e hemodinâmica, prevenção de trombose venosa profunda, gestão de possíveis disfunções da bexiga e do intestino, gestão da dor neuropática, início precoce de fisioterapia e reabilitação e apoio psicossocial. (Fousekis et al, 2020)

A imunoglobulina intravenosa é considerada tão eficaz quanto o PLEX para SGB, tendo seu mecanismo farmacológico provavelmente relacionado a neutralização de anticorpos, o bloqueio do receptor Fc ou a imunomodulação em células B e células T. Os efeitos colaterais consistem principalmente em dor de cabeça, febre, náusea, taquicardia, dor no peito e hipotensão. Os corticosteróides orais e intravenosos não são eficazes no tratamento da SGB. A combinação com a imunoglobulina pode acelerar a recuperação devido à correção de fatores prognósticos conhecidos, mas não tem impacto no resultado a longo prazo e na dor neuropática. (Jha et al, 2021)

Pacientes imunocompetentes normalmente eliminam o vírus espontaneamente após infecção aguda por HEV, portanto não é definitivamente necessário administrar tratamento antiviral para pacientes com SGB associada a HEV se eles tiverem um sistema imunológico saudável. A terapia antiviral pode ser considerada quando os pacientes adquirem infecção por HEV extremamente grave. Além disso, para pacientes com infecção crônica por HEV ou populações imunocomprometidas, isto é, receptores de transplantes de órgãos, pode ser benéfico usar a ribavirina para ajudar o sistema imunitário deficiente a remover organismos virais. (Jha et al, 2021) (Fousekis et al, 2020)

8. PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO

A melhor estratégia para prevenir a SGB associada ao HEV nos países em desenvolvimento seria o investimento em saneamento adequado, o que pode diminuir significativamente a taxa de infecção pelo HEV. Para os países desenvolvidos, a prevenção

é dificultada devido a uma série de possíveis vias de infecção. É provável que a vacina se torne um dos métodos mais eficazes nos grupos de alto risco com infecção por HEV. O diagnóstico e o tratamento precoces são importantes para pacientes com infecção por HEV, no caso de ataque de SGB subsequente. (Liu et al, 2020)

A maioria dos pacientes com SGB associada ao HEV tem prognóstico favorável, mas alguns pacientes não recuperam a força total na movimentação dos membros. Algumas características da SGB associada ao HEV podem indicar um mau prognóstico, idade tardia de início, necessidade de intubação ou VM na primeira semana de doença e fraqueza grave. (Liu et al, 2020) (Lhomme et al, 2021)

CONCLUSÃO

A infecção pelo vírus da hepatite E foi frequentemente associada à SGB ou variantes da SGB. Dois possíveis mecanismos de patogênese foram propostos e requerem mais estudos para explorar mais detalhes. A prevenção e o diagnóstico precoce da SGB associada ao HEV podem ser difíceis e desafiadores porque os sintomas prodrômicos da infecção são geralmente assintomáticos ou levemente sintomáticos. Para os médicos, é particularmente importante estar ciente deste gatilho subjacente da SGB em sua investigação.

4217

REFERÊNCIAS

FOUSEKIS, Fotios S et al. “Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview.” *Clinical and molecular hepatology* vol. 26,1 (2020): 16-23. doi:10.3350/cmh.2019.0082

JHA, Ashish Kumar et al. “Neurological manifestations of hepatitis E virus infection: An overview.” *World journal of gastroenterology* vol. 27,18 (2021): 2090-2104. doi:10.3748/wjg.v27.i18.2090

LIU, Hang, and Ying Ma. “Hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome: Revision of the literature.” *Brain and behavior* vol. 10,1 (2020): e01496. doi:10.1002/brb3.1496

LHOMME, Sébastien et al. “Hepatitis E Virus Infection: Neurological Manifestations and Pathophysiology.” *Pathogens (Basel, Switzerland)* vol. 10,12 1582. 3 Dec. 2021, doi:10.3390/pathogens10121582

MEYYUR Aravamudan, Veeraraghavan et al. “Beyond the Liver, Hepatitis E Can Affect the Nerves, Pancreas, and Blood Vessels. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis E: A Comprehensive Literature Review.” *Cureus* vol. 11,8 e5499. 27 Aug. 2019, doi:10.7759/cureus.5499

MØHL, Thomas, and Christian Peter Midtgaard Stenør. Ugeskrift for laeger vol. 183,29 (2021): V01210002.

WEBB, G W, and H R Dalton. “Hepatitis E: an expanding epidemic with a range of complications.” *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 26,7 (2020): 828-832. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.039